

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 58

Ek Sayı / Supplement

Ekim / October 2019

Sayfa / Pages: 1-74

Editör / Editor

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Kurulu / Publication Committee of Ege University Faculty of Medicine

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye

Gül AKTAN - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Dept. of Pediatrics, İzmir, Türkiye

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye

Yusuf ÖZBEL - Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye

Semra KARAMAN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye

Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye

Altuğ YAVAŞOĞLU - Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatistician

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnostics, Izmir, Turkey

Juzar ALI - LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States

J Patrick BARBET - University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France

Ali BAŞÇI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Izmir, Turkey

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland

Stephen KANTROW - Louisiana State University School of Medicine, Associate Professor of Medicine, New Orleans, Louisiana, United States

Jose A. KARAM - MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States

Eduardo Weruaga PRIETO - Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neuroreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain

Metin ÖZDEMİRLİ - Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States

Hasan TEKGÜL - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, Izmir, Turkey

Tarık TIHAN - University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States

Utku YAVUZ - Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany

Yazışma Adresi / Address for Correspondence : Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +90 232 390 31 03

E-posta / E-mail : egedergisi35@gmail.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kùltür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 18679

Basım / Press


Ege Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İZMİR
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


Basım Tarihi / Date of Press

25.10.2019

Yıllık abone ücreti 100 TL, tek sayı bedeli 25 TL'dir.
The annual subscription fee is 100 TL, the single issue fee is 25 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com.tr adresine mesaj gönderebilir ya da
232.3903103 / 232.3903186 numaralı telefonu arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com.tr or you
may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web
adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak erişilebilir.

*ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be
obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the
manuscript on the web site.*

Değerli Okuyucu,

İlki 1991 yılında yapılan, sonra her iki yılda bir düzenlenmeye devam edilen ve ulusal anlamda en eski romatoloji toplantılarından birisi olan Ege Romatoloji Günleri'nin on beşincisini 15-18 Kasım tarihleri arasında Denizli'de düzenledik. Bilimsel içeriği ve konuların işlenme şekli ile romatolojinin farklı alanlarına ilgi duyan tüm hekimlerimize yönelik bir toplantı gerçekleştirdik.

Bu toplantıda tartışılan konuların daha geniş kitlelere ulaşabilmesi için Ege Tıp Dergisi Ek Sayısı çıkarmaya karar verdik. Bu sayıya katkıda bulunan tüm yazarlara ve emeği geçenlere çok teşekkür ediyorum. Ek sayının ilgili hekimlere faydalı ve yol gösterici bir kaynak olmasını diliyorum.

Doç. Dr. Gonca Karabulut
Romatoloji Ek Sayısı Misafir Editörü
Ekim 2019

İÇİNDEKİLER
(CONTENTS)**TNF-Alfa inhibitörleri ile tedavi seyrinde gelişen alerjik reaksiyonlar***Hypersensitivity reactions to TNF-A inhibitors*

Sevim Bavbek

1

Anti-TNF tedavisi seyrinde gelişen üveitler: primer hastalıktan mı ilaçtan mı?*Uveitis under anti-TNF therapy: Adverse effect or disease course?*

Didem Arslan

6

Anti-TNF tedavi seyrinde gelişen otoimmün hastalıklar: Eşlik eden hastalık mı? İlaça mı bağlı?*Autoimmune diseases during anti-TNF therapy: Coexisting disease? Drug-induced?*

Selda Çelik

8

Biyolojik ajanların pulmoner komplikasyonları*Pulmonary complications of biological agents*

M. Sezai Taşbakan

11

Osteoartrozda yeni tedavi yöntemleri*New therapy methods in osteoarthritis*

Diren Özer Sibel Eyigör

14

Romatizmal ağrıların palyasyonunda girişimsel ağrı tedavisi yöntemleri*Interventional pain treatment modalities in palliation of rheumatic pains*

İdris Şevki Köken

Can Eyigör

22

Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlarla etkileşimler bakımından analjezik ilaçların akılcı kullanımı*Rational use of analgesics with regard to the interactions with disease-modifying anti-rheumatic drugs*

Aytül Önal

27

İmmün checkpoint inhibitörleri ilişkili bağ dokusu hastalıkları*Immune checkpoint inhibitors related connective tissue diseases*

Ayten Yazıcı

34

Romatolojik hastalıklarda fibromiyaljinin payı*The role of fibromyalgia in rheumatic diseases*

Arzu On

38

Fibromiyaljide güncel ilaç tedavisi*Current drug treatment in fibromyalgia*

Seval Pehlevan

43

Psoriatik artritin tedavisinde yeni ilaçların karşılaştırması*The comparison of new biologic treatments in psoriatic arthritis*

Figen Yargucu Zihni

48

İnflamatuvar miyozitler: İdiyopatik mi? Çakışma mı? Paraneoplastik mi?

Inflammatory myositis: Idiopathic? Overlap? Paraneoplastic?

Gerçek Can

51

Osteoporozda farmakolojik tedavi

Pharmacological treatment of osteoporosis

Yeşim Kirazlı

58

Kanser immünoterapisi sırasında gelişen inflamatuvar artrit olgusu

Inflammatory arthritis during immune checkpoint inhibitors therapy: case report

Tuncer Şak

Burçak Karaca

Figen Yargucu Zihni

64

Romatizmal hastalıklarda karıştırıcı faktör olarak fibromyalji

Fibromyalgia as a confounding factor in rheumatologic diseases

Mehmet Nedim Taş

Figen Yargucu Zihni

Fahrettin Öksel

67

Bilinen en eski çelişki

The oldest known paradox

Mete Kara

Hayriye Koçanaoğulları

Figen Yargucu Zihni

Gonca Karabulut

69

Dermatomiyozit ve malignite birlikteliği: Bir olgu örneği

Malignancy in dermatomyositis: a case report

Göksel Tanıgör

Hayriye Koçanaoğulları

Figen Yargucu Zihni

Gonca Karabulut

71

Hipokalemik periyodik paralizi ile başlangıç gösteren primer Sjögren sendromu

Primary Sjögren's syndrome presenting with hypokalemic periodic paralysis

Hande Ece Öz

Mete Kara

Gonca Karabulut

Yasemin Kabasakal

73

TNF- α inhibitörleri ile tedavi seyrinde gelişen alerjik reaksiyonlar*Hypersensitivity reactions to TNF- α inhibitors*

Sevim Bavbek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Öz

Kronik romatizmal ve alerjik hastalıkların tedavisinde TNF- α inhibitörleri sıklıkla kullanılır. Şu anda kullanımda olan beş TNF-alfa inhibitörü mevcuttur. Bunlar; infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol'dür. Bu ilaçlar genelde güvenlidirler ve iyi tolere edilirler ancak sistemik veya lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gibi aşırı duyarlık reaksiyonuna neden olabilirler. İntravenöz veya subkutan ilaç desensitizasyonu bu durumlarda etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Sözcükler: TNF- α inhibitörü enjeksiyon yeri reaksiyonu, aşırı duyarlık reaksiyonu, biyolojik ajanlar, desensitizasyon.

Abstract

Patients with chronic inflammatory and autoimmune diseases are repeatedly exposed to TNF- α inhibitors. Currently five TNF- α inhibitors such as infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab and certolizumab are available. Although these agents are generally well tolerated and safe, systemic such as urticaria, angioedema and anaphylaxis or local hypersensitivity reactions as local injection site reaction have been reported with the use of these drugs. Intravenous or subcutaneous rapid drug desensitization is a valid therapeutic option to preclude their use in sensitized patients.

Keywords: TNF- α inhibitors, injection site reaction, systemic hypersensitivity reaction, biological agents, desensitization.

Giriş**A- Tümör Nekroz Faktör-Alfa (Tnf-A) İnhibitörleri**

TNF- α , inflamasyonun temel mediatörlerinden biridir, proinflamatuvar interlökinleri uyarır, lökosit göçünü artırır, nötrofil ve eozinofilleri aktive eder, akut faz reaksiyonlarını uyarır. Bu nedenle, bu sitokinin aktivasyonuna engel olan TNF- α inhibitörleri; romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriasis/psoriatik artrit, juvenil idiopatik artrit, Chron hastalığı, ülseratif kolit gibi kronik romatizmal ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde tek başlarına veya diğer tedavi seçeneklerine eklenerek sıklıkla kullanılırlar (1). Şu anda kullanımda olan beş TNF- α inhibitörü mevcuttur. Bunlar; infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab ve pegoldür (2). Bu ilaçlar genelde güvenlidirler ve iyi tolere edilirler. Ancak bir grup istenmeyen ilaç reaksiyonuna da neden olabilirler (3). Bu grup ilaçlarla hem etki mekanizması ile ilişkili olan yan etkiler hem de immün mekanizmaların katılımı ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları tanımlanmıştır.

Bu makalede TNF- α inhibitörü ile ortaya çıkan istenmeyen ilaç reaksiyonlarından sistemik veya lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gibi alerjik reaksiyonlar yada daha geniş tanımı ile aşırı duyarlılık reaksiyonları anlatılacaktır.

Infliximab

Infliximab (IFX) bir kimerik IgG1 monoklonal antikorudur. İlk kullanıma giren ve bu nedenle de en çok kullanılan TNF- α inhibitörüdür. 1998'de kullanıma girmesi ile başta inflamatuvar barsak hastalıkları olmak üzere pek çok kronik inflamatuvar ve romatizmal hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (4, 5).

Etanercept

Etanercept (ETN), TNF- α reseptörünün ligand bağlayan bölümünün IgG'nin Fc bölgesine füzyonu ile oluşan rekombinant bir proteindir ve esas olarak da TNF- α solubl formuna bağlanır. Ayrıca lymphotoxin- α 'yı (LT- α) bloke eden tek TNF- α inhibitörüdür. Romatoid artrit, AS, psoriatik artrit ve juvenil idiopatik artrit gibi çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Etkinliği ve güvenilirliği pek çok çalışmada gösterilmiştir, ancak sıklıkla enjeksiyon yeri reaksiyonuna ve az da olsa sistemik alerjik reaksiyona yol açar (6, 7).

Yazışma Adresi: Sevim Bavbek
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı
E-mail: sevim.bavbek@medicine.ankara.edu.tr

Adalimumab

Adalimumab (ADA), TNF- α 'yı inhibe eden tam human bir IgG1 monoklonal antikordur ve kronik romatizmal ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılır. Tam human bir monoklonal antikor olarak oldukça güvenilir olmakla birlikte az da olsa sistemik veya lokal aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olur (8-10).

Golimumab

Golimumab bir human IgG1 monoklonal antikorudur. İnsanda TNF- α 'ya yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır. Enjeksiyon yeri reaksiyonu veya makulopapüler döküntüye neden olduğunu bildiren veriler vardır (11,12).

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol humanize monoklonal antikorun, *fragment antigen binding* (Fab) parçasının ilacın vücutta yarı ömrünü artırmak için polietilen glikol ile kombine olmuş bir TNF- α inhibitörüdür (13).

Düşük oranda enjeksiyon yeri reaksiyonuna yol açtığı bildirilmiş ancak sistemik alerjik reaksiyona neden olduğu konusunda veri yoktur (11, 12).

B- TNF- α İnhibitörlerine Karşı Gelişen Alerjik veya Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

TNF- α inhibitörlerine karşı sistemik veya lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. İntravenöz ve subkutan kullanılan TNF- α inhibitörlerine karşı sistemik reaksiyonlar gelişirken, subkutan kullanılan TNF- α inhibitörlerine karşı ek olarak lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişir. Her iki reaksiyon tipi de erken veya geç ortaya çıkabilir. Erken reaksiyonlar enjeksiyonu izleyen ilk 24 saatte, çoğunlukla da ilk 1-6 saatte ortaya çıkarlar. Geç reaksiyonlar ise 24 saat ile 14 gün içinde görülürler (14).

1- Sistemik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

a- Klinik özellikler

TNF- α inhibitörleri ile ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları sistemik veya lokal olabilir. Erken tip sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları kaşıntı, eritem, ürtiker, anjiödem gibi deri ve mukozaya sınırlı hafif reaksiyonlardan sistemik anafilaksiye kadar değişen şiddette olabilir (7-10). Olayın alerjik olduğunu düşündüren semptomlar ürtiker, hırıltılı solunum (wheezing), öksürük atağı veya çoklu sistem tutulumu ile seyreden anafilaksidir. Klinik bulgusu alerjik reaksiyona benzeyen ancak ilaç ile ilk karşılaşmada ortaya çıkan ve daha hafif klinik bulgularla seyreden infüzyon reaksiyonlarında da benzer bulgular olabilir ama daha çok; ateş, titreme, bel, sırt ve baş ağrısı, bulantı, kusma, nefes darlığı, hipo/hipertansiyon, taşikardi ve kızarma (flushing) vardır. Gerçekte infüzyon reaksiyonları immün mekanizmalarla açığa çıkan alerjik reaksiyonlardan daha sık görülür (14).

Geç tip sistemik reaksiyonlar ise Tip III veya Tip IV immün mekanizmanın katılımı ile ortaya çıkan aşırı

duyarlılık reaksiyonlarıdır. Tip III'de immün komplekslerin deri, böbrek veya diğer organlarda küçük damar duvarlarında toplanması ile serum hastalığına benzer bir klinik ortaya çıkar. Ateş, halsizlik, kas ağrısı, artrit/artralji, çene eklemine ağrı veya sertlik, deride eritem veya döküntü, kaşıntı, purpura ve konjonktival eritem ile karakterlidir (11).

Tip IV immün mekanizmanın katıldığı alerjik reaksiyonlar ise makulopapüler döküntüler gibi hafif veya lökositoklastik vaskülit, eritem multiforme (EM), Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi deri tutulumları ile seyrebilir. Ciddi deri tutulumları daha çok RA olan kadın hastalarda görülmüştür (11, 15).

b- Mekanizmalar

Humoral yanıtlar

TNF- α inhibitörleri büyük molekülü proteinlerdir ve immün sistemi özellikle de humoral immün sistemi kolaylıkla uyarabilirler. TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen humoral yanıtlar en erken 10-14 günde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tekrarlayan karşılaşmalarda görülür. Çoğunlukla IgG tipidir ancak az oranda IgE ve IgM tipi antikorlar olarak ortaya çıkarlar. Bu antikorların en zararsız hali geçici olmalarıdır ancak bazı durumlarda nötralizan veya non-nötralizan antikor özelliği gösterebilirler. Non-nötralizan olanlar genelde geçici olarak bulunurken nötralizan olanlar hastalığın aktivitesini azaltabilir ve klinik remisyona engel olabilirler. TNF- α inhibitörleri kullanan hastaların %30'dan fazlası başlangıçtaki tedavi yanıtlarını zamanla kaybetmişlerdir (16, 17).

TNF- α inhibitörleri ve bunlara karşı gelişen antikorlardan oluşan immünkompleksler ilacın klirensi arttığı için daha yüksek ilaç dozu gerektirebilir ve bu da yan etki ihtimalini artırır. Infliximab (IFX) bir kimerik IgG1 monoklonal antikor olarak %25 oranında sıçana ait moleküller taşır ve bu moleküllere karşı anti-IFX antikorlar gelişirler. Adalimumab human monoklonal antikor olmasına karşın ona karşı da monoklonal antikorlar gelişebilir ancak ADA'nın hangi parçasına karşı antikor geliştiği yeterince açık değildir. Golimumab ve Certolizumab pegol'e immün yanıtlar için uzun dönem izlem gerekmektedir (5). TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen humoral yanıtlar üzerinde ilacın kendi moleküler özelliği dışında başka faktörlerin de rolü vardır. Hastanın genetik özellikleri (-308 G/G, -857 C/T, +489 GG, HLA-DRB1-0404 ve 0101), tedaviye ara verilmesi ve sonra tekrar başlanması (5-8 kat risk), birlikte methotrexate veya leflunomid gibi immünsüpresiflerin verilmesi TNF- α inhibitörlerine karşı nötralizan antikorların gelişimini azaltır (14).

Kullanımda olan TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen antikor insidanslarının farklı romatolojik veya inflamatuvar hastalıklarda ve kullanılan TNF- α inhibitörlerine göre farklı oranlarda olduğu dikkati çekmiştir (Tablo-1).

Tablo-1. TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen antikorlar (1,8,10).

• Infliximab sp. antikor	– %12-62.5 (RA, Chron hst.) – %20-37.5 (AS) – %13 (tüm inflamatuvar hst.)
• Certolizumab pegol sp. antikor	– %3.3-25.3 (Chron hst.)
• Adalimumab sp. antikor	– %0.3- 2.8-38 (Chron hst.) – %51 (Psoriasis) – %30 (AS)
• Golimumab sp. antikor	– %16 (RA) – 0.4-2.9 (Chron hst.)
• Etanercept sp. antikor	– %0.6-%3-%18 (RA-AS)

TNF- α inhibitörlerine karşı gelişen antikorlardan IgE izotipi, klasik Tip I immün mekanizma ile erken sistemik alerjik reaksiyonlara yol açarlar. IgG izotipinin ise Fc parçasının makrofajlar üzerindeki Fc reseptörüne bağlanması ve bu reseptörü taşıyan makrofaj, bazofil ve nötrofil gibi hücrelerden mediatör salınımı ile erken sistemik alerjik reaksiyonlara yol açacağı varsayılmaktadır ancak bu mekanizma daha çok hayvan modellerinde çalışılmıştır (5, 11, 18).

Kliniği erken sistemik alerjik reaksiyonlara benzeyen ancak TNF- α inhibitörleri ile ilk karşılaşmada ortaya çıkan akut infüzyon reaksiyonlarının hangi mekanizma ile ortaya çıktığı çok iyi bilinmemektedir. Kullanılan TNF- α inhibitörünün aktif makrofajlar veya diğer immün hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olması ile ilişkilendirilmiştir (11, 18).

Hücresel yanıtlar

Tip IV immün mekanizmanın katıldığı alerjik reaksiyonlarında altta yatan hücresel immün mekanizmalar çok fazla çalışılmamıştır. Ancak geç okuma IDT test pozitifliği ve biyopsi örneklerinde histolojik veya histokimyasal araştırmalar yapılmıştır (11).

2- Lokal Aşırı Duyarlık Reaksiyonları

Subkutan uygulanan TNF- α inhibitörleri ile ortaya çıkan enjeksiyon yeri reaksiyonları en sık görülen istenmeyen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların oluş mekanizması hakkında yapılan çalışmalar azdır. Bir kısmı irritatif bir kısmı immün mekanizmalar aracılığı ile ortaya çıkabilir. Çoğunun irritatif olduğu ve ilk uygulamada ortaya çıktığı düşünülmektedir. İritatif reaksiyonlar genellikle ilk uygulamada görülür ve zamanla kaybolur, tedaviyi kesmek gerekmez. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının ne kadarının immün mekanizmalarla olduğunu söylemek güç olmakla birlikte %40'ına immün mekanizmaların aracılık ettiği söylenebilir.

İmmün mekanizmalarla ortaya çıkan enjeksiyon yeri reaksiyonları hakkında da oldukça az çalışma olup, Tip I, Tip III ve Tip IV immün mekanizmaların aracılık edebileceği hakkında bilgi veren olgu sunuları vardır. Bu grup reaksiyonlar tekrarlayan karşılaşmalarda görülürler

ve her enjeksiyonda daha progresif olan enjeksiyon yeri reaksiyonları ortaya çıkar. Tip III ve Tip IV mekanizmanın aracılık ettiği enjeksiyon yeri reaksiyonlarında "recall" reaksiyonlar görülür (8, 9, 19-21).

C- TNF-A İnhibitörlerine Karşı Gelişen Alerjik veya Aşırı Duyarlık Reaksiyonlarına Yaklaşım

1- Tanısal yaklaşım

Erken tip sistemik veya lokal aşırı duyarlık reaksiyonlarından IgE aracılığı ile olanları göstermede erken okunan prik ve intradermal deri testleri (IDT) tanıda önemlidir. Bu açıdan kullanılacak TNF- α inhibitörlerinin iritan konsantrasyonları tam olarak bilinmemekle birlikte yapılmış bazı deri testi çalışmaları vardır. Bu çalışmalarda sorumlu TNF- α inhibitörleri ile direkt prik test ve 1:10 dilüsyona kadar da IDT kullanılmıştır ve bu sulandırmalar ile elde edilen pozitiflikler hastaların klinik bulguları ile uyumlu bulunmuştur (21-25).

Ayrıca serumda infliximab spesifik IgE, IgG ve IgM gibi antikorların da ELISA ile ölçüldüğü çalışmalar bildirilmiştir (17, 22, 26). Geç tip sistemik aşırı duyarlık reaksiyonlarında yama testi veya geç okunan IDT'lerin tanı değeri bilinmemektedir (26).

2- Tedavi yaklaşımı

En pratik ve basit yaklaşım reaksiyona yol açan TNF- α inhibitörünü değiştirmek ve yerine bir başka TNF- α inhibitörü vermektir (12). Sitokin salınımı ile ortaya çıkan akut infüzyon reaksiyonlarında ise sistemik steroid, antihistaminik, analjezik, antipiretik ve sıvı desteği ile yapılan premedikasyon yararlıdır.

Akut sistemik ve IgE aracılı enjeksiyon yeri reaksiyonlarında hızlı ilaç desensitizasyonu etkili ve güvenli bir seçenektir. Bu yolla aşırı duyarlık reaksiyonu tanımlayan olguların, reaksiyon gösterdikleri ilaca karşı geçici bir tolerans göstermesi ve ilk seçenek ilaçlarını alabilmesini mümkün olmaktadır. İntravenöz kullanılan TNF- α inhibitörü Infliximab ile orta-ağır şiddette akut sistemik aşırı duyarlık reaksiyonu tanımlayan olgularda en sık kullanılan 12 basamaklı hızlı ilaç desensitizasyonudur. Bu yöntemle sadece infliximab değil, diğer pek çok biyolojik ajana karşı orta-ağır şiddetteki anafilaktik reaksiyon geçiren hasta başarı ile desensitize edilebilmekte ve reaksiyona yol açan ilacını kullanmaya devam edebilmektedir (11, 18, 27, 28).

Benzer şekilde subkutan kullanılan TNF- α inhibitörleri ile ortaya çıkan ve Tip I immün mekanizmanın eşlik ettiği enjeksiyon yeri reaksiyonlarında ise subkutan yolla hızlı ilaç desensitizasyonunun etkili ve güvenli olduğunu gösteren olgu sunuları ve olgu serileri yayınlanmıştır. Etanercept ve adalimumab'a karşı gelişen lokal veya sistemik alerjik reaksiyonlara karşı geliştirilen subkutan hızlı ilaç desensitizasyonu protokolleri başarı ile kullanılmıştır (24, 25, 29-32).

Sonuç olarak kronik romatizmal ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde TNF- α inhibitörleri sıklıkla kullanılır. Bu ilaçlar genelde güvenlidirler ve iyi tolere edilirler ancak sistemik veya lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gibi aşırı duyarlık reaksiyonuna neden olabilirler. İntravenöz veya subkutan ilaç desensitizasyonu bu durumlarda etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

1. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Anti-TNF-alpha inhibitors: a new therapeutic approach for inflammatory immune-mediated diseases: an update upon efficacy and adverse events. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(3):557-65.
2. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics* 2008;117:244-79.
3. Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:212-25.
4. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(9):806-15.
5. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):43-52.
6. Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002;62:2493-537.
7. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, et al. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:379-84.
8. Benucci M, Manfredi M, Demoly P, et al. Injection site reactions to TNF- α blocking agents with positive skin tests. *Allergy* 2008;63:138-9.
9. Paltiel M, Gober LM, Deng A, et al. Immediate type I hypersensitivity response implicated in worsening injection site reactions to adalimumab. *Arch Dermatol* 2008;144(9):1190-4.
10. Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9(8):147-58.
11. Santos RB, Galvão VR. Monoclonal Antibodies Hypersensitivity: Prevalence and Management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(4):695-711.
12. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Biomed Rep*. 2013 Mar;1(2):177-84.
13. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, et al. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38(5):835-45.
14. Patel SV, Khan DA. Adverse Reactions to Biologic Therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017 May;37(2):397-412.
15. Borra's-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borra's C, et al. Adverse Cutaneous Reactions Induced by TNF- α Antagonist Therapy. *Southern Med J* 2009;102 (11): 1133-9.
16. Wendling D, Verhoeven F, Guillot X, Prati C. Immunogenicity of TNF alpha inhibitors in rheumatology: many questions, enough answers? *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(1):1-3.
17. Matucci A, Pratesi S, Petroni G, et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy* 2013;43(6):659-64.
18. Vultaggio A, Maggi E, Matucci A. Immediate adverse reactions to biologicals: from pathogenic mechanisms to prophylactic management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(3):262-8.
19. Batycka-Baran A, Flaig M, Molin S, et al. Etanercept-induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(6):911-21.
20. Zeltser R, Valle L, Tanck C, et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha-receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001;137(7):893-9.
21. Bavbek S, Ataman S, Akinci A, et al. Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:629-32.
22. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Maggi E. Skin testing and infliximab-specific antibodies detection as a combined strategy for preventing infusion reaction. *Intern Emerg Med* 2012; 7 (Suppl 2):77-9.
23. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1259-66.
24. Bavbek S, Aydın O, Ataman S, Cahill K, Castells M. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy* 2011;66(9):1256-7.
25. Bavbek S, Ataman Ş, Bankova L, Castells M. Injection site reaction to adalimumab: positive skin test and successful rapid desensitization. *Allergol Immunopathol* 2012;41(3):204-6.
26. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Hypersensitivity Reactions to Biologicals: True Allergy? *Curr Treat Options Allergy* 2016;3:147-157.
27. Galvao VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:175-85.
28. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
29. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, et al. Adalimumab desensitization after anaphylactic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:547-8.

30. Rodriguez Jimenez B, Dominquez-Ortega J. Successful adalimumab desensitization after generalized urticaria and rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:246-7.
31. de la Varga Martínez, R, Gutierrez Fernandez D, Foncubierta Fernández A, et al. Rapid subcutaneous desensitization for treatment of hypersensitivity reactions to etanercept in two patients with positive basophil activation test. *Allergol Int* 2017;66(2):357-9.
32. Bavbek S, Lee MJ. Subcutaneous Injectable Drugs Hypersensitivity and Desensitization: Insulin and Monoclonal Antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37(4):761-71.

Anti TNF tedavisi seyrinde gelişen üveitler: primer hastalıktan mı ilaçtan mı?*Uveitis under anti-TNF therapy: Adverse effect or disease course?*

Didem Arslan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öz

Anti-TNF ilaçlar, non-enfeksiyöz üveit için günümüzde etkinliği kanıtlanmış yaygın kullanılan tedavilerdir. Mevcut tüm anti-TNF ilaçların üveit tedavisinde olumlu etkileri bildirilmiştir. Ancak retrospektif ve gözlemsel çalışmalarda etanersept tedavisi sonrası düşük etkinlik veya paradoksal etkiye bağlı olarak üveit gelişimi bildirilmiştir. Paradoksal reaksiyonlar, Anti-TNF tedavisi sırasında, bu ilaca bağlı olarak gelişen ve genellikle bu grup ilaçlara yanıt veren patolojik durumlar olarak tanımlanır. Paradoksik üveit tedavisini, hastaların altta yatan hastalığının ve üveitin durumları ve hastanın demografik verileri belirlemelidir.

Anahtar Sözcükler: Anti-TNF ilaçlar, üveit.

Abstract

Anti-TNFs are proven to be effective and widely used drugs for non-infectious uveitis. All anti-TNFs are reported to have positive results for uveitis. However, in retrospective or observatory studies, uveitis is reported after etanercept, as a result of low effectivity or paradoxical reaction. Paradoxical reactions are defined as the conditions, responsive to the drug, which occur during treatment with the drug and are attributed to the drug. The treatment of paradoxical uveitis should be determined by the underlying condition, severity of uveitis and demographic features of the patient.

Keywords: Anti-TNFs, uveitis.

Giriş

Üveit, intraoküler dokuların inflamasyonu olarak tanımlanır. Etiyolojide, enfeksiyonlar ve sistemik immün-aracılı hastalıklar (%40) suçlanırken, %30 kadarı idiopattir. Sigara, üveit riskini artırmakla birlikte hastalık şiddetinin artımından da sorumlu tutulmuştur. Etiyolojide bahsi geçen sistemik immün aracılı hastalıklar arasında, en başta spondilartitler olmak üzere, sarkoidoz, juvenil idiopatik artrit, psoriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, TINU sendromu, multipl skleroz, Vogt-Koyonagi-Harada sendromu, Behçet hastalığı, Kawasaki, relapsing polikondrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematoz, vaskülitler, santral sinir sistemi primer anjiiti ve Blau sendromu sayılabilir.

Akut anterior üveitli (AAÜ) hastaların %40 kadarında spondilartit saptanır. Spondilartitlerin seyrinde gözlenen üveit, erkeklerde iki kat fazladır. Unilateraldir ve genellikle üç ayda düzelir. Rekürrensler siktir, karşı gözde de oluşabilir. Rekürren AAÜ ile entezit ilişkili bulunmuştur.

Non-enfeksiyöz üveit tedavisi:

Başlangıç tedavisi olarak topikal steroid, midriyatikler; sistemik tedavide: kortikosteroidler, antimetabolitler veya kalsinörin antagonistleri kullanılır. Başlangıç tedavisine dirençli hastalıkta ise diğer antimetabolitler veya kalsinörin antagonistleri, anti-TNF tedaviler veya intraoküler implantlar kullanılabilir.

Anti-TNF ilaçlar, non-enfeksiyöz üveit için günümüzde etkinliği kanıtlanmış yaygın kullanılan tedavilerdir. Spondilartitlerde anti-TNF kullanımına zemin oluşturan pek çok kanıt söz konusudur. Yüksek seviyelerde TNF, AS hastalarının aköz sıvısında ve inflame eklemlerinde saptanmıştır ve bu ilaçların üveit alevlenmelerini önlediğine dair pek çok kanıt mevcuttur. Mevcut tüm anti-TNF ilaçların üveit tedavisinde olumlu etkileri bildirilmiştir. Ancak retrospektif ve gözlemsel çalışmalarda etanersept tedavisi sonrası düşük etkinlik veya paradoksal etkiye bağlı olarak üveit gelişimi bildirilmiştir (1).

Paradoksal reaksiyonlar, anti-TNF tedavisi sırasında, bu ilaca bağlı olarak gelişen ve genellikle bu grup ilaçlara yanıt veren patolojik durumlar olarak tanımlanır. Bu kapsamda çeşitli dermatolojik, intestinal ve oftalmolojik durumlar bildirilmiştir. Örnek olarak: Psoriasis, Crohn hastalığı, hidradenitis suppurativa, üveit, sklerit, sarkoidoz, diğer granüloamatöz hastalıklar (granülooma annulare, intestinal granüloamatöz dermatit), vaskülit,

Yazışma Adresi: Didem Arslan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
E-mail: arslan_didem@yahoo.com

vitiligo, alopesi areata gibi. Paradoksal reaksiyonlarda öne sürülen hipotez: sitokin üretiminde dengesizlik, monoklonal antikor ve TNF- α solubl reseptörü arası farklı immünolojik özellikler, Tip I interferon üretimi ve Th1/Th2 profilinde kayma olarak özetlenebilir. Bu tarz paradoksal ilaç reaksiyonlarına örnek olarak: Psoriasis-Ritüksimab, inflamatuvar bağırsak hastalığı-etanersept, üveit-etanersept örnekleri verilebilir (2).

İspanya kohortunda, tüm anti-TNF'ler üveit ataklarında etkin bulunmuştur. Adalimumab (ADA) ve infliksimab (IFN) benzer etkiye sahip ve etanersept (ETA)'ten daha etkin iken golimumab ve sertolizumab ile ilgili daha küçük çaplı çalışmalarda etkinlik bildirilmiştir. Ancak anti-TNF tedavisi sırasında gelişen üveit, ETA ile bildirilmiştir (3).

Lim ve ark. tarafından, iki ilaç-olay veri tabanından da bildirildiğine göre INF ve ADA'ya göre ETA tedavisi altında üveit alevlenmelerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (4).

Wendling ve ark. tarafından, spondilartirit, romatoid artrit ve juvenil idiopatik artritli 31 hastalık seride, anti-TNF tedavisi sırasında yeni gelişen üveitlerin % 84'ü ETA ile bildirilmiştir. Aynı makalede literatür taraması sonucu 121 benzer vaka saptandığı belirtilmiştir. Bu hastaların çoğu için lokal tedavi yeterli olmuş, biyolojik tedaviye ara vermek gerekmemiş, çok az vakada tedavi tekrar başlayınca da üveit tekrarladığından dolayı ilaç kesilmek zorunda kalınmıştır (5).

İşveç kayıt sisteminde de spondilartiritli yetişkin hasta analizinde, üveitin ETA ile yüksek oranda rekürrensi, ADA ile üveit rekürrensini azalması, INF ile rekürrensteki azalmanın daha zayıf olduğu bildirilmiştir (6).

Yetişkin hastalardaki verilerin aksine, Alman pediatrik romatolojik kayıt sistemindeki biyolojik verisi analizinde ETA tedavi altında çok az hastada üveit atağı saptanmıştır (7).

Anti-TNF tedavisi altında gelişen üveit ve benzeri paradoksal reaksiyonların oluşma nedenleri arasında öne sürülen mekanizmalar arasında en önemlisi, antikorlar ve reseptörler arası etki mekanizmaları farkı olmasıdır. Örneğin: ETA: TNF- α yanı sıra TNF- β 'yi da bloke etmektedir. Hayvan üveit modellerinde TNF- β 'da yüksek saptanmıştır. Bu bulguya göre, ETA'nın daha efektif olması beklenirdi ancak bulgular tam tersini gösteriyor. Bunun sebebi, ilacın dokularda TNF- α 'ya bağlanarak bunun yarı ömrünü uzatıp gözde daha fazla kalmasına neden olması olabilir. Raporlarda üveitin, anti-TNF tedavi kesildikten 12-27 ay sonra da çıkabileceği bildirilmektedir. Bildirilen tüm vakalarda tedavinin kesilmesi gerekmemiştir. Bazı vakalarda başka bir anti-TNF ajana geçmek tedavi sağlamıştır. Ancak bazı vakalarda aynı ilacın tekrar verilmesinin üveiti alevlendirmediği bildirilmiştir (8).

Kaynaklar

1. Fabiani C, Vitale A, Lopalco G, Iannone F, Frediani B, Cantarini L. Different roles of TNF inhibitors in acute anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis: state of the art. *Clin Rheumatol* 2016; 35(11):2631-2638.
2. Toussirost É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open* 2016;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239.
3. Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S, Madero-Prado R, Martín-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5):731-2.
4. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007;56(10):3248-52.
5. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(3):503-10.
6. Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. Tumour necrosis factor inhibitör treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1515-21.
7. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(11):1529-35.
8. Raffeiner B, Ometto F, Bernardi L, Botsios C, Punzi L. Inefficacy or paradoxical effect? Uveitis in ankylosing spondylitis treated with etanercept. *Case Rep Med* 2014;2014:471319. doi: 10.1155/2014/471319.

Anti-TNF tedavi seyrinde gelişen otoimmün hastalıklar: Eşlik eden hastalık mı? İlaça mı bağlı?

Autoimmune diseases during anti-TNF therapy: Coexisting disease? Drug-induced?

Selda Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği

Öz

Anti-TNF tedavilerin romatolojik ve otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın kullanımı ve uzun dönem takipleri ile birlikte, paradoksal olarak anti-TNF ilişkili otoimmün hastalıklarla ilgili artan sayıda bildiriler olmaktadır. Bu ilaçlar genelde ağır hastalık aktivitesi olan romatolojik hastalarda kullanıldığından, bazı durumlarda bu gelişen hastalıkların altta yatan hastalığa da bağlı olabilmesi ile ilgili çelişkiler bulunmaktadır. Giderek artan vaka serilerinden elde edilen bilgiler ışığında bu konuyu tartışmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Anti-TNF tedavi, otoimmün hastalık, vaskülit, sistemik lupus eritematoz.

Abstract

Tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapies are increasingly used for a rapidly expanding number of rheumatic and autoimmune diseases. With this use and longer follow-up periods of treatment, there are a growing number of reports of the development of autoimmune processes related to anti-TNF agents. Since these drugs are often prescribed to severe rheumatologic patients, there is a controversy about whether the autoimmune diseases that could be related to underlying disease or anti-TNF therapy. We aimed to discuss this subject under the light of literature.

Keywords: Anti-TNF therapy, autoimmune diseases, vasculitis, systemic lupus erythematosus.

Giriş

Anti-TNF tedavi ile ilişkili otoimmün hastalıklarda altta yatan immünolojik mekanizmalar;

- “Cytokine shift” hipotezi; Anti-TNF’ler TH1/TH2 cevabını değiştirerek TH1 hücre cevabını suprese eder ve TH2, IL-10 ve Interferon (IFN) yanıtını artırır.
- TNF; plasmasitoid dentritik hücre (pDC) oluşumunu inhibe ederek IFN- α üretimini düzenler. (TNF ve IFN- α arasında cross-regülasyon) TNF blokajı ile pDC üzerindeki inhibisyon kalkar ve aşırı IFN- α üretimi sonucu anti-dsDNA antikorları ve lupus benzeri sendrom oluşumuna yol açar.
- İnflamatuar hücre apoptozisini indükleyerek artmış antijenik materyal salınımına ve böylece artmış antikor üretimine yol açar.
- Sitotoksik T hücrelerinin inhibisyonu ile otoantikor üreten B hücrelerinin eliminasyonu azalır.

- İzole antikor varlığı çoğunlukla klinik otoimmün hastalık oluşumuna eğilim göstermez. Bunda yüksek afiniteli IgG antikorlarından ziyade düşük afiniteli IgM antikorlarının oluşumu rol oynar. Altta genetik yatkınlığı olan kişilerde hastalık oluşumu artar.
- Damar duvarında anti-TNF/TNF komplekslerinin depolanması tip III hipersensitivite reaksiyonunu tetikleyerek TH2 lenfosit aracılı vaskülit oluşumuna yol açar
- SLE’dekine benzer şekilde TNF blokajı ile pDC üzerindeki inhibisyonun kalkması ve aşırı IFN- α üretimi sonucu psoriasis oluşumuna yol açar
- TH17 hücre fonksiyonlarının artması ve Treg düzeylerinin azalması da psoriasis oluşumunda rol alır.

İspanya’dan Ramos-Casals ve arkadaşlarının 2007’de yayınladığı bir çalışmada; 1990-2006 arasında anti-TNF sonrası otoimmün hastalık gelişimi üzerine olan bildiriler için medline taraması yapılarak 233 vaka [113 vaskülit, 92 lupus (SLE), 24 interstisyel akciğer hastalığı (ILD), 4 diğer otoimmün hastalık] tespit edildi. Altta yatan hastalık %83 ile en çok romatoid artrit (RA) idi. Vaskülit; anti-TNF tedaviden ortalama 38 hafta sonra, en çok kutanöz lezyonlar şeklinde (%87) ve daha çok purpura olarak gözlemlendi. Ana histolojik bulgu lökositoklastik vaskülit.

Yazışma Adresi: Selda Çelik
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği
E-mail:seldasevda@yahoo.com

Etanercept (ETN) alanlarda infliximab (IFX) alanlara göre daha fazla organ tutulumu vardı ve semptomların başlaması için geçen süre daha uzundu. Tedavide; %89 hastada ilaç kesilmesi, %25'inde kortikosteroid (KKS) ve %15'inde immünsupresif (IMS) kullanımı vardı. Hastaların %67'sinde tam, %25'inde kısmi iyileşme ve iki ölüm (bir hasta poliarteritis nodosa, diğeri hızlı ilerleyen glomerülonefrit) vakası vardı.

Lupus; anti-TNF tedaviden ortalama 41 hafta sonra idi. Bazı vakalarda RA ve SLE'nin çıkışma olabileceğine dair belirtiler vardı. Anti-TNF tedavi bu vakalarda altta yatan SLE için tetikleyici olabileceğinden tedavi öncesi SLE benzeri semptomları olan bu hastalar çıkarıldığında 92 vakanın sadece %35'i SLE kriterlerini karşılıyordu. Antikor pozitifliği %94 hastada vardı. Kutanöz özellikler %89, eklem yakınmaları %39 ve genel semptomlar %30 hastada görülmesi ile en sık bulgularıydı. ETN alanlarda subakut SLE spesifik kutanöz lezyonlar daha fazla, IFX alanlarda ise serozit ve SLE kriterlerini dolduran hasta oranı daha fazlaydı. Tedavide; %94 hastada ilaç kesilmesi, %40'ında KKS, %12'sinde IMS ajan kullanımı vardı. Tüm hastalarda iyileşme görüldü ve ölüm vakası yoktu.

ILD; anti-TNF'den ortalama 41 hafta sonra idi ve vakaların çoğu interstisyel pnömonitis şeklindeydi. Hastaların %50'sinde birlikte methotrexate (MTX) kullanımı vardı. %17'sinde önceden olanILD'nın alevlenmesi olarak görüldü. Vakaların %53'ünde iyileşme olmadı, altı ölüm vakası (%32) (4 hasta tedavi öncesiILD tanılı) vardı.

Anti-TNF ilişkili lupus (ATIL), ilaç ilişkili lupus (DIL) ve idiopatik lupus vakaları karşılaştırıldığında (Tablo-1) (1);

- ATIL'da vakaların çoğunda genel semptomlar, kutanöz ve artiküler tutulum varken, idiopatik SLE'den farklı olarak renal ve merkezi sinir sistemi (CNS) tutulumu daha azdı.
- Klinik daha çok ilaç ilişkili lupus benzeriydi fakat kutanöz tutulum ATIL'da DIL'den daha yaygındı. CNS ve renal tutulum da DIL'de çok nadir iken, ATIL'da ise %3 ve %7 oranlarındaydı.
- Klasik DIL'de güçlü ANA ve anti-histon pozitifliği varken, anti-dsDNA yok denecek kadar azdır. ATIL'da ise anti-histon pozitifliği düşük, Anti-dsDNA ise yüksek oranda pozitif. Hipokomplementemi de ATIL'da DIL'e göre daha fazlaydı.

Aynı grubun 2009'daki güncelleme verisinde, 800'den fazla otoimmün hastalık vakası (sistemik ve organ spesifik) vardı. Vakaların ortaya çıkması tedaviden ortalama 40 hafta sonra idi (%68'i 1 ay ile 1 yıl arasında). Lupus ve vaskülit yine en sık bildirilen otoimmün hastalıklardı. CNS ve renal tutulumlu SLE daha az görülürken, vaskülit %88 vakada kutanöz tutulumluuydu. Tedavi kesilmesiyle vakaların %75'inde iyileşme olurken, en kötü prognozILD ve CNS demiyelinizan hastalığıydı. Hastaların %65'inde ikinci bir anti-TNF sonrası veya aynı anti-TNF tedavinin yeniden

verilmesi sonrası vaskülit bulgularının yeniden ortaya çıkması veya kötüleşmesi görüldü (4).

Fransa'dan 2008'de bildirilen tek merkezli retrospektif bir çalışmada,1997-2004 yılları arasında vaskülit ortaya çıkan anti-TNF alan (n=440) ve almayan (n=2267) RA hastaları karşılaştırıldı. Vaskülit anti-TNF grubunda altı, diğer grupta 12 hastada (insidans %1.3 vs % 0.5) vardı. Anti-TNF alan gruptakiler daha genç yaşta idi ve daha uzun hastalık süresi, daha aktif hastalık, daha fazla ekstraartiküler bulgu, öncesinde daha fazla sayıda DMARD kullanımı ve daha fazla KKS kümülatif doz kullanımına sahipti. Bu grupta daha ağır vaskülit vakaları vardı ve kutanöz, nörolojik, visseral vaskülit daha yüksek orandaydı. Vaskülit ortaya çıktığında RA semptomları aktifti (Tablo-2) (5).

Tablo-1. ATIL ve DIL ile idiopatik SLE'nin özelliklerinin karşılaştırılması (1-3).

	ATIL %	DIL %	İdiopatik SLE %
Antinükleer antikor	79	>95	99
Anti-dsDNA	72	<5	90
Kutanöz tutulum	67	<5	54-70
Artrit	31	20	83
Ateş/genel semptomlar	23	45	42
Hipokomplementemi	17	<5	48
Lökopeni	14	15	66
Serozit	12	50	28
Antikardiolipin antikor	11	5-20	15
Glomerülonefrit	7	<5	34
Trombositopeni	6	<5	31
Anti-histon antikor	Data yok	>95	50-60

Tablo-2. Anti-TNF tedavi alan ve almayan vaskülitli RA'lı hastaların özellikleri.

Hastaların özellikleri	Anti-TNF tedavisiz gelişen vaskülit (n=12)	Anti-TNF tedavi sonrası vaskülit (n=6)
Cinsiyet (kadın), n (%)	10 (83)	5 (83)
Ortalama yaş (yıl)	66.5	55.3
Ortalama hastalık süresi (yıl)	12.2	13.8
Ortalama DAS-28	5.7	6.2
Ekstraartiküler tutulum, n (%)	2 (16)	4 (60)
Romatoid faktör pozitifliği, n (%)	10 (83)	5 (83)
Erozyon, n (%)	12 (100)	6 (100)
Ortalama DMARD sayısı	3.2	4.5
Ortalama KKS kümülatif doz (gr)	40.8	64.3
Kutanöz vaskülit, n (%)	7 (58)	4 (67)
Nörolojik vaskülit, n (%)	7 (58)	4 (67)
Visseral vaskülit, n (%)	1 (8)	1 (17)

Vaskülit hastalığının kendisi ile mi ilişkili? Anti-TNF ilişkili mi?

RA ilişkili vaskülit lehine bulgular;

- Vaskülitin daha çok ağır RA hastalarında görülmesi
- Ağır RA vakaları için beklenen anti-TNF tedavi kullanımının fazla olması
- Anti-TNF tedaviye rağmen vaskülit ortaya çıktığında hastalığın hala aktif olması (tedavinin etkisizliği)

Anti-TNF tedavi ilişkili vaskülit lehine bulgular;

- Pozitif *dechallenge* fenomen: Tedavinin kesilmesi ile klinik belirtilerde spontan düzelme olması (2/6 hastada)
- Pozitif *rechallenge* fenomen: Aynı anti-TNF tedavinin yeniden verilmesi veya 2. bir anti-TNF sonrası vaskülit bulgularının yeniden ortaya çıkması veya kötüleşmesi (3/6 hastada) (Bildirilen vakaların %75'inde)
- 2 hastada anti-DNA ve ANA'nın pozitifleşmesi
- Bazı hastalarda cilt lezyonlarının enjeksiyon yerinde başlaması (direkt antijen aracılı hipersensitivite vaskülit)

Sokumbi ve arkadaşlarının 2012'de bildirdiği retrospektif bir çalışmada; 1998-2011 tarihleri arasında Mayo klinikte kayıtlı anti-TNF tedavi ile ortaya çıkan vaskülit tanılı hastalar tarandı. Histopatolojik tanı, tanı anında altta yatan hastalığın aktif olmaması, vaskülitte yol açabilecek malignite, ilaç vb dışlanmış olması gibi daha katı dâhil edilme kriterleri alındı. Anti-TNF tedaviden ortalama 34.5 ay sonra ortaya çıkan sekiz vaskülit vakası saptandı. Kutanöz tutulum ve palpabl purpura en yaygın tutulumdu (%63). Ana histolojik tanı lökositoklastik vaskülit. İspanya serisinden farklı olarak periferik sinir tutulumu da fazlaydı (%15 vs %50). Tedavi kesilmesi ile %88 iyileşme görüldü. Ortalama iyileşme süresi 6.9 aydı. Altta yatan hastalık (RA ve Crohn hastalığı), vaskülit tanısı sırasında aktif değildi (6).

Anti-TNF ile tedavi edilen RA hastalarında lupus ve vaskülit riskini değerlendirmek için yapılmış ilk prospektif gözlemsel çalışma 2017'de İngiltere'den bildirildi. 2001-2015 tarihleri arasında ilk anti-TNF başlanan RA hastaları (n=12937) ve biyolojik naif non-biyolojik

DMARD alan RA hastaları (n=3673) olarak 2 kohort alındı. 59 lupus benzeri vaka (LLE) (54 anti-TNF, 5 DMARD grubunda) saptandı. LLE insidansı anti-TNF alanlarda 10/10000, DMARD alanlarda 2/10000 idi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, bazal DAS-28 ve HAQ skoruna göre düzeltme sonrası anti-TNF grubunda LLE riski anlamlı bulunmadı (HR 1.86). IFX için risk en yüksekti. Kadınlar, beyaz olmayanlar, bazalde yüksek DAS-28 ve HAQ skoru ve minosiklin kullanımı artmış LLE riski ile ilişkili iken, SAZ kullanımı düşük LLE riski ile ilişkili bulundu.

Doksan beş vaskülit benzeri vaka (VLE) (81 anti-TNF, 14 DMARD grubunda) saptandı. VLE insidansı anti-TNF alanlarda 15/10000, DMARD alanlarda 7/10000 idi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, bazal DAS-28 ve HAQ skoruna göre düzeltme sonrası anti-TNF grubunda VLE riski anlamlı bulunmadı (HR 1.27). RF pozitifliği, hastalık süresi, bazalde yüksek DAS-28 ve HAQ skoru artmış VLE riski ile ilişkili iken, SAZ ve MTX kullanımı düşük VLE ilişkili bulundu. LLE ve VLE için risk anti-TNF kohortunda tedavinin erken aylarında en yüksekti.

Anti-TNF kohortunda LLE ve VLE için absolut riskin düşük olması (10 ve 15/10000), düzeltilmiş analiz sonrası anti-TNF grubunda anlamlı artmış riskin olmaması ve bazalde ağır hastalığın artmış LLE ve VLE ile ilişkili olması (kontROLSÜZ hastalık) bu çalışmadaki lupus ve vaskülit benzeri olayların hastalıkla ilişkilendirilmesi lehinde yorumlanabilir (7).

Sonuç

Günümüzde bildirilerin çoğunluğunun retrospektif olması ve anti-TNF tedavi ile ilgili ilaç spesifik risklerin belirlenmemiş olması nedeniyle bu yönde dizayn edilmiş ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(4):242-51.
2. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:143-7.
3. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:217-30.
4. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA; BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents A double-edged sword? *Autoimmun Rev* 2010;9(3):188-93.
5. Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, Dougados M. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26 (Suppl. 49):S23-9.
6. Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, Warrington KJ. Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2012;87(8):739-45.
7. Jani M, Dixon WG, Kersley-Fleet L et al. Drug-specific risk and characteristics of lupus and vasculitis-like events in patients with rheumatoid arthritis treated with TNFi: results from BSRBR-RA. *RMD Open* 2017;3:e000314. doi:10.1136/rmdopen-2016000314.

Biyolojik ajanların pulmoner komplikasyonları**Pulmonary complications of biological agents**

M. Sezai Taşbakan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Öz

İnflamatuvar romatolojik hastalıklarda biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili veri sayısı artmaktadır. Son zamanlarda, biyolojik ajanlarla ilişkili non-enfeksiyöz komplikasyonlar arasında en sık granülomatöz hastalık ve interstisyel akciğer hastalığı görülmektedir. Ek olarak, bu ilaçlarla ilişkili en ciddi yan etkiler bakteriyel pnömoni gibi solunum sistemi enfeksiyonları, tüberküloz ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Özellikle, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi biyolojik ajanlar ile yapılan tedaviler artmış tüberküloz riski ile ilişkilidir. Bu ilaçları alan hastalarda tüberküloz taraması ve latent tüberküloz tedavisi yapılması bu nedenle endikedir.

Anahtar Sözcükler: Biyolojik ajanlar, akciğer, pnömoni, tüberküloz, tedavi.

Abstract

There are increasing data available about use of biologic agents in treatment of systemic inflammatory rheumatologic disorders. Currently reported noninfectious pulmonary complications related to biologic agents use include most commonly granulomatous disease and interstitial lung disease. In addition, the most serious adverse events from these drugs are respiratory infections, especially bacterial pneumonia, tuberculosis, and Pneumocystis jirovecii pneumonia. Treatment with biologic agents, in particular tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors, is associated with an increased risk of tuberculosis. Screening and treatment for latent tuberculosis infection in patients undergoing such treatment is therefore indicated.

Keywords: Biological agents, pulmonary, pneumonia, tuberculosis, treatment.

Giriş

Biyolojik ajanlar, inflamasyonun özgün yollarını ve sinyallerini bloke eden, sıklıkla romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçlardır. Biyolojik ajanlar üç temel yaklaşımla romatolojik hastalıklarda tedaviyi hedefler: İleri patogeneze önemli olan bir sitokini engellemektir. Sitokinleri ve reseptörlerini hedefleyen çok sayıda biyolojik ajan vardır. Diğer mekanizma T lenfositlerin aktivasyonu için gerekli olan ikinci sinyalı önleyerek T hücrelerin aktive olmasını önlemektir. Üçüncü yaklaşım ise B hücrelerin sayısını azaltmayı hedeflemektir. Humoral immünitinin temel elemanları olan B lenfositlerin azalması, ilişkili inflamatuvar sürecin kontrolünü kolaylaştırmaktadır.

Tümör nekroz faktörü (TNF) temel olarak monosit, makrofajlar ve T-lenfositlerce üretilen romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalığının patogenezinde önemli rolü olan pleomorfik proinflamatuvar bir sitokindir.

Anti-TNF ilaçlar biyolojik ajanlar arasında en sık kullanılan ilaç grubudur. Tüm biyolojik ajanlar aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır;

Anti-TNF ilaçlar: İnfliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab

B hücre inhibitörleri: Rituximab

IL inhibitörleri: Anakinra (IL-1), Tocilizumab (IL-6)

Selektif kostimülasyon inhibitörü: Abatacept

Biyolojik Ajanlara Bağlı Non-Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar

Sarkoidoza benzer granülomatöz hastalık özellikle etanercept ve adalimumab kullanan hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Tablo reversibldir, ilaç kesildiği zaman ortadan kaybolmaktadır. Bir diğer komplikasyon pulmoner fibrozistir. Anti-TNF tedavi ile IFN-gama'nın artmış proinflamatuvar ve profibrotik rolü sorumlu tutulmaktadır. TNF blokajı ile hücre lizisi ve makrofaj kaynaklı proteolitik enzimlerin salınımı artmaktadır. Bu da epitel hasarı ve fibrotik süreci başlatmaktadır. Tablo irreversibldir. En sık infliximab, etanercept ve adalimumab tedavisi ile görülmektedir. Bu ilaçlarla birlikte metotreksat kullanımı riski daha da arttırmaktadır.

Yazışma Adresi: M. Sezai Taşbakan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
E-mail: sezai72000@yahoo.com

Biyolojik ajanların kullanımı ile pulmoner emboli ve alveoler hemoraji riskinin de artabileceği söylenebilir de bunları destekleyen yeterli kanıt henüz yoktur.

Biyolojik Ajanlara Bağlı Tüberküloz Dışı Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı konak yanıtında TNF önemli rol oynamaktadır. Makrofajların aktivasyonu ile özellikle intrasellüler patojenlere karşı immün yanıtın başlamasını sağlarlar. Bu nedenle anti-TNF kullanan hastalarda *Legionella*, *P. Jirovecii* ve *Nocardia* etkenlerinin yol açtığı enfeksiyon tablosu sık görülmektedir.

Bu enfeksiyon tablosunun en önemlisi pnömonidir. Özellikle romatoid artrit hastalarında mortalitenin en sık nedeni pnömoni olarak belirtilmiştir (1). Yine yapılan çalışmalarda anti-TNF kullanan romatoid artrit hastalarında enfeksiyon riskinin 1.52 kat arttığı gösterilmiştir (2). İleri yaş, anti-TNF ile steroid kullanımı ve altta yatan kronik akciğer hastalıkları bu hasta grubunda pnömoni riskini arttıran faktörler olarak göze çarpmaktadır (3).

Yapılan bir çalışmada anti-TNF kullanan romatoid artrit hastalarında, *legionella* pnömonisi riskinin yaklaşık 10 kat arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda ortaya çıkan pnömoni tedavisinde legionellayı kapsayacak antibiyotik tedavisi verilmeli ve idrarda legionella antijeni rutin olarak araştırılmalıdır (4).

Pneumocystis jirovecii enfeksiyonuna karşı konak yanıtının oluşmasında CD4+ T lenfositler, alveoler makrofajlar önemli rol oynamaktadırlar. Biyolojik ajanlar ile immünsüpresif tedaviyi beraber kullanan, 65 yaş üstünde olan ve altta yatan kronik akciğer hastalığı olan hastalarda *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu riski artmaktadır ve bu hastalarda trimetoprim sülfametaksazol ile kemoprofilaksi göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Altta yatan hastalığın akciğer tutulumu ve kullanılan ilaçlara bağlı akciğer toksisitesi de pnömoni tanısı koyarken göz önünde bulundurulmalıdır.

Artmış akciğer enfeksiyonu riskine karşı biyolojik ajan kullanan hastalarda influenza ve pnömokok aşılı önerilmektedir. Rituximab hariç, biyolojik ajan kullanımı sırasında da bu aşılıların yapılmasında sakınca yoktur.

Biyolojik Ajanlara Bağlı Tüberküloz

Aktif ve bulaştırıcı tüberküloz hastası ile teması olan sağlıklı kişinin alveollerine inhalasyon yolu ile tüberküloz basili ulaşmaktadır. Alveollere ulaşan tüberküloz basili alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilmektedir. Tüberküloz basili makrofaj içinde canlılığını sürdürmeye çalışırken, organizma, makrofajlar ve lenfositlerden oluşan iyi organize olmuş granülom denilen yapı içinde bu basilleri uzun yıllar boyunca inaktif olarak tutmaya çalışmaktadır. Granülom içinde basillerin sınırlandırıldığı bu immünolojik süreç sonunda tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (İGST) pozitifleşmektedir. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTE) olarak tanımlanan bu durumun tanısı TDT ya da İGST pozitifliği ile konulmaktadır. Granülom

yapısının devamlılığının sağlanmasında TNF önemli role sahiptir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan anti-TNF ilaçlar granülom yapısının bütünlüğünü bozarak, LTE'den aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır.

Tüberküloz hastalığı anti-TNF kullanan hastalarda en sık gelişen yan etkilerden biridir (6). Yirmi dokuz randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta analizde, romatolojik nedenlerle anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz riskinin iki kat arttığı, bu risk artışının özellikle romatoid artrit hastalarında olduğu saptanmıştır (7). Yine aynı çalışmada tüberküloz yönünden endemik bölgelerde yaşayan hastaların daha yüksek tüberküloz riskine sahip olduğu saptanmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada ise, romatolojik nedenlerle anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz riskinin 20 kat arttığı gösterilmiştir (8). Ülkemizde son yıllarda tüberküloz insidansı yaklaşık olarak 100000'de 20'dir. Ülkemizde yapılan ve romatolojik hastalıkların tedavisi için anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz insidansının 100000'de 5000 ile 1000 arasında değiştiği gösterilmiştir (9-12). Bu da ülkemizde bu hasta grubunda tüberküloz riskinin yaklaşık 50 kat artabileceğini göstermektedir.

Anti-TNF monoklonal antikörler (adalimumab ve infliximab), solubl TNF-alfa reseptör tedavi ajanlarına (etanercept) göre daha yüksek tüberküloz geliştirme riskine sahiptir. Diğer ajanlarda belirgin risk artışı saptanmamıştır. Bunun yanında romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit ve Behçet hastalıklarında; anti-TNF ile metotreksat ve azatioprin kullananlarda; tüberküloz insidansı yüksek bölgelerde yaşayanlarda tüberküloz gelişme riski daha fazladır.

Anti-TNF kullanan hastalarda artmış tüberküloz riski nedeniyle, bu hastalarda LTE taramasının yapılması ve saptanan LTE'nin tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü bu hastalarda rutin LTE taraması önermektedir. LTE taraması için TDT ya da İGST kullanılmaktadır. Ülkeler, BCG aşısı uygulanma sıklığı, LTE sıklığı ve ekonomik kaynaklarını göz önüne alarak bu iki testten birini seçmektedir ya da her iki testi kombine olarak kullanmaktadır. LTE saptandığı zaman, dokuz ay izoniazid ya da dört ay rifampisin ile tedavisi önerilmektedir. LTE tedavisine başladıktan bir ay sonra anti-TNF tedavi başlanabilmektedir. Anti-TNF tedavisi boyunca 3-6 ay ara ile hastaların tüberküloz açısından değerlendirilmesi, anti-TNF tedavisi bittikten altı ay sonrasına kadar da bu izlemin sürdürülmesi önerilmektedir. Anti-TNF tedavisi süresinde tüberküloz gelişen hastalarda, anti-TNF tedavinin kesilmesi ve standart tüberküloz tedavisi başlanması önerilmektedir. Tüberküloz tedavisinin 2-3. ayında tekrar anti-TNF tedavinin başlanabileceği belirtilmektedir.

Ülkemizde LTE taramasında hem TDT ve hem de İGST kullanılmaktadır. Pozitif TDT ve İGST testi sonucunda LTE tedavisi önerilmektedir. TDT negatif olarak saptanırsa, 1-3 ay sonra TDT tekrarı ya da İGST yapılması değerlendirilmelidir (13).

Kaynaklar

1. Nakajima A, Saito K, Kojima T, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol* 2013 Sep;23(5):945-52. doi: 10.1007/s10165-012-0773-z.
2. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al; CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010 Feb;69(2):380-6.
3. Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections: Causative mechanisms and practice management. *Respir Investig* 2015 Sep;53(5):185-200.
4. Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, et al; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila* pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013 Sep;144(3):990-8.
5. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal infections and new biologic therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2016 May;18(5):29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1.
6. Kılıç E, Kılıç G, Akgül Ö, Akgül G, Özgöçmen S. The Reported Adverse Effects Related to Biological Agents Used for the Treatment of Rheumatic Diseases in Turkey. *Turk J Rheumatol* 2013;28(3):149-62.
7. Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017;7:e012567. doi:10.1136/bmjopen-2016-012567.
8. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003 Aug;48(8):2122-7.
9. Elbek O, Uyar M, Aydın N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol* 2009 Apr;28(4):421-6.
10. Mutlu P, Sevinç C, Kılıç O, Uçan ES. Follow up results of latent tuberculosis infection in patients treated with anti-TNF-alpha. *Nobel Med* 2014;10(1):47-52.
11. Doğan C, Kırıl N, Cömert SŞ, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi B. Tuberculosis frequency in patients taking TNF-alpha blockers. *Turk Thorac J* 2012; 13: 93-8.
12. Borekci S, Atahan E, Demir Yılmaz D, et al. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Respiration* 2015;90(3):191-8.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi, 2016.

Osteoartrozda yeni tedavi yöntemleri

New therapy methods in osteoarthritis

Diren Özer Sibel Eyigör

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Öz

Osteoartroz (OA) en yaygın artrit şeklidir. OA'da klinik çalışmaların sunduğu birçok zorluğa rağmen, hastalık patogenezi, hastalık süreci ve ağrının tedavisinin yanı sıra altta yatan hastalığın tedavisinde birçok yeni farmakolojik tedaviler ve klinik araştırmalar vardır. Yeni farmakolojik ajanlar ile klinikte OA'da semptomların ve hastalık sürecinin iyileştirilmesine yönelik fırsatlar ufukta görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Osteoartroz (OA), ilaç, klinik çalışma, tedavi.

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis. Despite the many challenges presented by clinical trials in OA, improvements in our understanding of disease pathogenesis and a move to treat pain, as well as underlying disease process, mean there are now many new pharmacological therapies currently in various stages of clinical trials. Some challenges remain, but opportunities for improving symptoms and disease process in OA in the clinic with new pharmacological agents would appear to be on the close horizon.

Keywords: Osteoarthritis (OA), drug, clinical trial, treatment.

Giriş

Osteoartroz (OA) en sık görülen artrit şekli olup, 45 yaş üzeri kişilerin üçte birinde, ciddi özürülük ve sağlık hizmetleri maliyetine neden olmaktadır. Yaşlı ve obez popülasyonun semptomatik OA insidansı ve eklem protez ameliyatlarının yüksek maliyetleri her yıl giderek artmaktadır. OA günümüzde henüz eklem artroplastisi için uygun olmayan 40 ve 50 yaşlarındaki genç insanlarda görülen bir hastalık haline gelmiş olup, bu durum yeni farmakolojik tedavilere artan karşılanmamış bir ihtiyaca yol açmaktadır. OA için daha iyi ilaç tedavileri geliştirmek üzere uluslararası alanda büyük bir ivme vardır. Farklı ilaç sınıfındaki bir dizi ajan, OA'un medikal tedavi seçenekleri hakkında düşünme biçimimizi değiştirecek gibi görünmektedir. OA için ilaç tedavileri; ağrı veya semptomları iyileştiren ve yapısını iyileştiren, ilerlemesini yavaşlatan, ağrıya etkisi olan veya olmayan gruplara ayrılabilir. OA yönetimi için mevcut kurallar arasında hastalık için çeşitli farmakolojik tedavilerden önce her zaman eğitim, kilo kaybı ve egzersiz önerileri verilmelidir (1).

Ağrısı yeterince kontrol edilmeyenlerde, birinci basamak kanıta dayalı analjezi, topikal steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ'lar) ve asetaminofen (parasetamol) kullanılır. Oral NSAİ'lar ve siklooksijenaz-II (COX-II) inhibitörleri, opiyatlar veya eklem içi steroidlerin kullanımı birinci basamak ajanların başarısız olması durumunda göz önünde bulundurulur. Bununla birlikte, bu ajanların en iyisi bile, ilacı alanların ancak yarısında klinik olarak anlamlı bir etki sağlar ve yan etkileri, potansiyel toksisiteleri, sık sık eşlik eden komorbiditeleri olduğu için popülasyonda kullanımları sınırlanır. Belirgin ağrı, bozulmuş yaşam kalitesi, ileri radyografik hastalığı olanlarda total diz veya kalça protezi, çoğunlukla semptomlarda önemli iyileşme sağlar ancak büyük bir operasyonun ilgili maliyetlerini ve risklerini taşır. Bununla birlikte, hala önemli bir tedavi açığı kalmaktadır: semptomatik hastalığı olan genç (<~55 yaş) hastalar ve her yaşta semptomatik olan fakat radyografik olarak protez için hastalık görüntüsü olmayan hastalar. Radyografik hastalığı olanların hepsinin ilerlemediğini not etmek önemlidir; yeni medikal tedaviler bu grubu arttırabilir ve sonuçta ameliyat gerektiren hasta sayılarını azaltabilir (2, 3).

Osteoartroz için Hedef Doku ve Moleküller

Osteoartroz, eklem kıkırdağı, subkondral kemik, sinoviyum, ligament ve menisküs gibi diğer yumuşak dokuları etkileyen, hepsinin hastalığın patogenezinde önemli olduğu gösterilen tüm eklem hastalığıdır. İlgili üç moleküler süreç, inflamasyon, onarım-yeniden şekillenme ve ağrı üreten yollar, tüm bu eklem bağ

Yazışma Adresi: Sibel Eyigör
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
E-mail: eyigor@hotmail.com

dokularında önemli moleküler hedeflerdir (3). OA tüm eklem bir hastalığı olarak kabul edilir, etkilenen bağ dokularının çoğu yeni ilaçlar için hedef olur. Eklem kırıkdağındaki değişiklikler hastalığın erken dönemlerinde meydana gelir. Yapısal olarak tehlikeye giren eklem kırıkdağı daha fazla hasara karşı savunmasızdır. Kemik yeniden şekillenmesi hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve eklem kırıkdağındaki değişiklikleri yakından yansıtır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ortaya çıkan kemik iliği lezyonları ağrı ve progresyon ile ilişkilidir ve osteofit formasyonu da dahil olmak üzere yeni kemik oluşumu meydana gelir (4). Bu tür bir yeniden yapılanma bir tamir girişimi olarak görünmektedir; bunun bazen yararlı olup olmadığı, bir eklem stabilize edilmesi veya parçalanması ya da her zaman bir ağrı ve diğer semptomların ana itici gücü olup olmadığı tartışma konusudur. Ağrı, yapı veya her ikisini de hedef alan ilaç örnekleri ile kırıkdağ, kemik, iltihap / onarım ve ağrı ile ilgili terapötik hedefler kısaca gözden geçirilecektir (1, 5).

Kemik

OA tedavisinde kemiği hedeflemenin gerekçesi, subkondral kemik ve kırıkdağ arasındaki moleküler ve OA'un gelişiminde erken bir aşamada meydana gelen subkondral kemik rezorpsiyonu üzerine kuruludur. Bazı OA formlarının erken evrelerinde subkondral kemik metabolizmasının anormallikleri, özellikle artmış kemik döngüsü tespit edilmiştir. Bu çalışmalar, subkondral kemiğin eklem hastalığının ilerlemesi için önemli olduğu ve kırıkdağ yıkımına neden olan faktörlerin subkondral kemikten gelebileceği hipotezini desteklemektedir (6). Osteoporoz ve OA'da, hem yüksek hem de düşük kemik kütlesi koşulları, hastalığın indüklenmesine ve / veya ilerlemesine neden olabilmektedir. Tedavide hedef olarak kemiğe en büyük desteği veren iki ilaç sınıfının, bifosfonatlar ve stronsiyum ranelat olduğu görülmektedir (2, 7). Risedronat ile yapılan çalışmalarda temel hedefleri tam olarak karşılamadığı belirtilmektedir. Ancak bazı hastalarda etkili olduğu ve aynı zamanda kollajen Tip II'nin C-terminal çapraz bağlanma telopeptidinde (kemikteki değişiklikleri yansıtabilen nitelikli bir kırıkdağ biyobelirteç) baskılayıcı etkilere sahip olduğu görülmüştür (8). Yakın zamanlarda, sistemik olarak uygulanan bifosfonatların iki çalışmada OA ağrısı üzerinde önemli etkiler bildirilmiştir. İntravenöz zoledronat ile tedavi edilen bireylerin bir yıl boyunca görsel analog skala (VAS) ağrısı ve kemik iliği lezyonlarını azalttığını bildirmiştir. Neridronat ile, MRG skoru, VAS ağrısı ve kemik iliği lezyonlarında iyileşme görülmüştür. İntraartiküler uygulanan klodronat da kırıkdağ ve fonksiyonlar açısından fayda göstermiştir. Bisfosfonatın intraartiküler kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmada diz ağrısında azalma ile de ilişkili bulunmuştur (9). Stronsiyum ranelat ile yapılan çalışmalarda OA'da radyografik olarak önemli bir iyileşme olduğu belirtilmektedir. Diz OA'unda (SEKIOA çalışması) ilacın

1 g veya 2 g etkileri incelenmiştir. Paradoksal olarak, kemik yapısı 1 g ile düzelmiş, ancak ağrı yararı sadece 2 g ile görülmüştür. 2 g dozda ağrı, fonksiyon ve sertlikte klinik olarak anlamlı bir iyileşmeye dikkat çekmişlerdir. MRG sonuçları kullanılarak yapılan post-hoc analizlerde, her iki dozun da kemik iliği lezyonları üzerinde önemli etkileri olmuştur. Güvenlik endişeleri, venöz tromboembolizm, DRESS, cilt reaksiyonları, nöbet ve hafıza kaybı riskinin arttığı raporları bulunmaktadır (2, 10). Çalışmalar 3-4 yıl boyunca günde 2 g stronsiyum alan hastaların pıhtılaşma yan etkileri ve sinir sistemi yan etkileri (nöbetler) açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. 2014 yılında, ilaç venöz tromboembolizm ve miyokard enfarktüsü riskine ilişkin güvenlik endişeleri nedeniyle birincil osteoporoz endikasyonu ile sınırlandırılmıştır. Sonuç olarak OA'daki program şu anda beklenmemektedir (1, 11). Bu alanda etki saptanmayan çalışmalar da yapılmıştır. Diğer bir osteoporotik ajan olan Salmon kalsitonini, diz OA çalışmasında plasebodan anlamlı bir farklılık göstermemiştir. D vitamininin ağrıyı azaltacağı ve potansiyel olarak hastalığın değiştirebileceği konusunda çok sayıda kanıt vardır (12). Bununla birlikte, son iki çalışmada oral D vitamini serum seviyelerini anlamlı şekilde artırılması Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Artrit İndeksi (WOMAC) değerlendirmesinde ağrı veya kırıkdağ hacminde anlamlı bir fark yaratmamıştır. İzolikuiritigenin, subkondral kemikte, kemik rezorpsiyonu ve anjiyogenez üzerine etki ederek osteoartroz tedavisinde etkili olabileceğini gösteren sonuçlar bulunmaktadır (1, 2, 13).

Kırıkdağ

Eklem kırıkdağında hastalık modifikasyonunun sağlanması üzerinde uzun süredir durulmaktadır. 2005 yılında iki raporda, fare OA'da görülen agrekanın spesifik bölünmesinden sorumlu olan temel enzimin-trombospondin motifleri-5 (ADAMTS-5)- inhibe edilmesinin OA gelişimini önemli ölçüde önlediği saptanmıştır (1, 14). Bununla birlikte, yapısal modifikasyon ve potansiyel toksisitelerin gösterilmesindeki zorluklar, bugüne kadar bu ajanların herhangi biri için başarılı bir sonucu engellemiştir. Kırıkdağ innervasyonunun olmadığı göz önüne alındığında, bu sözde ajanlar ilerlemeyi yavaşlatabilir ancak ağrı üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmamaktadır. Agrekanaz aktivitesini düzenleyen yolların teşvik edilmesi gelecekteki hedefler arasında olacaktır (2, 3). Wnt sinyal yolunun, kırıkdağ ve kemik de dâhil olmak üzere eklem dokusu oluşumunda merkezi bir rol oynadığı bilinmektedir. Kırıkdağ kalınlığında ve diz ağrısında bir miktar iyileşme, Wnt inhibitörü SM04690'ın intraartiküler enjeksiyonunun küçük ölçekli bir çalışmada bildirilmiştir. SM04690, kondrogenezi indüklemiş ve bir OA modelinde eklem yıkımını önlediği görülmüştür. OA için potansiyel bir hastalık modifiye edici terapi için bir aday olarak görülmektedir.

İntraartiküler olarak uygulanan çalışmalarda; ağrı ve eklem aralığına etkili ve güvenli olduğu görülmüştür (15). TPX-100, insanlarda doğal olarak bulunan, sert doku ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinen bir protein olan matriks hücre dışı fosfoglikoproteinden (MEPE) türetilmiş yeni bir 23-amino asit peptididir. İntraartiküler kullanımın kıkırdak kalınlığını arttırdığı, analjezik kullanım ihtiyacını azalttığı, fonksiyonlarda düzelleme sağladığı gösterilmiştir (1,16). Kemik morfogenetik protein 7 veya BMP7 (ayrıca osteojenik protein-1 veya OP-1 olarak da bilinir), insanlarda BMP7 geni tarafından kodlanan bir proteindir. BMP-7, TGF- β süper ailesinin bir üyesidir. Kemik morfogenetik protein ailesinin diğer üyeleri gibi, mezenkimal hücrelerin kemik ve kıkırdakta dönüşümünde, homeostazında anahtar rol oynamaktadır. Preklinik çalışmalarda anabolik ve antikatabolik aktivitesi olduğu görülmüş fakat klinik çalışmalarda ispatlanamamıştır (2, 17). Diaserin, kıkırdak ve sinoviyal membranda anti-inflamatuvar, anti-katabolik ve pro-anabolik özellikleri olan, osteoartrözde semptomatik, yavaş etkili bir ilaçtır. Diaserin in vivo ve in vitro çalışmalarda, osteoartröz gibi dejeneratif eklem hastalıklarının semptomlarının gelişiminde rol oynayan bir protein olan IL-1 β 'nin etkisini bloke ederek çalışır ve kondrositler tarafından IL-1 β kaynaklı NO üretiminin güçlü bir inhibitörüdür. Subkondral kemikte proinflamatuvar sitokin ve MMP-13 üretimini bloke ederek etki göstermektedir. Diaserin in vitro ve hayvan modellerinde anti-osteoartröz ve kıkırdak uyarıcı özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Klinik denemelerinde, diaserin etkinliğinin, tedavinin ilk ayından sonra steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) etkisine benzer olduğunu ve parasetamolden daha üstün olduğunu doğrulamıştır. Ek olarak, diaserin tedavi durdurulduktan sonra birkaç ay daha semptomlar üzerinde etkili göstermiştir (18). Glukozamin sülfat / kondromin sülfat; kıkırdakta anabolizma-katabolizma dengesi üzerine etkilidir. Proteoglikan bileşenlerinin üretimini stimüle etmektedir. Kondrositlerde MMP-13 aktivitesini, proinflamatuvar sitokin üretimini, ADAMTS-4 ve ADAMTS-5 inhibe etmektedir. TIMP-1 ve TIMP-3 gen ekspresyonunu artırmaktadır. Diz OA'yu yönetimi için ESCEO (*The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*) algoritmasına göre ağrı skorları ve fonksiyonel durumda iyileşme için üç yıllık kullanımda, plasebo ile karşılaştırıldığında eklem aralığında daralmada azalma saptanmıştır. En az 12 aylık kullanımda cerrahi tedaviye giden hasta sayısında azalma, 5 yıllık kullanımda da plasebo grubuna göre diz artroplasti gereksiniminde yarı yarıya azalma olduğu gösterilmiştir. Hafif ve orta düzey OA için glukozamin sülfat (1500 mg) ve kondromin sülfat 1200 mg olarak kombine tedavide etkinlik artmakta, eklem aralığında daralmada belirgin azalma, kıkırdak

volumünün azalmasında belirgin düşüş saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda güvenli ve plasebo ile benzer yan etki profili olduğu görülmüştür (1, 2, 19).

Sinoviyum

Lubricin, kıkırdak bütünlüğünde önemli bir rol oynayan, sinoviyal eklemden salgılanan bir mün sinoviyal glikoproteindir. Sağlıklı eklemlerde kıkırdak yüzeyini kaplar ve hücre protein yapışmasını önler. Eklem kıkırdağına zarar gelmesini önleme, kondrositleri koruma özelliğine sahiptir. Farmakolojik tedavi ağrıyı hafifletemediğinde, viskosuplementasyon (VS) bir seçenek olabilmektedir. VS, sinoviyal sıvının reolojik özelliklerini değiştirmek veya güçlendirmek ve eklem işlevselliğini geliştirmek için eklem eklem içi boşluğuna bir viskoelastik çözeltinin enjekte edildiği terapötik bir yöntemdir. Ağrı, fonksiyon, hasta global değerlendirme sonuçları olumlu saptanmıştır fakat mekanik ve farmakolojik etkisi yavaş başlamakta ve altı ay devam etmektedir (20). Uluslararası Osteoartröz Araştırma Topluluğu (OARSI)'na göre; diz OA'yu için belirsiz etkiye sahip olduğu, olguya göre karar verilmesi gerektiği, ESCEO önerilerine göre hafif-orta diz OA'sında cerrahi tedavi ihtiyacını geciktirdiği belirtilmiştir. Hyalüronik asit ve kortikosteroid etkileri karşılaştırıldığında; erken dönemde (birinci ayda) kortikosteroid daha etkili bulunmuş iken, altıncı ay hyalüronik asit ağrı açısından daha etkili bulunmuştur. Diz fonksiyonu açısından iki tedavi de birbirine benzer etkili ve güvenli olup, topikal yan etkiler HA grubunda daha fazla bulunmuştur (21). İnterlökin-1 (IL-1), romatoid artrit patogeneğinde rol oynayan primer bir sitokin olup, inflamasyon ve eklem tahribatına neden olmaktadır. Anakinra (AMG108), IL-1'in biyolojik aktivitesini bloke eden bir IL-1 reseptör antagonistidir. Preklinik çalışmalarda IL-1 β 'nin; OA gelişimini engellediği veya geciktirdiği gösterilmiş olmakla birlikte, yapılan klinik çalışmalarda etkisiz olduğu belirtilmiştir. Anakinranın ilaç yarı ömrü çok kısa (dört saat) olup, AMG 108 için yeterli sinoviyal sıvı konsantrasyonu oluşmamakta, derin kıkırdak tabakalarına penetrasyonu şüpheli olup, klinik çalışmalarda kıkırdak üzerine etkisi araştırılmamıştır. AMG 108 ile yapılan çalışmada; nötropeni ve lobar pnömoni nedeniyle hastanın kaybedilmesi üzerine her iki IL-1 inhibitörünün OA'da kullanımı ile ilgili klinik programlar durdurulmuştur (22). Infliximabın preklinik olarak intraartiküler kıkırdak lezyonlarını azalttığı ortaya konmuştur. Adalimumab ile yapılan klinik çalışmalarda; ağrı ve radyolojik progresyonu azaltmada yetersiz bulunmuştur. Etanercept (SC, IA) ile ilgili klinik çalışmalarda ağrıyı azaltmada yetersiz bulunmuştur (23).

Ağrı

Klinik çalışmalarda birincil sonuç olarak görülen ağrı, yerleşik hastalıkta yapısal modifikasyondan daha fazla kabul görmekte ve izlenmektedir. Ağrı, hastalar için en önemli şikayettir. OA ve diğer kronik ağrılı durumlarda

ağrıyı hafifletme yolu kemik ve sinoviyum gibi spesifik eklem dokularındaki değişiklikler tarafından yönlendirilebilse de, duyuşal afferentleri aktive eden primer nörotrofik yolakların hedeflenmesinin oldukça etkili olabileceğine dair kanıtlar da vardır. Fare modellerinden sinir büyüme faktörü (NGF) ve diğer nörotrofinlerin semptomatik hastalıklarda aşırı salındığı ve eklem bağ dokusu tarafından kendilerinin sentezlendiğine dair kanıtlar vardır. NGF hiperaljeziye neden olmaktadır. NGF veya kalsitonin geni ile ilişkili peptidin (CGRP) inhibisyonu prelinik modellerde ağrı davranışını azaltmaktadır. İnsanlarda en çok çalışılan alan NGF inhibisyonudur. NGF monoklonal antikoru olan tanezumabın deri altından uygulanmasının, diz OA'unda klinik olarak önemli miktarda ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir. Daha sonraki denemelerde tanezumab NSAİİ'lara ve opiyatlara üstünlük göstermiştir (4, 24). Fasinumab gibi NGF'ye etkin diğer monoklonal antikolar ve çözünür tropomiyosin reseptörü kinaz A (TrkA) reseptör füzyon proteinleri de benzer etkiler göstermiştir. Potansiyel bir osteonekroz güvenlik sinyali nedeniyle Faz III çalışması FDA tarafından durdurulmuştur. Daha ileri çalışmalar pregabalın ve duloksetinin el OA'undaki etkilerini ve etki mekanizmalarını karşılaştırmaktadır. Osteoartroz tedavisinde sıklıkla reçete edilen analjeziklerin ağrı üzerine etkinliği ile ilgili 2018 de yapılan sistematik inceleme ve meta analiz sonucunda; asetaminofen, oral NSAİİ, Cox-2 inhibitörü, opioidlerin etkinliği hemen hemen birbirine yakın; topikal NSAİİ'lerin ise diğerlerinden daha etkin olduğu gösterilmiştir (1, 2, 4, 25).

İnflamasyon

OA'da inflamasyon şaşırtıcı derecede tartışmalı bir konudur. İnflamasyonun hastalığın başlamasında ve geç hastalıkta önemli olduğuna dair kanıtlar vardır. Yüksek sistemik inflamatuvar sitokin seviyeleri [örneğin interleokün (IL)-6 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)] hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir. Bu moleküller agrekanazların aktivasyonunu indükleyebilmektedir. İlerlemiş hastalık aktivitesinde, sinoviyal inflamasyon, ağrının en güçlü habercilerinden biri gibi görünmektedir. Anti-inflamatuvar etkiyle NSAİİ ve steroidlerin ağrı üzerinde etkinliği kanıtlanmıştır fakat mevcut ilaçların hastalık değıştirici etkileri olduğu düşünülmemektedir. RA'da kullanım için lisanslı birkaç anti-sitokin ilaç OA'da incelenmiştir. Adalimumabın aktif kolunda %35.1, plasebo kolunda %27.3 ağrı azalması görülmüştür ve adalimumabın plaseboya göre daha üstün olmadığı sonucuna varılmıştır (26). Son zamanlarda yapılan küçük hasta gruplu bir çalışmada diz OA'sı için tek bir intra-artiküler etanersept enjeksiyonunun, intra-artiküler hyaluronan ile karşılaştırıldığında ağrı VAS'ında belirgin bir azalma olduğu görülmüştür (4, 27). IL-1R1'e karşı bir insan monoklonal antikorusunun, 12 hafta boyunca diz OA'sı olan 159 kişide, plaseboya karşı belirgin bir fayda göstermediği bildirilmiştir. Selektif bir oral indüklenebilir

nitrik oksit sentaz (iNOS) inhibitörü olan cindunistatin, eklem boşluğu daralması, ağrı ya da fonksiyon üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Cindunistat, OA gelişiminde makrofajlar dahil olmak üzere doğal bağışıklığa neden olabilmektedir (1, 28). Kolsişin, kısmen inflamatuvar yolla etkisi olan eski bir ilaçtır. Bu ilacın semptomatik post menopozal diz OA'sı üzerindeki etkinliği değerlendirilmektedir. Sinoviyal inflamasyonun inhibisyonu, kolsişin için önemli bir etki şekli olabilir (29). Ağrılı OA üzerindeki etkilerini değerlendirmek için mevcut anti-sinoviyal ajanların yeniden çalışmaları yapılmıştır. Diz OA'sı ve efüzyon gibi inflamatuvar bulguları olan önceden tanımlanmış bir grupta randomize kontrollü çalışmada 25 mg metotreksat, diz ağrısı ve ultrasonda belirgin inflamasyonu azaltmada plaseboya kıyasla üstündür. Bir hidrosiklorokin çalışması ise ağrı iyileşmesi göstermediği için erken sonlandırılmıştır. El OA'sında hidrosiklorokin, el ağrısı üzerine etkisi plaseboya göre farklı saptanmamış ve ultrasonda inflamatuvar değışiklik gösteren bir alt grupta hiçbir fark bulunmamıştır (30). Bozulmuş mikrovasküler sisteminin, bireyleri OA'ya önceden tanı koymada önemli olabilir düşüncesi bulunmaktadır. Vasküler anti-inflamatuvar etkiye sahip olan diğer ilaçların OA'ya faydası olabileceği hipotezi bulunmaktadır. Bu ilaçlar: atorvastatin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, aldosteron antagonisti spironolaktone ve sodyum kanalı bloke edici VX-150'dir (4, 31).

Tamir-Remodülasyon

Onarım ve anti-katabolik yollar, inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak aktive edilir ve bu yolların etkilerinin kullanılması terapötik olarak önemli olabilir. OA ve hasarlı bağ dokularında aktive edilmiş, iyi tanımlanmış iki onarıcı veya anti-katabolik yol, fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve transforme büyüme faktörü-beta (TGF- β)'dir. Çoklu aile üyelerinin ve alıcılarının göreceli rolleri hakkında öğrenilecek çok şey bulunmaktadır. Her iki yol da pleiotropiktir: FGF-2'nin dağıtılması, OA'yı hızlandırır, ancak FGF'ler, bağ dokusu hasarına karşı inflamatuvar sinyalleşme yanıtına katkıda bulunur. Benzer şekilde, TGF- β ve ailesi eklem kıkırdığı için anti-katabolik olabilir ve kıkırdak büyümesini, kemik büyümesini (osteofitleri teşvik eder) ve fibrozisi teşvik edebilir. Bu alanda yayınlanan ilk klinik çalışma, diz OA'sındaki intraartiküler FGF-18'i (sprifermin) test etmiş ve ajan iyi tolere edilmiştir. Tüm aktif tedavi grupları, 12 ayda plasebodan anlamlı farklılık göstererek ağrı skorlarını iyileştirmiştir. Tip II kollajen ve proteoglikan sentezini artırma, kıkırdak kaybında azalma ve kıkırdak kalınlığında artış, ağrıda düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, sprifermin Faz III değerlendirmesine geçmiştir. Spermidin, EP300 ile yaşlı ve osteoartrit kondrositlerde düzensiz otofaji ve poliamin sentezini geri kazandırır. Kondrosit polyamine sentezi yaşla azalmaktadır. Spermidine otofaji aktivasyonu ile kondrogenesis sağlanmakta olup, OA önlemede yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir.

Miyopati, nörodejenerasyon, yaş ilişkili T hücre cevap defektlerinin ilacın kullanımı açısından sorun yaratabileceği düşünülmektedir (1, 2, 32).

Herbal Terapi

Bitkisel ilaçlara ilgi artmakta ve hasta odaklı alternatif tedaviler araştırmalarına ilgi yoğunlaşmaktadır. 2016'da yayınlanan Cochrane derlemeye göre OA tedavisinde bitkisel moleküllerin (avakado, soya ekstresi, boswellia serrata) orta düzeyde kanıtlara göre ağrı ve fonksiyonda hafif etkili, eklem aralığının korumasında ise etkisiz olduğu gösterilmiştir. Zerdeçal ve resveratrol de dahil olmak üzere bitki kaynaklı kimyasalların potansiyel profilaktik özellikleri ve bunların OA'da NF-κB sinyalini, MMP inhibisyonunu ve inflamasyonu hedeflemeye kullanımları da gözden geçirilmiştir (33). Resveratrol için mevcut klinik veriler, gelecekteki klinik çalışmalara dahil edilmesini teşvik etmekte ve desteklemektedir. Diz OA'sından kaynaklanan ağrı ve sertlik tedavisinde yumurta kabuğu zarı randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmaya göre, dizi ile ilişkili ağrı ve sertliğin tedavisi için etkili ve güvenli bir seçenek olarak görülmüştür. Günde bir kez alınan 500 mg yumurta kabuğu zarı takviyesi, 10, 30 ve 60. günlerde plaseboya kıyasla hem eklem ağrısını hem de sertliği önemli ölçüde azaltmıştır (4, 34).

Rejenerasyon ve Kombine Tedavi

Rejenerasyon ve kombine tedavi, eklem işlevinin onarım ve restorasyonunun ötesine geçmeyi amaçlamaktadır. Amacı doku rejenerasyonunu başlatmaktır. Kombine stratejilerin ilkesi birkaç bileşenin eşzamanlı kullanımınıdır. Bu bileşenler hücreleri, parçacıkları ve biyoaktif maddeleri içerir. Rejeneratif tıp, patolojik dokuların onarımını doğal tamir yollarının stimülasyonu veya biyomühendislik yoluyla elde edilen ürünlerin uygulanmasını içeren gelişmekte olan bir alandır. PRP (*Platelet-Rich Plasma*), proloterapi ve kök hücre tedavileri bu grupta yer almaktadır (2, 35).

PRP

PRP yara iyileşmesini artırmaktadır. Yara iyileşmesi üç faz içermektedir. Birinci faz 0-2. günlerde olan inflamatuvar faz olarak adlandırılır. Bu fazda pıhtı oluşumu, platelet aktivasyonu, nötrofil ve makrofaj invazyonu, debrisin fagositozu gerçekleşir. İkinci faz 2. gün-6. hafta arasında olan proliferasyon fazıdır ve fibroblast proliferasyonu, kollajen birikimi gerçekleşir. 3. faz ise aylar yıllar içinde gerçekleşen *remodelling* fazıdır. Bu fazda da hücre sel ve vasküler komponentte azalma, tip 1 kollajende ve çapraz bağlarda artış gerçekleşir. Randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemesinde, PRP tedavisi ile orta dereceli OA hastalarında ağrı, fiziksel fonksiyon ve sertlik dahil klinik sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler göstermiş, genç hastalarda PRP daha etkin olup, ileri vakalarda etkisiz olduğu görülmüştür. Etkilerin 12 aya kadar devam ettiğini belirten sonuçlar bulunmaktadır.

PRP grubunda lokal yan etkilerin daha fazla olduğu saptanmıştır (2, 4, 35).

Proloterapi

Mekanizması ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. Sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre, hipertonic dekstroz enjeksiyonları-proloterapinin, serum fizyolojik enjeksiyon ve egzersiz ile karşılaştırıldığında, diz OA tedavisinde anlamlı bir yararlı etki sağladığını göstermektedir (kanıt düzeyi orta). Bununla birlikte, bu çalışma sonuçları arasında heterojenite olduğu görülmüş olup uzun süreli etkileri konusunda bilgi bulunmamaktadır. Proloterapinin genel tedavi etkisinin daha kapsamlı bir değerlendirmesi için daha düzgün, uzun süreli çalışmalar ile eşit sonuçlar ve yüksek metodolojik standartlar gerekmektedir (1, 36).

Kök hücre

Kök Hücre tedavilerinin kullanımı daha çok olgu serileri düzeyinde yapılmış ve az sayıda randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Sonuçlar umut verici olup çalışmalar devam etmektedir. Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler), kas-iskelet dokularına farklılaşabilen endojen bir progenitor popülasyonudur. Önemli bir araştırmada, bu hücrelerin lokal inflamatuvar yanıtın modülasyonu yoluyla önemli immünolojik fonksiyonları da düzenlediğini göstermiştir. Bu özellikler göz önüne alındığında, MSC'ler OA hastaları için potansiyel bir rejeneratif hücre tedavisi kaynağı olarak önerilmiştir. Araştırmalar, MSC'ler birkaç dokuya özgü olduğundan, türetme için ideal kaynağı belirlemeye odaklanmıştır. Mezenkimal kök hücreler kondrojenik aktivite yerine kondrosit hipertrofi gösterirler. Kıkırdak ve sinoviyum aynı havuz gen profiline sahiptir; sinoviyum yeni hücre kaynağı olarak düşünülmektedir (3, 4). Kondrojenik aktivitenin NFAT1 ve NFAT2 genlerinden eksprese edildiği gösterilmiştir. Tendinopatilerde etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. OA etkinliği ile ilgili çalışmaların kalitesi henüz yeterli düzeyde değildir. MSC tedavisinin bazı kısıtlamaları mevcuttur. Hücre dozu, sayı, zamanlama, kostimulör (HA ile uygulama), hücre subtipi, hastalık evresi, tedavi etkisi ve takibi gibi soru işaretleri bulunmaktadır. OA için genetik yatkınlık ve yaşlı kişilerde hücre kalitesi de göz önüne alınarak ne derece etkili olabileceği düşünüldüğünde ileri dönemde güvenlik açısından tartışmalar bulunmaktadır (2, 3, 37).

Ozon Tedavisi

Ozonun birçok hastalıkta ve özellikle diz OA'sı gibi kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde uzun zamandır klinik kullanımı vardır. Ozon, inflamatuvar sitokinleri, MMP'yi (metal metaloproteinazlar), NO'yu (nitrik oksit), PG'leri inhibe edebilir ve anti-inflamatuvar sitokinleri, büyüme faktörlerini, kondrositleri ve kök hücreleri uyabilir. Ozon, inflamasyonu azaltır ve eklem kıkırdak ve subkondral kemiğin tropizmini, vaskülarizasyonunu ve onarımını kolaylaştırır. Ozonun diz OA'sındaki farklı hedefler üzerindeki etkisi, onu

ağrıyı, eklemlerin yıkımını azaltabilen ve işlevini ve yaşam kalitesini geri alabilen umut verici ve harika bir tedavi edici silah olarak varsaymaktadır. Ozon tedavisinin, farklı tıbbi uzmanlıklarda (diz OA'sı dahil) beklenen tüm potansiyelleri nedeniyle, yaygın bir tedavi olacağı umudu vardır. Hafif-orta diz OA'sında daha etkili olacağı söylenebilir. Yan etkileri ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. Farklı uygulama protokolleri olması standardizasyonu güçleştirmektedir. Uzun dönem etkileri ile ilgili veri yoktur (2, 38).

Gen Terapisi

Bazı yazarlar OA'da gen terapisi konusundaki deneyimlerini bildirmişlerdir ve eğer doğru vaka seçimi yapılabilirse, ek tedavi olarak bir seçenek olduğu görülmektedir. İnhibitör ve katabolik yol inhibisyonu, anabolik yol stimülasyonu, hücre senesens ve apoptoz önleme amaçlı gen tedavisi yapılabileceği düşünülmektedir.

Derleme ve otör önerilerine göre; PRP hücre bazlı bir tedavidir, ağrı ve yaşam kalitesinde düzelleme sağlamaktadır. PRP yapılan çalışmalarda umut verici olup, optimal formülasyon henüz bilinmemektedir. Glukozamin +/- kondroidin tedavileri, kısa dönemde ağrı, fonksiyon, yaşam kalitesinde düzelleme gösterirken; uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Sülfat formlarındaki preparatlar ise hidroklorid formlarına göre daha etkili bulunmuştur. Ağrıda en etkili tedavi yöntemi intraartiküler uygulamalardır (2, 3). İntraartiküler HA 1500-6000 kDa enjeksiyonu en etkili tedavi olarak gösterilmiştir. Proloterapinin ağrı ve fonksiyon üzerindeki kısa-uzun dönem üzerine etkisi olup, orta düzey kanıtlarla gösterilmiştir. SM04690; semptom kontrolü, eklem aralığı etkisi, iyi tolerasyon nedeniyle gelecekte iyi bir seçenek olabilir. İntraartiküler steroid, iki yıl (3 kez/yıl) uygulamalarında kıkırdak volümü kaybı olduğu mutlaka akılda tutulmalıdır (2, 3, 39).

Sınırlamalar ve Gerçekler

OA'daki son klinik çalışmalar klinik pratikte bize yol gösterici olmaktadır. İlk olarak, hastalığın ilaç etkilerini tahmin etmek için temel mekanizmaları anlamaya devam etmemiz gerekmektedir. Yapısal modifiye edici ajanlar, tedavinin kabul edilebilirliğini geliştirmek için potansiyel olarak ağrı giderici bir ajanla birleştirilebilir, fakat NGF karşıtı araştırmalar bize önce potansiyel etkileşimleri tam olarak idrak etmemiz gerektiğini söylemektedir. Kabul

edilebilirlik, güvenlik ve etkinlik açısından her zaman bir denge vardır. OA gibi durumlarda kabul edilebilir risk nedir? NSAİİ'lar ve opiyatlar gibi mevcut ilaç sınıfları üzerinde kıyaslama yaparak, OA için yeni ilaçların kabul edilebilirliğini ve onaylanmasını değerlendirmede yüksek düzeyde bir hasta katılımına ihtiyaç vardır. Mevcut ajanların yeniden gözden geçirilmesi ile (diğer endikasyonlar için kabul edilebilir güvenlik profilleri ve OA'da potansiyel olarak olası etkileri olan) uygun maliyetli bir alan olması muhtemeldir. OA tedavisindeki en büyük zorluklardan biri hastalığın fenotipindeki ve ilerlemesindeki heterojenliktir. Hasta seçimi sürecimizde, en yüksek ilerleme riski olan (semptom veya kemik yapı) veya ilgili hastalık fenotipine (kronik ağrı, enflamasyon, metabolik sendrom, mekanik yüklenme, metabolik kemik/kıkırdak oranı baskın olma özelliklerine göre) sahip olanları sınıflandırabilmemiz gerekir. Bugüne kadarki araştırmaların çoğu diz ve kalça OA'ları için olup son dönemde el OA'sındaki ajanların denemelerinde de gözle görülür artış fark edilmeye başlamıştır. Ancak OA'lı hastaların çoğunluğunun bu ilaçlara ihtiyaç duymayabileceği de akılda tutulmalıdır. Gelecekte belirli tedavileri, hastalık süreçleri için geçerli biyobelirteçlerle veya belirli bir ilaç sınıfına verilen yanıtlarla daha iyi tanımlayarak, belirli gruplara kişiselleştirmemiz gerekecektir. Daha pahalı olan biyolojik müdahaleler, yalnızca maliyet etkin olduklarını ispatlarsa, örneğin diz protezi, OA ile ilişkili diğer komorbidite veya mortalite riskini geciktirir veya azaltılırsa klinik pratikte yerlerini alacaklardır (1, 2, 40, 41).

Anahtar Noktalar:

- Ağrı tedavisinde tam etkili ve hastalık modifiye edici onaylanmış ilaç halen bulunmamaktadır.
- Tedavide tüm eklem hedeflenmektedir.
- Hastalığın erken tedavisi ve kombine tedaviler önem kazanmıştır.
- Fenotip, heterojenite ve hastalık progresyonu tedavi başarısının kısıtlılıkları arasındadır.
- OA'da semptomları ve hastalık sürecini yeni farmakolojik ajanlarla değiştirme fırsatları yakın ufukta görünmektedir.
- Yeni ajanların altta yatan hastalık süreci üzerindeki etkisinin ne olduğunu ve bize hastalık patogenezi hakkında ne öğretebileceklerini anlamak, değerlendirmelerinin önemli bir parçasıdır.

Kaynaklar

1. Watt FE, Gulati M. New Drug Treatments for Osteoarthritis: What is on the horizon? EMJ 2017;2: 50-8.
2. Ondresik M, Maia FRA, Morais AS, et al. Management of knee osteoarthritis. Current status and future trends. Biotechnol Bioeng 2017;114:717-39.
3. Cucchiari M, Henrionnet C, Mainard D, et al. New trends in articular cartilage repair. J Exp Orthop 2015; 2:8. DOI 10.1186/s40634-015-0026-0
4. Mobasher A. The Future of Osteoarthritis Therapeutics: Targeted Pharmacological Therapy. Curr Rheumatol Rep 2013;15:364. doi: 10.1007/s11926-013-0385-4.

5. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24(6):962-72.
6. Bingham CO, Buckland-Wright JC, Garner P, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3494-507.
7. Rossini M, Adami S, Fracassi E, et al. Effects of intra-articular clodronate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Rheumatol Int* 2015;35(2):255-63.
8. Laslett LL, Kingsbury SR, Hensor EM, Bowes MA, Conaghan PG. Effect of bisphosphonate use in patients with symptomatic and radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73(5):824-30.
9. Walzer SM, Weinmann D, Toegel S. Medical Plant Extracts for Treating Knee Osteoarthritis: a Snapshot of Recent Clinical Trials and Their Biological Background. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17(18):54. doi: 10.1007/s11926-015-0530-3.
10. Pelletier JP, Roubille C, Raynauld JP, et al. Disease-modifying effect of strontium ranelate in a subset of patients from the Phase III knee osteoarthritis study SEKOIA using quantitative MRI: reduction in bone marrow lesions protects against cartilage loss. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):422-9.
11. Roubille C, Pelletier JM, Raynaudet JP, et al. Meniscal extrusion promotes knee osteoarthritis structural progression: protective effect of strontium ranelate treatment in a phase III clinical trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17:82. doi: 10.1186/s13075-015-0579-4
12. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377(9783):2115-26.
13. Lark MW, Bayne EK, Flanagan J, et al. Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest* 1997;100(1):93-106.
14. Nagase H, Kashiwagi M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther* 2003;5(2):94-103.
15. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature* 2005;434(7033):648-52.
16. Swearingen CJ, Majumdar S, Simsek I, et al. Radiographic Outcomes from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Study of a Novel, Intra-Articular, Injectable, Wnt Inhibitor (SM04690) in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Abstract 2350. ACR/ARHP Annual Meeting, 2016. Washington, DC.
17. Cook SD. Preclinical and clinical evaluation of osteogenic protein-1 (BMP-7) in bony sites. *Orthopedics* 1999;22:669-671.
18. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1, CD005117.
19. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015 May;74(5):851-8.
20. Ciullini Mannurita S, Vignoli M, Bianchi L, et al. CACP syndrome: identification of five novel mutations and of the first case of UPD in the largest European cohort. *Eur J Hum Genet* 2014;22(2):197-201.
21. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg* 2017 Jan 27;39:95
22. Cardiel M, Tak P, Bensen W, et al. A phase 2 randomized, double-blind study of AMG 108, a fully human monoclonal antibody to IL-1R, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): R192.
23. Gilbert A, Bikker A, Neil S. Advances in the development of novel aggrecanase inhibitors, *Expert Opin Ther Pat* 2011; 21:1-12.
24. Burleigh A, Chanalaris A, Gardiner MD, et al. Joint immobilization prevents murine osteoarthritis and reveals the highly mechanosensitive nature of protease expression in vivo. *Arthritis Rheum* 2012;64(7):2278-88.
25. Walsh DA, Mapp PI, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(5):965-78.
26. Chong KW, Chanalaris A, Burleigh A, et al. Fibroblast growth factor 2 drives changes in gene expression following injury to murine cartilage in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum* 2013; 65(9):2346-55.
27. Chevalier X, Ravaut P, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(9):1697-705.
28. Hellio le Graverand MP, Clemmer RS, Redifer P, et al. A 2-year randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of oral selective iNOS inhibitor, cindunistat (SD-6010), in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):187-95.
29. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21(9):1145-53.
30. Watt FE, Ismail HM, Didangelos A, et al. Src and fibroblast growth factor 2 independently regulate signaling and gene expression induced by experimental injury to intact articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2013;65(2): 397-407.
31. Goldring MB. The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models. *Connective Tissue Res* 1999;40(1):1-11.
32. Sacitharan P, Lwin S, Gharios GB, Edwards JR. Spermidine restores dysregulated autophagy and polyamine synthesis in aged and osteoarthritic chondrocytes via EP300. *Exp Mol Med* 2018;50(9): 123. doi: 10.1038/s12276-018-0149-3.
33. Long L, Soeken K, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(7):779-93.
34. Whitehouse MW, Butters DE. Combination anti-inflammatory therapy: synergism in rats of NSAIDs/corticosteroids with some herbal/animal products. *Inflammopharmacology* 2003;11(4):453
35. Di Y, Han C, Zhao L, Ren Y. Is local platelet-rich plasma injection clinically superior to hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):128.
36. Rabago D, Zgierska A, Fortney L, et al. Hypertonic Dextrose Injections (Prolotherapy) for Knee Osteoarthritis: Results of a Single-Arm Uncontrolled Study with 1-Year Follow-Up. *Altern Complement Med* 2012 Apr;18(4):408-14.
37. Sampson S, Bemden A, Aufiero D. Stem cell therapies for treatment of cartilage and bone disorders: osteoarthritis, avascular necrosis, and non-union fractures. *PM R* 2015;7(4 Suppl):S26-S32.
38. Fernandez-Cuadros ME, Perez-Moro OS, Mirón-Canelo JA. Could Ozone Be Used as a Feasible Future Treatment in Osteoarthritis of the Knee? *Divers Equal Health Care* 2016;13(3): 232-239.

39. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, et al. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect: A Systematic Review. *JBJS Rev* 2018;6(7):e5 . doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00167.
40. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: Soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(5):686-97.
41. Kluzek S, Sanchez-Santos MT, Leyland KM, et al. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. *Ann Rheum Dis* 2015;75(10):1749-56.

Romatizmal ağrılarının palyasyonunda girişimsel ağrı tedavisi yöntemleri

Interventional pain treatment modalities in palliation of rheumatic pains

İdris Şevki Köken Can Eyigör

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı

Öz

Romatolojik hastalıkların klinik seyri sıklıkla kas-iskelet sistemine lokalize romatizmal ağrılar ortaya çıkmaktadır. Yeterli ve etkin ağrı palyasyonu yapılmayan romatizmal ağrılar kronikleşerek hastalarda fonksiyonel yetersizlik ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. Romatizmal ağrılarının tedavisi altta yatan romatolojik hastalığın nedenine göre değişmekle birlikte başlıca fizik tedavi, farmakoterapi, girişimsel ağrı tedavileri ve cerrahi seçenekleri kapsamaktadır. Romatizmal ağrılarda girişimsel ağrı tedavileri, farmakoterapi ve fizik tedavi gibi non-invaziv olan diğer tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmaktadır. Bu makalede romatizmal ağrılarının girişimsel ağrı tedavisi üzerinde durulacaktır.

Anahtar Sözcükler: Romatizmal ağrı, girişimsel ağrı tedavisi.

Abstract

In the clinical course of rheumatic diseases, rheumatic pain is frequently seen localized to the musculoskeletal system. Rheumatic pain, which is not performed with sufficient and effective pain palliation, leads to functional impairment and decrease in quality of life. Although the treatment of rheumatic pain varies according to the cause of the underlying rheumatologic disease, it contains the mainly physical therapy, pharmacotherapy, interventional pain treatments and surgical options. Interventional pain treatments in the rheumatic pain are used in case of fail to the other non-invasive treatment options such as pharmacotherapy and physical therapy. In this article, interventional pain treatment of rheumatic pain will be focused on.

Keywords: Rheumatic pain, interventional pain treatment.

Giriş

Romatolojik hastalıklar, özellikle kas iskelet sisteminde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlanması yapan ve bazen iç organlarda da bozukluklara neden olan, vücuttaki doku ve organların çoğunu tutan sistemik hastalıklardır. En çok tutulan vücut bölgeleri eklemler ve yumuşak dokulardır. Romatizmal ağrılar romatolojik hastalıklar nedeniyle ortaya çıkarak, yüksek oranda morbidite, yüksek oranda sağlık hizmeti kullanımı, disabilite ve fonksiyonel yetersizliğe neden olmaktadır.

Kronik kas-iskelet sistemi ağrısı yetişkinlerin %26-50'sinde bildirilmektedir (1). Lokalize veya generalize olabilen kas iskelet sistemi ağrısı, non-inflamatuvar eklem hastalıkları seyri daha sık kronikleşme özelliği gösterir. İnflamatuvar eklem hastalığı seyri ise ağrılar sıklıkla akut olup, rekürren dalgalanmalar içermektedir.

Etiyoloji, patogenez, ağrının tipi ve klinik özellikler bakımından farklılık gösteren çok sayıda romatolojik hastalık vardır. Romatizmal ağrılara yol açan romatolojik hastalıklar başlıca;

- Non-inflamatuvar eklem hastalığı
- İnflamatuvar eklem hastalığı
- Yumuşak doku hastalığı şeklinde sınıflandırılabilir.

Farklı romatizmal ağrı bozuklukları farklı tedaviler gerektirebilir. Bu nedenle, altta yatan romatolojik hastalığın doğru bir şekilde tanısı yeterli bir ağrı tedavisinin gerekli ilk adımudur. Tanıda anahtar rolü ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene oynar. Bazı vakalarda ilave görüntüleme yöntemleri, laboratuvar tetkikleri ve eklem sıvısının muayenesi gerekebilmektedir. İnflamatuvar romatolojik hastalıkların hastalık aktivitesi akut faz reaktanları (örneğin eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve trombosit sayısı) ve immünolojik belirteçlerle izlenebilir.

Romatizmal ağrı birçok romatolojik hastalığın ortak belirtisi olduğundan, ayrıntılı tıbbi öyküde başlıca; yaş, cinsiyet, fonksiyonel bozukluklar, eşlik eden diğer hastalıklar, ağrı nedeniyle kullanılan ilaçlar ve psikososyal faktörler sorgulanmalıdır.

Yazışma Adresi: Can Eyigör
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı
E-mail: can.eyigor@yahoo.com.tr

Fizik muayenede, etkilenen eklemler, omurga veya yumuşak dokular yakından incelenmeli, palpe edilmeli ve fonksiyonel açıdan değerlendirilmelidir. Başlıca eklem hareket açıklıkları, kas kuvveti, eklem stabilitesi, palpasyonla hassasiyet varlığı, inflamatuvar belirtiler ve olası deformiteler saptanmaya çalışılır. Fizik muayenede elde edilen bulgular romatolojik hastalığın tipini, aktivitesini ve şiddetini gösterebilir.

Ağrının sübjektif bir semptom olmasından dolayı doğru değerlendirebilmek için ağrının çeşitli özelliklerinin belirlenmesi gerekir. Bu amaçla hastanın mutlaka ağrısının yeri, ne zaman başladığı, başlangıcının ani ya da giderek artışı, sürekli mi yoksa paroksizmal olarak mı ortaya çıktığı, süresi, analjezik ve anti-inflamatuvar ilaçlara karşı yanıtı, ağrısının karakteri, şiddeti, şiddetini arttıran faktörler ve hareketle ilişkisi sorgulanmalıdır. Ayrıca ağrı olan bölgede, ağrı sırasında deri renginde değişiklik, ısı artışı, eklem üzerinde veya çevresinde şişlik ve kızarıklık olup olmadığı, ağrıya eşlik eden depresyon, uyku bozuklukları gibi komorbid durumların varlığı da ağrının doğru yorumlanması açısından değerlidir. Ağrının bu şekilde detaylı sorgulanması, muhtemel altta yatan bozukluğu, etkileyen unsurları, romatolojik hastalığın aktivitesini ve şiddetini saptamamızı sağlarken aynı zamanda tedavi yanıtının izlenmesine de olanak sağlar.

Romatizmal ağrıların tedavisi altta yatan romatolojik hastalığın nedenine göre değişmekle birlikte başlıca fizik tedavi, farmakoterapi, girişimsel ağrı tedavileri ve cerrahi seçenekleri kapsamaktadır. İnflamasyonun bu grup ağrılarda ön planda olması nedeniyle, NSAİİ ve steroidler opioidlere kıyasla çok daha etkin bir seçenek durumundadır. Bu yüzden medikal tedavide Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün önerdiği ağrıya basamaklı yaklaşım stratejisi romatizmal ağrılarda geçerli değildir. Ayrıca kronik romatizmal ağrıların palyasyonunda antidepresan ve antikonvülsanlar gibi adjuvan analjeziklerden de yararlanılmaktadır.

Girişimsel Ağrı Tedavi Yöntemleri

Diğer kronik ağrı tedavilerinde olduğu gibi romatizmal ağrıların tedavisinde de girişimsel ağrı tedavileri özellikle diğer tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda veya bazı hastalarda medikal tedaviyle eş zamanlı, ağrı palyasyonu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan girişimsel ağrı tedavileri başlıca sinir blokları, terapötik enjeksiyonlar ve ileri girişimsel ağrı yöntemleri şeklinde özetlenebilir. Örneğin periferik sinir bloklarında faset eklem medial dal, supraskapul, genikuler, femoral ve obturator sinirlerin duysal artiküler dallarının bloğunu ve selektif sinir kökü bloklarını; santral etkili bloklara örnek olarak interlaminer, transforaminal, kaudal epidural enjeksiyonlarını; terapötik yumuşak doku kas eklem enjeksiyonlarına örnek olarak, faset eklem, omuz, diz, kalça eklemleri ve sakroiliak eklem enjeksiyonlarını, servikal paravertebral, trapezius,

levator skapula, lomber multifidus, psoas, kuadratus lumborum, piriformis kas içi tetik nokta enjeksiyonlarını verebiliriz. Bu konu hakkında özelleşmiş ağrı merkezlerinde uygulanan ileri düzeydeki yöntemlere örnek olarak çeşitli radyofrekans uygulamalarını, vertebroplasti-kifoplasti ve omurilik stimülatörü implantı gibi nöromodülasyon yöntemlerini sayabiliriz.

Diğer taraftan romatizmal ağrıların palyasyonunda kullandığımız girişimsel ağrı tedavilerini yapıma amaçlarına göre diagnostik veya terapötik olarak ikiye ayırabilmekteyiz. Tanısal bloklarda referans değer %50 olarak alınmaktadır. Yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlar alınabilse de bu durumun önüne geçebilmek için farklı zamanlarda birden fazla blok ve farklı etki süreli lokal anesteziğin kullanılması önerilmektedir. Bu yüzden blok sonrası dönemde; lokal anesteziğin farmakolojik etkisi süresince fizik muayene yapılmalı, ağrı şikayetlerindeki değişikliklerle birlikte eşlik eden semptomların takibi tanı koydurucu olmaktadır. Kalıcı bloklar yalnızca diagnostik blok ile olumlu yanıt alındığında yapılmalıdır (2).

Epidural enjeksiyonlarda temel amacımız küçük dozlarda steroid ve lokal anesteziğin karışımını patolojinin olduğu bölgeye uygulamaktır. Bu sayede yüksek dozlarda kullanılacak sistemik steroidün yan etkileri azaltılmış olmaktadır. Steroid ve lokal anesteziğin antiinflamatuvar etkisiyle sinir kökü çevresindeki inflamasyon azaltılır, ektojik deşarjlar susturulur aynı zamanda volüm etkisiyle sinir kökü çevresindeki algojenik maddeler yıkanarak ortamdaki uzaklaştırılmış olur. Epidural enjeksiyonlar servikal ve torakal omurgada radiküler ve dejeneratif patolojilerde interlaminer ve transforaminal olarak, lomber omurga kökenli radiküler ve dejeneratif patolojilerde kaudal, interlaminer ve transforaminal tekniklerle uygulanabilir. Bu üç tekniğin birbirine karşı üstün veya zayıf kaldığı yönler mevcuttur. Örneğin transforaminal uygulamada sinir köklerinin çıktığı anterior epidural mesafe hedeflenirken, interlaminer ve kaudal uygulamada posterior epidural alandan çoklu seviyeye tek enjeksiyonla ulaşmak mümkün olabilmektedir. Geçirilmiş bel cerrahisi olan ve anatomisi değişmiş vakalarda kaudal enjeksiyon daha güvenli bir uygulamadır. Diğer taraftan bu üç farklı yöntemi kendi içerisinde karşılaştıran bir çalışmada, kronik lomber radikülopatisi olan hastalarda 24 aylık takip süresi sonunda benzer etkinlik oranları gözlenmiştir (3).

Selektif spinal kök blokları, kronik radiküler semptomları olan ve görüntüleme yöntemlerinde birden fazla düzeyde nonspesifik bulgular saptanan hastalarda ağrıya neden olan spinal kökün tespit edilmesinde yardımcıdır. Aynı zamanda bu blokların yapılması esnasında kullanılan lokal anesteziğin nosiseptör düzeyinde etkili olarak kronik ağrıya gözlenen omurilik duysal nöronlarındaki sensitizasyonu dolaylı yoldan geri çevirebilmekte, bu

sayede selektif kök bloğu uygulanan bazı hastalarda terapötik etkilerde ortaya çıkabilmektedir. Blok esnasında ortalama kullanılacak lokal anestezi dozları 0,5- 1,0 cc civarında ve duysal blok yapacak konsantrasyonda olması enjektatın epidural alan ve çevre dokulara yayılımını engelleyerek hatalı negatif veya pozitif yanıtların önüne geçilmesini sağlamaktadır (4).

Radyofrekans uygulamaları yüksek frekanslı elektrik akımının (Saniyede 500,000 herz) özel bir iğne ucunda ısı veya elektromanyetik alan yaratması prensibine dayanır. Radyofrekans akımının sürekli olması durumunda iğne ucunda 60-80 derece arasında bir ısı lezyonu oluşturulur ki, buna konvansiyonel RFT demektedir. Burada amaçlanan hedef sinir dokusu üzerinde ısıya sekonder koagülasyon nekrozu yaratarak ağrı iletiminin kesilmesidir. Benzer şekilde radyofrekans akımının saniyede 20 ms / 2 Hz olacak şekilde pulse akım olarak verilmesi (Pulse RF) iğne ucunda ısının 42 dereceyi aşmasını önler fakat yüksek bir elektromanyetik alan yaratır. Bu elektromanyetik alan sinir üzerinde nöromodülatör bir etki yaratır. Etki mekanizması tam anlaşılamamış olmakla birlikte IL-1, TNF alfa gibi sitokinlerin yapımını baskılayarak antienflamatuvar bir etkinlik yarattığı, ayrıca nörobiyolojik olarak Pulse RF PRF dorsal boynuzda Lamina 1 ve 2'de c-fos gen ekspresyonuna neden olduğu bu sayede de ikincil RNA messenger formasyonu ile preprodinorfinden böylece endorfin oluşturarak analjezik aktiviteyi de arttırdığı belirtilmektedir (5).

Kronik radiküler semptomları olan ve selektif spinal kök bloğu yapılarak patolojik spinal kök düzeyi belirlenen hastalarda, ağrı iletiminde kritik role sahip olan spinal kökün dorsal root ganglionuna Pulse RF uygulamaları uzun süreli ağrı palyasyonu sağlamaktadır (6).

Diskojenik bel ve boyun ağrısı, disk dejenerasyonuna sekonder diskin iç yapısının bozulması, nükleer matriksin yıkılması ve disk içinde fissürler gelişmesiyle karakterizedir. Ağrı, dejenerasyonla birlikte nosiseptif sinir uçlarının disk içerisine doğru büyüme göstermesi ve inflamatuvar maddelerin kimyasal ve mekanik olarak bu sinir uçlarını uarması sonucunda gelişmektedir. Diskojenik ağrıda manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşüktür. Diskojenik ağrıda MRG'de genellikle; T2 sekanslarda diskin sinyalinin azalması, disk içerisinde hiperintens zon görülmesi (High Intensity Zone = HIZ) ve MODIC dejenerasyon saptanmaktadır. Tanıda altın standart provokatif diskografi olsa da diskografinin sağlıklı diskte yaralanmaya neden olduğu ve dejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir. Diskografide, diskojenik ağrıdan şüphelenilen diskin içerisine kontrast madde enjeksiyonu yapılır. 50 psi basıncın altındaki değerlerde hastanın yakındığı tipik ağrının ortaya çıkması tanıyı doğrular. Diğer taraftan diskografinin, diskit ve var olan

ağrının artması gibi yan etkileri mevcut olduğundan günümüzde çok sık başvurulan bir yöntem değildir. Diskojenik boyun ağrısında diğer konservatif girişimsel yöntemlerle yanıt alınamayan hastalarda interlaminer epidural steroid enjeksiyonu uygulanması önerilirken, diskojenik bel ağrısında diskin innervasyonundan sorumlu olan ramus communicans posteriora (sinuvertebral sinir) tanısız blok yapılması önerilmektedir. Tanısız blok sonrası ağrıda %50'den fazla azalma mevcutsa konvansiyonel RFT ile işlemin tekrarlanması gerekmektedir. Diğer taraftan diskojenik ağrıda uygulanan intradiskal girişimlerin net kanıtlanmış etkileri olmasa da mekanik, kimyasal veya termal yöntemlerle disk hacminin azaltılması ve bu bölgede nosiseptörlerin ablasyonu hedeflenmektedir (7).

Romatolojik hastalıklarda, eklem tutulumu varlığında ağrı palyasyonu amacıyla eklem innervasyonunu sağlayan periferik sinirlere yönelik diagnostik ve terapötik amaçlı olarak eklem ve periferik sinir blokları yapılabilmektedir.

Omuz eklemi impingement sendromlarında, donuk omuz, kalsifik tendinit, bursit ve eklem artrozu durumlarında 3'e 1 omuz bloğu adı verilen yöntem floroskopi yardımıyla eş zamanlı olarak akromioklavikuler eklem, subakromial aralık ve glenohumeral eklem içerisine lokal anestezi + steroid kombinasyonu enjeksiyonu yapılmasını hedefler. Girişim sonrası kısa süre içerisinde ağrı palyasyonu sağlanarak hastaların daha efektif fizik tedavi almasına ve yaşam kalitelerinin artmasına olanak sağlanır. Benzer endikasyonlarda glenohumeral eklem duysal innervasyonundan sorumlu olan supraskapulere sinire yönelik olarak görüntüleme yöntemleri (USG veya Floroskopi) eşliğinde uygulanan sinir blokları veya pulse RF işlemi sonrası hastalarda hem ağrı palyasyonu sağlanmakta hem de eklem hareket açıklıkları düzeltilmektedir (8).

Aksiyel boyun ve bel ağrısı olan hastalarda faset eklemleri içine lokal anestezi enjeksiyonu önemli bir tanısız işlemdir. Böylece ağrının kaynağının faset eklemi kökenli olduğu anlaşılabilir. Benzer şekilde faset eklem innervasyonundan sorumlu dorsal ramustan köken medial dalın lokal anesteziyle blokajı veya perkütan konvansiyonel RFT yöntemleri tercih edilebilir. Bu yöntemlerle çok daha kesin ve kontrollü olarak bloklar gerçekleştirilebilmektedir (9).

Konvansiyonel tedavi seçeneklerine yanıt alınamayan romatizmal diz ağrılarında intra-artiküler steroid veya hyaluronik asit enjeksiyonları sıklıkla kullanılan bir seçenektir. Diz eklemi, femoral, peroneal, safen, tibial ve obturator sinirlerden köken alan geniküler sinirler olarak adlandırılan sinir dalları tarafından innerve edilmektedir. Evre 3-4 gonartrozu olan, konservatif tedavilere yanıtız veya diz protez cerrahisi sonrası gelişen diz ağrısı durumlarında geniküler sinirlere yönelik olarak sinir blokları veya konvansiyonel RFT uygulanabilir. Choi ve

ark.ları tarafından yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, kronik diz ağrısı olan osteoartriti diagnostik geniküler bloktan yarar gören 38 hastayı 19'ar kişilik iki gruba ayırmış takiben ilk gruba RFT diğer gruba sham RFT yapılmıştır. RFT uygulanan grupta 3 ayın sonunda %50'den fazla ağrıda azalma gözlenmiştir (10).

Romatizmal diz ağrılarında benzer şekilde kalça eklemi ağrılarında intra-artiküler steroid veya hyaluronik asit enjeksiyonları uygulanmaktadır. Kalça eklemine posterioru supeior gluteal sinir ve posterior artiküler sinir tarafından, anterioru ise femoral ve obturator sinirin duysal artiküler dalları tarafından innerve edilmektedir. Evre 3-4 koksartroz, avasküler nekroz ve labral yırtık durumlarında femoral ve obturator sinirin duysal artiküler dallarına yönelik sinir blokları ve konvansiyonel RFT uygulanmaktadır. Malik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ileri derece koksartrozlu kalça ağrısı bulunan ve RFT uygulanan 4 hastanın 3'ünde, Kawaguchi ve ark.ları tarafından yapılan bir başka çalışmada da benzer endikasyonla RFT uygulanan 14 hastanın 12'sinde 1 yıla uzanan takip süresinde ağrıda %50 azalma saptanmıştır (11, 12).

Sakroiliak eklem, ankilozan spondilitli hastalarda sıklıkla tutulumu gözlenen ve hastalarda aksiyel bel ağrısına neden olan bir eklemdir. Sakroiliak eklem üst ventral kısmı L₅'in ventral ramusu ile, alt ventral kısmı ise S₂ ventral ramus veya sakral pleksus çıkan dallarla, eklem üst dorsal kısmı L₅'in, alt dorsal kısmı ise S₁-S₃ dorsal ramusundan çıkan dallarla innerve olmaktadır. Sakroiliak eklem tutulumu nedeniyle aksiyel bel ağrısı olan hastalara eklem içi steroid enjeksiyonu yanı sıra posterior innervasyonunu sağlayan sinir dallarına yönelik konvansiyonel RFT uygulanmaktadır (13).

Miyofasyal ağrı sendromu bir veya daha fazla kasta gergin bantlar ve tetik nokta adı verilen hipersensitif noktaların varlığı ile karakterizedir. Tetik nokta kompresyonla uzak bölgede ağrı oluşturan hassas alanlardır. Gergin bantlar palpasyonla ele gelen kısalmış kas lifi gruplarından oluşur. Hastalar genelde inatçı kas ağrısı yorgunluk ve eklem hareketlerinde kısıtlılık ile başvurur. Tekrarlayan travmalar, skolyoz, dejenerasyon, sinir kökü kompresyonu gibi nedenler gelişimini provoke etmektedir. Omurgada dejeneratif değişiklikler miyofasyal komponentin zamanla esnekliğinin azalmasına yol açar. Özellikle radikülopatilerin seyriinde sinir kökü iritasyonu sonucu spinal segmetin sensitizasyonuna ve ilgili myotomal alan boyunca tüm kaslarda aşırı uyarılmaya ve miyofasyal ağrıya neden olmaktadır. Tedavide konservatif yöntemler ve medikal seçenekler yetersiz kaldığında, tetik noktalara lokal anestezi enjeksiyonları, tetik nokta içi botulinum toksin enjeksiyonu, tetik nokta içerisine Pulse RF uygulanması veya kuru iğneleme yapılabilir. Servikal bölgede başlıca trapezius, levator skapula, skalen kaslar ve paravertebral kaslara, bel ağrısında da multifidus

kaslarına, psoas, piriformis ve quadratus lumborum kasına uygulanmaktadır. Tetik nokta enjeksiyonu yapılırken tetik nokta işaret ve orta parmakların arasına palpasyonla sıkıştırılıp dik bir şekilde tetik noktanın içerisine girilip kasta seyirme yanıtı aranır. Takiben enjeksiyon uygulanmaktadır. Yüzeysel kaslara görüntüleme yöntemlerinden yardım almadan kör bir şekilde tetik nokta enjeksiyonu uygulanabilirken lomber bölgede piriformis, psoas ve quadratus lumborum gibi daha derinde yer alan kaslara olası komplikasyondan kaçınmak adına, floroskopi eşliğinde kemik landmarklar üzerinden enjeksiyon yapmak daha uygun bir yaklaşım tarzıdır (14).

Akut subakromial, subkapsüler, prepatellar ve trokanterik bursite bağlı ağrılar lokal infiltrasyon analjezisi ile kolaylıkla giderilebilir. Lateral epikondilit ve medial epikondilit gibi tendinit durumlarında tutulan yapıların lokal anestezi ile infiltrasyonu ve tekrarlayan uygulamalar kalıcı ağrısızlık sağlayabilmektedir.

Osteoporotik zeminde omurgada gelişen kompresyon fraktürlerine bağlı ağrılarda, medikal tedaviye yanıtız olgularda vertebroplasti veya kifoplasti işlemleri yapılabilmektedir.

Vertebroplasti işlemi sırasında, lokal anestezi altında ve radyolojik kontrol ile, hasara uğramış olan omurga kemiği içerisine polimetilmetakrilat adlı cement enjeksiyonu yapılmaktadır. Polimetilmetakrilatın kısa sürede kemik içerisinde sertleşmesiyle omurganın stabilizasyonu sağlanmaktadır. Diğer bir yöntem olan kifoplasti işleminde kompresyon fraktürü gelişmiş kemik içerisine özel bir balon yerleştirilerek balonun şişirilmesi ile kırılmış olan kemikteki yükseklik kaybının olabildiği ölçüde düzeltilmesi sonrası balonun kemik içerisinden çıkartılarak balon sayesinde kemik içinde yaratılan boşluğa polimetilmetakrilat enjeksiyonu yapılmasıdır. Her iki işlem de lokal anestezi altında sedoanaljezi yardımıyla, floroskopi eşliğinde yapılmaktadır. Vertebroplasti ve kifoplasti işleminden hemen sonra kalıcı olarak ağrıda hızlı bir azalma gözlenmektedir (15).

Kompleks bölgesel ağrı sendromu ve radiküler ağrılar gibi kronik ağrı durumlarında girişimsel ağrı tedavilerinde en son basamak nöromodülasyon yöntemleridir. Bu amaçla başlıca kullanılan başlıca teknikler periferik sinir stimülasyonu, dorsal root ganglion stimülasyonu ve spinal kord stimülasyonudur. Spinal kord stimülasyonu (SCS), ağrı kontrolü için epidural aralığa elektrod yerleştirilerek, spinal korda elektrik enerjisi uygulaması esasına dayanan bir tedavidir. Stimülasyon uygulaması ile analjezik etkinin, supraspinal ve spinal kord seviyesinde, endojen opioid sistemin ve sinaptik kapı sisteminin aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. İmplantasyon iki aşamada gerçekleştirilmektedir. Yalancı pozitif, yalancı negatif, kötüye kullanım ve gereksiz takılmanın önüne geçebilmek için 1-4 hafta süreyle deneme periyodu uygulanır. Test elektrodu,

yerleştirilmesi sırasında stimülatör elektrod floroskopi altında ağırlı dermatoma uyan posterior epidural alana yerleştirilir. Elektrod yerleştirilirken amaç, hastanın ağrısı olan bölge ile örtüşecek şekilde parestezi oluşturularak sinirleri depolarize etmektir. Uygun bölgeye ulaşıncaya, deneme stimülasyon ünitesi stimülatör elektrodun dışarıdaki ucuna bağlanarak hastanın test periyodu başlatılır. Eğer deneme süreci başarılı geçerse, stimülatör elektroda bağlanan yeni bir uzatma kablosu, yine cilt altından tünellenerek, kalıcı pil için oluşturulan cepte kalıcı pile bağlanır. Ağrının bilateral, unilateral veya segmental oluşuna göre, tek veya çift elektrot kullanımına göre, elektrodun konumlanacağı yere karar verilir. SCS yerleştirilmesi ve sonrasında cerrahi işleme bağlı olarak birçok komplikasyon görülebilir de,

en sık karşılaşılan komplikasyonlar elektrot migrasyonu, kırılması ve enfeksiyondur (16, 17).

Sonuç

Romatizmal ağrılarının palyasyonunda önemli bir yeri olan girişimsel ağrı tedavilerinde, çoğu kez alta yatan patolojinin tedavisinden çok, ağrı sinyallerinin iletilmesinin veya algılanmasının engellenmesi amaçlanmaktadır. En az invaziv olandan, en fazla risk taşıyan, beceri, eğitim ve deneyim gerektiren yöntemle doğru bir sıra izlenmelidir. Girişimsel ağrı tedavisi öncesi mutlaka hastanın, hedeflenen ağrı palyasyonunun derecesi ve işlemin olası komplikasyonları hakkında detaylı olarak bilgilendirilmesi gerekmektedir (17).

Kaynaklar

1. Mc Beth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):403-25.
2. Bogduk N. Diagnostic nerve blocks in chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002;16(4):565-78.
3. Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Falco FJ, Hirsch JA. Comparison of the efficacy of caudal, interlaminar, and transforaminal epidural injections in managing lumbar disc herniation: is one method superior to the other? *Korean J Pain* 2015;28(1):11-21.
4. Taşkınat M. Omurga hastalıklarının tedavisinde algoloğun rolü. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2002;58-62.
5. Eyigör C, Uyar M. Ağrılı tetik noktaların pulsed radyofrekans tedavisi: vaka serisi. *Ege Tıp Dergisi* 2010;49(2):113-6.
6. Van Zundert J, Huntoon M, Patijn J, Lataster A, Mekhail N, Van Kleef M. Cervical Radicular Pain. In: Van Zundert J, Patijn J, Hartrick CT, et al (eds). *Evidence Based Interventional Pain Medicine: According to Clinical Diagnoses*, 1st Edition, Wiley Blackwell; 2011:18-31.
7. Kallewaard JW, Terheggen MAMB, Groen GJ, et al. Discogenic Low Back Pain. In: Van Zundert J, Patijn J, Hartrick CT, et al (eds). *Evidence Based Interventional Pain Medicine: According to Clinical Diagnoses*, 1st Edition, Wiley Blackwell; 2011:107-123.
8. Huygen F, Patijn J, Rohof O, et al. Painful shoulder complaints. *Pain Pract* 2010;10(4):318-26.
9. Bogduk N. Evidence-informed management of chronic low back pain with facet injections and radiofrequency neurotomy. *Spine J* 2008;8(1):56-64.
10. Choi WJ, Hwang SJ, Song JG, et al. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: a double-blind randomized controlled trial. *Pain* 2011;152(3):481-7.
11. Malik A, Simopolous T, Elkersh M, Aner M, Bajwa ZH. Percutaneous radiofrequency lesioning of sensory branches of the obturator and femoral nerves for the treatment of non-operable hip pain. *Pain Physician* 2003;6(4):499-502.
12. Kawaguchi M, Hashizume K, Iwata T, Furuya H. Percutaneous radiofrequency lesioning of sensory branches of the obturator and femoral nerves for the treatment of hip joint pain. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(6):576-81.
13. Paradise LA, Raj PP. Sacroiliac joint blocks. In: Lou L, Raj PP, Erdine S, Staats P, Waldman S, Racz G, Hammer M, Niv D, Ruiz-Lopez R, Heavner J, (eds). *Interventional Pain Management: Image-guided Procedures*, 2nd edition, Philadelphia: Elsevier, 2008: 429-42.
14. Uyar M, Aydın Ö, Miyofasyal ağrı sendromu ve diğer muskuloskeletal kökenli ağrılar, Editör: Erdine S. Ağrı. 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007, s:476-92.
15. Baran O, Barutçuoğlu M. Lomber bölgede girişimsel ağrı uygulamaları, *Türk Nöroşir Derg* 2018;28(2):190-5.
16. Costantini A. Spinal cord stimulation. *Minerva Anesthesiol* 2005;71(7-8):471-4.
17. Yentür E, Kronik Bel Ağrılarında Girişimsel Yöntemler, *TOTBİD Derg* 2017;16:161-8.

Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlarla etkileşimler bakımından analjezik ilaçların akılcı kullanımı

Rational use of analgesics with regard to the interactions with disease-modifying anti-rheumatic drugs

Aytül Önal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Öz

İnflamatuvar nitelikli romatizmal hastalıklarda, analjezikler özellikle de NSAİİ'ler "Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (Disease-Modifying Anti-Rheumatic drugs; DMARDs)" ile birlikte sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Söz konusu ilaçlar arasındaki etkileşimler ile ilgili yapılmış kontrollü çalışmalar çok değildir ve daha çok metotreksat ve NSAİİ'ler arasındaki etkileşimler ile ilgilidir. Özellikle son yıllarda kullanımı artan biyolojik DMARD'ler ile analjezik ilaçlar arasındaki etkileşimlere yönelik kontrollü araştırmalara büyük ihtiyaç vardır. Derlememizde, DMARD'ler ile analjezik ilaçlar arasındaki etkileşimler bakımından akılcı ilaç kullanımından söz edilmiştir. Bu etkileşimler, proteine bağlanma, renal, gastrointestinal, hematolojik, hepatik fonksiyonlar ve enzim düzeyindeki değişimler ile ilgili alt başlıklar şeklinde sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaçlar, analjezik ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, ilaç etkileşimi.

Abstract

In the inflammatory rheumatic diseases, analgesics, especially the NSAIDs are the most used drugs with the disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). The controlled studies which were done related with the interactions between the aforementioned drugs are not too many and they are more related with interactions between methotrexate and NSAIDs. Controlled studies are mostly needed related with the interactions between analgesic drugs and biologic DMARDs which were especially came into use in the recent years. In our review, rational use of drugs was mentioned with regard to the interaction between DMARDs and analgesic drugs. These interactions were presented as subtitles related with changes in binding to proteins, renal, gastrointestinal system, hematologic, hepatic functions and the levels of enzymes.

Keywords: Disease-modifying anti-rheumatic drugs, analgesic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, drug interaction.

Giriş

Romatizmal hastalıkların yaklaşık %10 kadarını romatoid artrit gibi inflamatuvar bulguların ön planda olduğu patolojiler oluşturmaktadır. İmmünoloji, genetik, moleküler biyoloji ve mikrobiyoloji alanlarındaki yenilikler ile söz konusu hastalıkların patogenezi daha iyi anlaşılmıştır (1). Son 20 yıldaki bu önemli gelişmelere paralel olarak, inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların akılcı kullanımının önemi de artmıştır. Akılcı ilaç kullanımı, Dünya Sağlık Örgütü'nün 1985 yılında Nairobi'de tanımlamış olduğu şekliyle "kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en uygun maliyetle ve kolayca sağlayabilmeleridir" (2).

Bir ilaç, başka bir ilacın etkisini nitel ya da nicel olarak değiştiriyorsa bu iki ilaç etkileşiyor demektir. Etkileşme bazen, bir ilacın terapötik etkisini diğer bir ilaçla artırmak ya da yan etkisini azaltmak için, istenerek; bazı durumlarda ise, ilaçların yeterli bilgi olmadan kullanılması ya da hastanın kullandığı başka ilaçların dikkate alınmaması sonucu, istenmeden olabilir. Bunlar genellikle zararlı, bazen de ciddi tehlikeler yaratabilecek etkileşimlerdir (3). Hastaneye yatış gerektiren advers ilaç reaksiyonlarının %10-20'sini oluşturan bu durumun önlenilebilir olması nedeni ile zararlı ilaç-ilaç etkileşimlerinin farkında olmak önemlidir. İlaç-ilaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi, klinikte akılcı ilaç uygulamalarının önemli hedeflerindedir (4).

İnflamatuvar bulgularla seyreden romatizmal hastalıkların farmakolojik tedavisinde, başta *Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)* olmak üzere kullanılan analjezik ilaçlar, daha çok semptomatik rahatlatmaya yönelik ilaçlardır. Söz

Yazışma Adresi: Aytül Önal
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
E-mail: aytul.onal@ege.edu.tr

konusu ilaçların eklem deformitesinin ilerlemesine etkileri çok azdır. Günümüzde romatoid artrit yanında ankilozan spondilit, psoriyatik artrit ve sistemik lupus eritematoz gibi diğer romatizmal hastalıklarda da kullanılmakta olan “Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs-DMARDs*)” ise hastalığın etkilerini azaltarak artritlik doku yıkımının ilerlemesini geciktirir ve bu ilaçların hepsinin etki mekanizmaları farklıdır. Bu nedenle gereken hastalarda kombine olarak kullanılabilir. Etkileri yavaş başlar ve ilaç kesildikten sonra da bir süre daha devam eder. Bu ilaçların en önemlisi *metotreksattır*. Günümüzde sık kullanılan diğer klasik DMARD’lar, antimalaryal ilaçlar (*klorokin* ve *hidroksiklorokin*), *sulfasalazin* ve *leflunomid*dir. Son yıllarda romatizmal hastalıklarda kullanımları giderek azalan diğer klasik DMARD’lar ise *siklosporin*, *altın tuzları*, *D-penisilamin*, *azatioprin* ve *siklofosfamid*dir. Uzun yıllardır kullanılan klasik DMARD’lara son 10-15 yılda *infliksimab*, *etanersept*, *adalimumab*, *golimumab*, *sertolizumab*, *abatasept* ve *rituksimab* gibi birçok yeni biyolojik ilaç, bu ilaçların biyo benzerleri ve *tofasitinib* gibi biyolojik bir ilaç olmamasına karşın etki mekanizması biyolojilere benzeyen yeni sentetik DMARD’lar da eklenmiştir. Bunlar dışında *anakinra*, *kanakinumab*, *rilonasept*, *gevokizumab*, *tosilizumab*, *belimumab*, *sekukinab* gibi kullanıma yeni giren veya girmek üzere olan biyolojik ajanlar da mevcuttur. Söz konusu biyolojik ajanlar özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli, inatçı orta veya yüksek hastalık aktivitesi olan ve prognozun iyi olmadığına dair göstergelerin bulunduğu hastalarda önemli bir tedavi alternatifi oluşturmaktadır (5-7). Romatolojik hastalıklar, özellikle akciğer ve böbrek gibi organ tutulumları varsa önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. *Kortizonun* keşfi ve romatolojide kullanımı bu sorunların tedavisinde çığır açsa da doz azaltıldığında hastalığın nüksetmesi ve *kortikosteroidlerin* yan etkileri nedeniyle tedavide çoğunlukla eş zamanlı *immünosüpresif* ilaçlar kullanılmaktadır (8).

Romatizmal hastalıklarda DMARD’ler ile birlikte kullanılan ilaçların başında analjezik ilaçlar ve özellikle de *NSAİİ’ler* gelmektedir. İnflamatuar artrit tipi, başka inflamasyon varlığı, eşlik eden hastalıklar, hasta tercihi, kullanılan başka ilaçlar göz önünde bulundurulduğunda, romatizmal hastalıkların ağır yönetiminde, ilk tercih *NSAİİ* veya *parasetamol*, ikinci tercih *NSAİİ+parasetamol* dür. *NSAİİ* ve *parasetamol* yetersiz kaldığında ya da kontrendike olduğunda zayıf etkili *opioid* ilaçlar, tercih edilebilecek ilaç grubudur (9). *Nöromodülatör* ve *antidepresan* ilaç kullanımı daha tartışmalı ve zayıf seçenek olarak kalırken, *pregabalin* ya da *gabapentin* de adjuvan terapi seçeneği olabilir. Analjezik ilaçlarla yapılan çalışmaların çoğu, hastaların DMARD almadığı ya da biyolojik DMARD’lerin kullanımının başlamadığı 1990’lı yıllarda yapılmış araştırmalardır ve inflamasyonlu artritte analjezik

ilaçların söz konusu ilaçlar ile kombinasyonu konusunda kontrollü yapılmış çalışmalar yeterli değildir. Bu ilaçlarla birlikte hastaların güvenli analjezik kullanımı ile ilgili başka çalışmalara ihtiyaç vardır (10).

NSAİİ’lerin ağız yolundan alınmalarının ardından hızlı emilirler ve doruk plazma derişimlerine 2-3 saat içinde ulaşırlar. *Diklofenak* ve *nabumeton* gibi bazı bileşikler ilk-geçiş etkisine veya presistemik eliminasyona uğrarlar. *NSAİİ’lerin* çoğu yüksek oranda (%95-99) plazma proteinlerine bağlanırlar. Genellikle hemodiyaliz ile uzaklaştırılmazlar. Çoğu büyük ölçüde vücudun her yerine dağılır ve artritli eklemlere kolayca geçer, sinoviyal sıvıdaki derişimleri plazmadaki derişimlerin yarısına kadar ulaşabilir (örn. *ibuprofen*, *naproksen*, *piroksikam*). Söz konusu ilaçların plazma yarı ömürleri çok değişkendir. *Piroksikam* 50 saat, *ibuprofen*, *diklofenak* ve *asetaminofenin* 1-4 saattir. COX-2 seçicilerden olan *lumirakoksib* 2-6 saat, *selekoksisib* 6-12 saat, *etorikoksibise* 20-26 saattir. Karaciğer biyotransformasyon ve böbrekler yoluyla atılma *NSAİİ’lerin* çoğu için esas metabolizma ve eliminasyon yollarıdır (5, 11).

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, *varfarin*, *aminoglikozidler*, *fenitoin*, *kortikosteroidler*, *digoksin*, *sülfonilüreler* ve *düretikler* gibi birçok ilaçla etkileşim gösteren *NSAİİ’ler* gibi diğer bir analjezik ilaç grubu olan *opioidlerin* de özellikle enzim düzeyinde olmak üzere birçok ilaçla etkileşimi bulunmaktadır (5, 12). Fakat DMARD’ler ile analjezik ilaçlar arasındaki etkileşimlerle ilgili aşağıda ayrıntıları verilen hayvan ve insan farmakokinetik çalışmaları ile klinik gözlemlere dayanan araştırmalar daha çok *NSAİİ’lerle* ilgilidir ve *opioid* ilaçlar ya da *adjuvan analjezikler* arasında etkileşime dikkat çeken önemli bir çalışma ya da klinik gözlem bulunmamaktadır (10).

Proteine Bağlanma ile İlişkili Etkileşimler

Çeşitli klinik gözlemlerde, *metotreksat* ile *indometazin* (13,14), *ibuprofen* (15), *ketoprofen* (16), *naproksen* (17), *fenilbutazon* (18), *azapropazon* (19) ve *salisilatlar* (20) gibi *NSAİİ’lerin* birlikte kullanıldığı hastalarda kemik iliği depresyonu, mukoza iltihapları hepatit ve renal yetmezlik gibi toksik etkilerde bir artış olduğu görülmüştür. Bu toksik etkilerin olası mekanizmaları, *metotreksatin* proteine bağlanan alanlardan ayrılarak bağlı olmayan serum seviyelerin artması ve *NSAİİ’lerin* prostaglandin sentez inhibisyonu ile *metotreksatin* renal klirenslерinin artmasına neden olmalarıdır (21).

NSAİİ’ler plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için başka ilaçları bağlanma yerlerinden ayırabilirler. Bu türdeki etkileşmelerin *metotreksat* ile birlikte *NSAİİ’lerin* verildiği hastalarda görülme olasılığı yüksek olduğundan, toksisiteyi önlemek için bu ajanların dozajlarının ayarlanması gerekebilir. Özellikle *salisilatlar* ve *fenilbutazon* gibi proteine bağlanma oranı yüksek *NSAİİ’ler*, *metotreksatı* serum albüminine bağlandığı

yerden uzaklaştırıp biyoyararlanımını daha fazla artırarak dolaylı bir doz artışına yol açarlar (5, 21-24).

Tolmetin, *naproksen* (1000mg/gün), *indometazin* veya *aspirin* kullanılan romatoid artrit ve tümörlü hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, *aspirinin*, 5-15 mg dozunda verilmiş *metotreksatın* klirensini %20-35 düşürdüğü gösterilmiş ise de söz konusu *NSAİİ*lerin bu dozlardaki *metotreksat* ile kinetik ve klinik parametrelerde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir (20, 25-27). Yakın tıbbi gözetim sağlandığı sürece düşük dozlu *metotreksat* ile romatoid artrit tedavisine eş zamanlı olarak bu gibi ilaçlar eklenebilir. Bununla birlikte düşük doz *metotreksat* uygulanan özellikle yaşlı ve böbrek yetmezliği olan hastalarda *NSAİİ* ile *metotreksat* arasındaki olası bir etkileşim riski göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle hastalarda kombine bir tedavinin gerekli olması durumunda kan tablosu ile böbrek işlevi ve karaciğer fonksiyonlarının gözlemlenmesi gerekmektedir. Özellikle 12-24 saatlik bir periyod içerisinde *NSAİİ* ile *metotreksat* verilmesi durumunda dikkat edilmelidir, çünkü bu durumda *metotreksat* plazma seviyesi yükselebilir ve toksisite artar. Yüksek dozlarda (>15 mg/hafta) *metotreksat* uygulandığında, muhtemelen *NSAİİ*lerin proteine bağlı *metotreksatın* yerini alması ve *metotreksatın* renal klerensinin azalması ile ilişkili olarak hematolojik toksisite riskinde artış görülür. Düşük doz *metotreksat* verilmesini takiben 12-24 saat içinde *NSAİİ*lerin verilmesi güvenli iken yüksek doz *metotreksata* başlanmadan en az 10 gün içinde *NSAİİ* ilaçların kesilmesi gerekmektedir (26, 28, 29).

Metotreksat kullanan inflamatuvar artritli hastalarda *NSAİİ* (*aspirin*, *parasetamol*, *etodolak*, *piroksikam*, *selekoksisib* ve *eterokoksisib*) kullanımının güvenliği konusu ile ilgili daha sonraki yıllarda yapılan bir Cochran çalışmasında (2011), söz konusu *NSAİİ*lerin akciğer problemlerini artırmadığı fakat yüksek doz *aspirinin* (günde 2mg) *metotreksata* bağlı renal ve karaciğer problemlerini artırabileceği, *metotreksata* bağlı kan problemlerini (düşük trombosit gibi) orta derecede yükseltebileceği (özellikle *metotreksatın* aynı gün alınmasıyla), ancak bu birlikte kullanımın hastanın *metotreksatı* kesmeyi gerektirmediği bildirilmiştir. On yedi çalışma incelenerek yapılan söz konusu çalışmada *parasetamol* ile *metotreksatın* kullanımı ile ilgili inklüzyon tanımlaması yapan bir çalışmaya da rastlanılmadığı bildirilmiştir (30).

Renal Fonksiyonlar ile İlişkili Etkileşimler

Prostaglandinler renal vasküler yatakta dilatasyona neden olurlar (31). Endojen prostaglandinler, normal koşullardan daha çok renal vazokonstrüksiyonun olduğu koşullarda böbrek fonksiyonunu devam ettirmeye çalışırlar (32,33). Adrenerjik ve renin-anjiyotensin gibi pressör mekanizmaların aktivasyonu ile volüm azalması görülür (34, 35). Bu mekanizmaların vazokonstrüktif etkisi, vazodilatör renal prostaglandinlerin aynı zamanda

uyarılmasıyla azaltılır. *NSAİİ*ler bu kompensatuvar mekanizmaya müdahale ederler ve böylece renal kan akımı azalır (32, 34). *Sulindak*, *naproksen*, *diklofenak* ve *indometazin* gibi *NSAİİ*lerin *siklosporin* ile birlikte kullanılarak yapıldığı çalışmalarda, iki haftada belirginleşen ve 20 haftaya kadar sürebilen glomerüler filtrasyon hızı (GFH), renal kan akımı ve hafif derecede filtrasyon fraksiyonu azalması gibi renal fonksiyonlarda ve sabah erken renin-aldosteron sistem değerlerinde azalma görülmüştür (36-39). Ayrıca renal prostasiklin sentezinde azalmaya bağlı olarak *siklosporin* toksisitesinde artış olabileceği bildirilmiştir (36, 40). Deneysel çalışmalarda ise, *indometazin* ile *siklosporinin* birlikte kullanımı ile mortalitenin arttığı (41) ve daha çok nefrotoksisite nedeni söz konusu bu etkileşimin ET_A reseptörleri ile ilişkili olduğu (42) gösterilmiştir. *NSAİİ* tarafından böbrekte prostaglandin sentezi inhibisyonu, *siklosporinin* nefrotoksik etkisinden korunmak için gerekli olan GFH ve renal kan akımını azaltır. Bu durumun *siklosporin* ve *NSAİİ*lerin ikisinin de renal antiprostaglandin etkilerinin birleşmesinden dolayı olabileceği düşünülmektedir. Geri dönüşümlü ve kısmen renal vazokonstrüksiyonla ilişkili olduğu bildirilen söz konusu renal fonksiyon değişiminin, olası nefrotoksisite riskinde artış nedeniyle özellikle de yaşlı hastalarda dikkatli izlenilmesi gerekmektedir (39).

Romatoid artritli hastalarda yapılan başka klinik çalışmalarda, *diklofenak* ile *siklosporinin* birlikte kullanımı sonucu *diklofenak* biyoyararlanımında anlamlı bir artışla birlikte renal fonksiyonlarda olası bir bozulmaya dikkat çekilmiştir. *Diklofenakin* biyoyararlanımındaki artış, olasılıkla onun yüksek ilk-geçiş etkisinin azalması nedeniyle. Yüksek ilk-geçiş metabolizmasına sahip *NSAİİ*ler, *siklosporin* kullanacak hastalarda daha düşük dozda uygulanmalıdır. Eğer düşük ilk-geçiş etkisine sahip *NSAİİ*ler (örn.: *asetil salisilik asit*) *siklosporinle* birlikte verilirse, genellikle söz konusu ilaçların biyoyararlanımlarında artış beklenmez (43).

Muhtemelen vazokonstriksiyon/vazodilatasyon dengesi, inflamatuvar, oksidatif, fibrotik ve apoptotik süreçlerle ilişkili olmak üzere, COX2 selektif etkili *selekoksisibin*, *siklosporinin* renal ve kardiyovasküler yan etkileri üzerinde daha pozitif dengeleyici özelliği bulunmaktadır (44,45). Fakat yine de *selekoksisibin*, *siklosporin* veya *takrolimus* gibi ilaçlardan biriyle kombine edildiğinde böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilmektedir

Biyoyararlanımını artırdığı veya azalttığı bilinen ilaçların kullanıldığı transplant hastalarında *siklosporin* düzeyleri sık sık ölçülmeli ve eğer gerekliyse birlikte kullanılacak olan ilacın başlanmasında veya sona erdirilmesi sırasında *siklosporin* doz ayarlaması yapılmalıdır. Fakat transplantasyon yapılmayan otoimmün hastalarda *siklosporin* kan düzeyinin izlenmesinin önemi, bu hastalarda kan düzeyi ve klinik etkiler arasındaki ilişki

yeterli olarak kanıtlanmadığından şüphelidir. Eğer *siklosporin* düzeylerini artırdığı bilinen ilaçlar birlikte uygulanırsa kan düzeyini ölçmenin yanında sık sık renal fonksiyonun değerlendirilmesi ve *siklosporinle* ilgili yan etkilerin dikkatli bir şekilde izlenmesi daha uygun olabilir (46-48).

NSAİİ'lerin *takrolimus* ile eş zamanlı olarak özellikle yaşlı hastalarda kullanıldığında, renal kan akımı ve GFH azalarak nefrotoksisite riskinde artış olasılığı vardır (49). Sıçanlarda yapılmış deneysel bir çalışmada, *diklofenak* ve *rofekoksib* ile *takrolimusun* ikili olarak kombine kullanımlarında, tubuler hücrelerde akut dejeneratif değişiklikler, *diklofenak* ile daha fazla olmak üzere GFH da bir bozulma ve *takrolimus* kan düzeylerinde bir azalma görülmüştür (50).

İnsanlarda uygulanan *metotreksatın*, filtrasyon sekresyon ve reabsorbsiyon süreçlerinden geçerek renal eliminasyon yoluyla, verilen dozunun %80'i değişmeden idrara geçer. Bu eliminasyon süreçlerinde değişikliğe neden olabilecek ilaçlar, potansiyel etkileşimler açısından çok önemlidir (22). Tavşan böbrek kesitlerinde *metotreksat* birikimini yarışmalı olarak inhibe ettiği gösterilmiş olan (51) *NSAİİ*'ler, renal perfüzyonu baskıladığından *metotreksatın* renal atılımını azaltabilirler. Bu durum *NSAİİ* ile *metotreksatın* birlikte verildiğinde, *metotreksat* toksisitesinin (nötropeni, trombositopeni, renal disfonksiyon gibi) artabileceğine işaret edebilir (21,22). *NSAİİ*'ler ile *metotreksatın* 3 gün boyunca eşzamanlı uygulamasında dikkatli olunması gereklidir. Hatta *NSAİİ*'lerin *metotreksat* ile tedaviden sonraki 12-24 saatten az bir zaman aralığında verilmemesine dikkat edilmelidir. Aksi takdirde *metotreksatın* plazma konsantrasyonları yükseleceğinden toksisitesi artabilir (26, 29).

Metotreksatın 3 ay boyunca 5-20mg/hafta şeklinde uygulandığı romatoid artritli hastalarda (52) ve hayvan (53) çalışmalarında, *metotreksat* farmakokinetiği (plazma veya renal klirens) üzerinde *selekoksibin* istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır. Fakat söz konusu çalışmalar tüm popülasyonu temsil edecek kadar güçlü değildir ve uzun süreli kullanımları gösteren çalışmalar yeterli değildir (54). *NSAİİ*'lerin, tavşan böbrek dokusunda *metotreksat* birikimini kompetitif olarak inhibe ettiği ve *metotreksat* toksisitesini artırma ihtimali olduğu için, bu iki ilaç kombine edildiğinde *metotreksatla* ilgili toksisite açısından yeterli izlem yapılmalıdır.

İmmünosupresif etkili temel etkili ilaçlardan birisi olan *siklofosfamid*, *indometasin* ile birlikte verildiğinde nefrotoksisite artabilir. Bu kullanımda akut su intoksikasyonu da (55) bildirilmiştir. *Siklofosfamid* toksik etkilerinin görülme sıklığını ve şiddetini artırdığı bilinen (farmakodinamik ya da farmakokinetik etkileşim yoluyla) diğer madde veya tedavilerin birlikte ya da ardışık kullanımları gerekiyorsa hastaların bireysel olarak beklenen fayda ve risk açısından dikkatle

değerlendirilmesi gerekir. Bu tür kombine tedavilerin uygulandığı hastaların, zamanında girişimde bulunabilecek süreye olanak sağlayacak şekilde toksisite işaretleri açısından yakından izlenmesi gerekir. *Siklofosfamid* ve ilacın aktivasyonunu azaltan ajanları kombine olarak kullanan hastaların ise, terapötik etkinlikte olası bir azalma ve dozun ayarlamasına gerek olup olmadığı açısından yakından izlenmesi gerekir.

Nefrotoksik sinerji gösterebilecek ilaçlarla birlikte kullanımında, renal fonksiyonun (başlıca serum kreatinin) yakın monitörizasyonu yapılmalıdır. Eğer renal fonksiyonda anlamlı bir yetersizlik olursa birlikte uygulanan ilacın dozu azaltılmalı veya alternatif bir tedavi dikkate alınmalıdır.

Gastrointestinal Sistem Toksisitesi ile İlişkili Etkileşimler

Kortikosteroidlerin tek başına kullanımlarına göre, *indometazin*, *aspirin*, *diklofenak* gibi *NSAİİ*'lerle birlikte kullanıldığında ciddi gastrointestinal sistem (GİS) advers reaksiyonlarda artış görülebilir (56-59). Özellikle *flurbiprofen* veya *oxaprozin* ile GİS ülserasyon ve kanama veya ülserasyon riski artabilir. Kanama belirtileri izlenmelidir.

Enzim Düzeyinin Değişmesi ile İlişkili Etkileşimler

Selekoksib metabolizması baskın olarak karaciğerde p450 (CYP2C9) aracılığı ile olur. Romatizmal hastalıklarda kullanılan temel etkili ilaçlarla *selekoksib* arasında enzim düzeyinde bir etkileşim bildirilmemiş ise de CYP2C9 inhibisyonu yaptığı bilinen ilaçlarla birlikte *selekoksib* kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Bu durumda anlamlı etkileşimler olabilir. Her ne kadar bir substrat olmasa da in vitro çalışmalar *selekoksibin* bir CYP2D6 inhibitörü olduğunu da göstermiştir. Bu yüzden CYP2D6 aracılı metabolize olan ilaçlar ile in vivo ilaç etkileşim potansiyeli de vardır (60).

CYP2C9 ile metabolize olan temel ilaçlardan, *leflunomidin* invitro çalışmalarda, *NSAİİ* ve diğer analjezik ilaçlar ile *metotreksat* metabolizmaları üzerine bir etkisi olmadığı, söz konusu ilaçlarla birlikte kullanıldığı sınırlı sayıda klinik gözlemlerde ise bir güvenlik problemi olmadığı bildirilmiştir (61). Fakat *leflunomidin* *NSAİİ*'ler dışında CYP2C9 ile metabolize olan *fenitoin*, *varfarin*, *fenpropukon* ve *tolbutamid* gibi başka ilaçlarla birlikte kullanımında etkileşme potansiyeline karşı dikkatli olunmalıdır.

Hematolojik Fonksiyonlarla İlişkili Etkileşimler

Penisillamin, hematolojik (62) ve renal advers reaksiyonlar nedeniyle *altın tedavisi*, *antimalaryal* veya *sitotoksik ilaçlar*, *oksifenbutozon* veya *fenilbutazon* ile birlikte alınmamalıdır (63).

Hepatotoksik Etkilerle İlişkili Etkileşimler

NSAİİ'ler her yıl 100.000 kişide 3-23 oranında idiosinkratik karaciğer hasarlanmasına yol açabilir (64,65). Hepatotoksik riski en fazla hangi *NSAİİ*

olduğunu belirlemek zor ise de *diklofenak*, *nimesülid* ve *sulindak* potansiyel hepatotoksik ürünler ile birlikte kullanan kadınlarda risk daha fazladır (66). Öte yandan düzenli alkol tüketimi ve diğer hepatotoksik tıbbi ürünlerle aynı zamanda kullanıldığında *metotreksat*ın karaciğer ile ilişkili yan etki gösterme olasılığı artar. Bu durum başka hepatotoksik tıbbi ürünleri (örn: *leflunomid*, *azatioprin*, *sülfasalazin*) birlikte alan hastalarda da göz önünde bulundurulmalıdır. *Leflunomid*, *metotreksat* ile kombine uygulandığında da pansitopeni ve hepatotoksisite insidansı artabilir. TNF- α inhibitör ilaç olan *infliksimab*ın tipik ilaca bağlı otoimmün hepatit yapma potansiyeli olduğu da bilinmektedir ve diğer biyolojik olan DMARD'lerin potansiyel hepatotoksik etkisi yoktur demek de çok mümkün değildir. Söz konusu yan etki potansiyeli olan ilaçların ilave kullanımı hepatotoksik etkiye eğilimi olan ilaçların özellikle de *metotreksat*ın hepatotoksik yan etkilerini artırabilir (67).

Biyolojik etkili antiromatizmal etkili ilaçlarla sınırlı sayıda yapılan farmakokinetik çalışmalarda, *sertolizumab* ile *metotreksat*, *kortikosteroidler*, *NSAİİ* gibi *analjezikler* ile eşzamanlı tedavinin, *sertolizumab* farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir (68,69). Benzer şekilde klinik denemelerde, *Etanersept* ile birlikte *glukokortikoidler*, *salisilatlar* (*sulfasalazin* dışında), *NSAİİ*'ler *analjezikler*

ve *metotreksat* kullanıldığında herhangi bir etkileşim rapor edilmemiştir (70,71). Yine erişkin romatoid artritli hastalarda *metotreksat*, *NSAİİ* veya *kortikosteroidlerin*, *tosilizumab* klirensi üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (72, 73).

Sonuç olarak, romatizmal hastalıklarda kullanılan DMARD'lerle analjezik ilaçların etkileşimleri konusunda çalışmalara daha fazla ihtiyaç olduğu açıktır. Özellikle biyolojik DMARD'lerin klinik kullanımlarından elde edilecek veriler oldukça önemli olacaktır. Kombinasyonlarda sık kullanıma özellikleri de dikkate alındığında, *metotreksat* ve *NSAİİ*'ler arasında ilaç etkileşimlerine rastlanma olasılıkları yüksektir. Etkileşimlere neden olacak doz aralıkları ve birlikte kullanım şekilleri konusunda iyi bilgilenecek gerekmektedir. Bu kombinasyonlarda doz ve advers etki takipleri ve dikkat çekilmesi adına hasta ile iletişim önemlidir. Özellikle yaşlı, yüksek kardiyovasküler riski olan, böbrek fonksiyonu azalmış veya daha önce böbreklerle ilgili sorunları olan hastalar gibi bireysel risk faktörleri taşıyanların ilaç etkileşimlerine açık olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca etkileşim potansiyeli olabilecek DMARD'ler dışında kullanılan başka ilaçların da gözden kaçırılmaması gerekir.

Kaynaklar

1. Düzgün N. Romatizmal Hastalıkların Tanımı ve Sınıflandırılması. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol 2002;2(1):3-5.
2. World Health Organization (Geneva, 1987). The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts, Nairobi, 25- 29 November 1985.
3. Kayaalp SO. İlaçlar Arasındaki Etkileşimler. Ed: Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı, 1. Cilt. Pelikan Yayıncılık; 2012:104.
4. Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. Australian Prescriber 2012;35(3):85-8.
5. Brunton LL, Hilal-Dandan R. İnflamasyon, Ateş, Ağrı ve Gut Farmakoterapisi. Ed: Erdem ŞR. Goodman and Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı 2. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri; 2017:587-613.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
7. Gülbezer EE, Keser G. Biyolojik tedaviler. RAED Journal 2017;9(1-2):11-31.
8. Keleşoğlu AB, Karadağ O. Romatolojik Hastalıklarda Kullanılan Immünsüpresif İlaçlar (Siklofosamid, Azatiyopirin, Mikofenolat Mofetil, Takrolimus). Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2015;8(3):21-7.
9. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. Rheumatology (Oxford). 2012;51(8):1416-25. [PubMed:22447886].
10. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. Curr Rheumatol Rep 2013;15(1):300. [PubMed:23292816].
11. Bagatini F, Blatt CR, Maliska G et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2011 Jan-Feb;51(1):20-39. [PubMed: 21412604]
12. Fendrick AM, Pan DE, Johnson GE. OTC analgesics and drug interactions: clinical implications. Osteopath Med Prim Care 2008;2:2. [PubMed: 18257920]
13. Ellison NM, Servi RJ. Acute renal failure and death following sequential intermediate dose methotrexate and 5-FU: a possible adverse effect due to concomitant indomethacin administration. Cancer Treat Rep 1985 Mar;69(3):342 3. [PubMed:3978662]
14. Maiche AG. Acute renal failure due to concomitant action of methotrexate and indomethacin. Lancet 1986;327(8494):1390. [PubMed:2872506]
15. Brogden RN. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics other than salicylates. Drugs 1986;32 (Suppl 4):27-45. [PubMed: 3552584]
16. Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. Lancet 1986; 327(8475):256-8 [PubMed: 2868265]
17. Singh RR, Malaviya AN, Pandey JN. Guleria JS. Fatal interaction between methotrexate and naproxen. Lancet 1986; 327(8494):1390 [PubMed:2872507]
18. Adams JD, Hunter GA. Drug interactions in psoriasis. Australas J Dermatol 1976;17(2):39-40. [PubMed:1022213]
19. Daly H, Boyle J, Roberts C, Scott G. Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1986; 327(8480): 557 [PubMed: 2869282]
20. Liegler DG, Henderson ES, Hahn MA, Oliverio VT. The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. Clin Pharmacol Ther 1969;10(6):849-57. [PubMed:5349626]

21. Bannwarth B, Péhhourcq F, Schaeferbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 1996;30(3):194–210. [PubMed:8882301]
22. Statkevich P, Fournier DJ, Sweeney KR. Characterization of methotrexate elimination and interaction with indomethacin and flurbiprofen in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265(3):1118-24. [PubMed: 8509997]
23. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302(2):666-71. [PubMed: 12130730]
24. Uwai Y, Saito H, Inui K. Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in organic anion transporter. *Eur J Pharmacol* 2000;409(1):31-6. [PubMed:11099697]
25. Stewart CF, Fleming RA, Arkin CR, Evans WE. Coadministration of naproxen and low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47(4):540-6. [PubMed:2328562]
26. Johnson AG, Seideman P, Day RO. Adverse drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Recognition, management and avoidance. *Drug Saf.* 1993;8(2):99-127. [PubMed:8452660]
27. Stewart CF, Evans WE. Drug-drug interactions with antirheumatic agents: review of selected clinically important interactions. *J Rheumatol Suppl* 1990;22:16-23 [PubMed: 2192056]
28. Weinblatt ME. Drug interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scand J Rheumatol Suppl* 1989;83:7-10. [PubMed: 2576330]
29. Fischetti LF. Interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and high-dose methotrexate: a literature review. *J Pediatr Oncol Nurs* 1990;7(1):14-6 [PubMed:2194502]
30. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol(acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008872. [PubMed:22071858]
31. Lifschitz MD. Prostaglandins and renal blood flow: in vivo studies. *Kidney Int* 1981;19(6):781-5. [PubMed:6790809]
32. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1984;310(9):563-72. [PubMed: 6363936]
33. Schnermann J, Briggs JP. Participation of renal cortical prostaglandins in the regulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int* 1981;19(6):802-15. [PubMed:7021955]
34. Dunn MJ, Simonson M, Davidson EW, Scharschmidt LA, Sedor JR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal function. *J Clin Pharmacol* 1988;28(6):524-9. [PubMed:3047178]
35. Blackshear JL, Napier JS, Davidman M, Stillman MT. Renal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs: identification and monitoring of those at risk. *Semin Arthritis Rheum.* 1985;14(3):163-75. [PubMed:3909403]
36. Deray G, Le Hoang P, Aupetit B, Achour A, Rottembourg J, Baumelou A. Enhancement of cyclosporine A nephrotoxicity by diclofenac. *Clin Nephrol.* 1987;27(4):213-4. [PubMed:2953512]
37. Sturrock ND, Lang CC, Struthers AD. Indomethacin and cyclosporin together produce marked renal vasoconstriction in humans. *J Hypertens.* 1994;12(8):919-24. [PubMed:7814851]
38. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Immunosuppressant induced nephropathy: pathophysiology, incidence and management. *Drug Saf.* 1999;21(6):471-88. [PubMed:10612271]
39. Altman RD, Perez GO, Sfakianakis GN. Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1992;93(4):396-402. [PubMed:1415303]
40. Harris KP, Jenkins D, Walls J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclosporine. A potentially serious adverse interaction. *Transplantation.* 1988;46(4):598-9. [PubMed:3176159]
41. Williamson HE. Interaction of cyclosporine and indomethacin in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1988;61(1):141-4. [PubMed:3262905]
42. Helmy MW, El-Gowell HM, Ali RM, El-Mas MM. Endothelin ETA receptor/lipid peroxides/COX-2/TGF-β1 signalling underlies aggravated nephrotoxicity caused by cyclosporine plus indomethacin in rats. *Br J Pharmacol.* 2015;172(17):4291-302. [PubMed:26013701]
43. Kovarik JM, Mueller EA, Gerbeau C, Tarral A, Francheteau P, Guerret M. Cyclosporine and nonsteroidal antiinflammatory drugs: exploring potential drug interactions and their implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Life Sci* 2017 Sep 15;185:15-22
44. El-Gowell HM, Ibrahim KS, El-Yazbi AF, El-Mas M.M. Role of NADPHox/Rho-kinase signaling in the cyclosporine-NSAIDs interactions on blood pressure and baroreflexes in female rats. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(4):336-43. [PubMed:9115060]
45. El-Yazbi AF, Eid AH, El-Mas MM. Cardiovascular and renal interactions between cyclosporine and NSAIDs: Underlying mechanisms and clinical relevance. *Pharmacol Res.* 2018;129:251-261. [PubMed:29183768]
46. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther.* 2002;24(3):330-50. [PubMed:11952020]
47. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(2):141-79. [PubMed:8906896]
48. Ludwin D. Cyclosporine monitoring in autoimmune and other diseases. *Clin Biochem.* 1991;24(1):97-9. [PubMed:2060141]
49. Naesens M, Lerut E. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity in the Era of Antibody-Mediated Rejection. *Transplantation.* 2016;100(8):1599-600. [PubMed:27306528]
50. Soubhia RM, Mendes GE, Mendonça FZ, Baptista MA, Cipullo JP, Burdmann EA. Tacrolimus and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an association to be avoided. *Am J Nephrol.* 2005;25(4):327-34. [PubMed:15976495]
51. Nierenberg DW. Competitive inhibition of methotrexate accumulation in rabbit kidney slices by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;226(1):1-6. [PubMed:6864533]
52. Karim A, Tolbert DS, Hunt TL, Hubbard RC, Harper KM, Geis GS. Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(12):2539-43. [PMID:10606360]
53. Maeda A, Tsuruoka S, Ushijima K et al. Drug interaction between celecoxib and methotrexate in organic anion transporter 3-transfected renal cells and in rats in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2010;640(1-3):168-71. [PubMed:20478302]
54. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(3):225-42. [PubMed:10749518]
55. Webberley MJ, Murray JA. Life-threatening acute hyponatraemia induced by low dose cyclophosphamide and indomethacin. *Postgrad Med J.* 1989;65(770):950-2. [PubMed:2616440]
56. Raschi E, Piccinni C, Signoretta V et al. Clinically important drug-drug interactions in poly-treated elderly outpatients: a campaign to improve appropriateness in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(6):1411-20. [PubMed:26303150]

57. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*. 2014;147(4):784-792. [PubMed:24937265]
58. Bijlsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1033-7. [PubMed:14583563]
59. Bertsche T, Mikus G. Adverse drug reactions and drug interactions in analgesic therapy. *Ther Umsch*. 2011;68(1):19-26. [PubMed:21184390]
60. Siu YA, Hao MH, Dixit V, Lai WG. Celecoxib is a substrate of CYP2D6: Impact on celecoxib metabolism in individuals with CYP2C9*3 variants. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2018 Oct;33(5):219-227. [PubMed:30219715]
61. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(6):421-30. [PubMed:12074690]
62. Stobbe H, Hüge W. Hematotoxic lesions caused by non-steroidal antirheumatic agents. *Z Gesamte Inn Med*. 1980;35(23):165-9. [PubMed:7467611]
63. U.S. Food and Drug Administration. CUPRIMINE® (Penicillamine). 2004. MERCK&CO. INC. Whitehouse Station, NJ 08889, USA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/19853s012,014lbl.pdf
64. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(4):373-80. [PubMed:15298630]
65. Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007;11(3):563-75. [PubMed:17723920]
66. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA. The increased risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology*. 1993;4(6):496-501. [PubMed:8268277]
67. Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit*. 2012 Dec;34(6):622-8.
68. U.S Food and Drug Administration. CIMZIA® (Certolizumab pegol) 2018. UCB INC. Smyrna, GA 30080, USA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125160s283lbl.pdf.
69. The electronic Medicines Compendium (eMC) CIMZIA® (Certolizumab pegol) 2018. UCB Pharma Limited, Slough, Berkshire, SL1 3WE, UK. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7387/smpc>.
70. U.S Food and Drug Administration. ENBREL® (Etanercept) 2018. AMGEN INC. Thousand Oaks, CA 91320-1799, USA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s5569lbl.pdf.
71. The electronic Medicines Compendium (eMC) BENEPALI® (Etanercept) 2018. Biogen Idec Ltd. Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY, UK. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1987/smpc>.
72. U.S Food and Drug Administration. ACTEMRA® (Tocilizumab) 2018. GENENTECH INC. South San Francisco, CA 94080-4990, USA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125276s118,125472s029lbl.pdf.
73. The electronic Medicines Compendium (eMC) ROACTEMRA® (Tocilizumab) 2018 ROCHE Product Limited, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 1TW, UK. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9086/smpc>.

İmmün checkpoint inhibitörleri ilişkili bağ dokusu hastalıkları

Immune checkpoint inhibitors related connective tissue diseases

Ayten Yazıcı

Kocaeli Üniversitesi Kocaeli Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öz

İmmün checkpoint inhibitörleri kanser tedavisinde kullanılan ve kullanımı gün geçtikçe artan ilaçlardır. Bu ilaçlarla hemen her organa ait immün ilişkili yan etkiler bildirilmiştir. Hepatit, kolit, pnömoni, döküntü, tiroidit, hipofizit en sık görülenlerdir. İmmün ilişkili yan etkiler genelde hafif-orta şiddette olup sıklığı %90'ının üzerinde bildirilmiştir. Romatolojik yan etkiler diğerlerine göre daha az bildirilmiş olmakla birlikte bu yan etkilerin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. İmmün checkpoint inhibitörleri ile en sık bildirilen romatolojik yan etki artralji ve artritir. Bunun dışında miyozit, sikka sendromu, skleroderma ve sarkoidoz ile ilişkili olgu bildirimleri de mevcuttur. Romatolojik yan etkiler konusunda farkındalığın artması bu olguların erken tanınması ve tedavisi açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: İmmün checkpoint inhibitörleri, inflamatuvar artrit, sikka sendromu, miyozit, skleroderma.

Abstract

Immune checkpoint inhibitors are drugs that used in cancer treatment and increased in the use day by day. Immune-related adverse events of almost any organs are reported with these drugs. Hepatitis, colitis, pneumonitis, rash, thyroiditis, hypophysitis are the most common. Immune-related adverse events are generally mild to moderate, with a frequency greater than 90%. Although the rheumatologic adverse events are reported less than others, the true incidence of these adverse events is not fully known. Arthralgia and arthritis are the most commonly reported rheumatic immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitors. In addition, there are case reports related to myositis, sicca syndrome, scleroderma and sarcoidosis. Increased awareness of rheumatic adverse events is important for early diagnosis and treatment of these cases.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors, inflammatory arthritis, sicca syndrome, myositis, scleroderma.

Giriş

İmmün checkpoint inhibitörleri (İCİ) son dönemde başta metastatik melanom ve küçük hücre dışı akciğer kanserleri olmak üzere kanser tedavisinde başarı ile kullanılan ve gün geçtikçe kullanımı artan ilaçlardır. Bu ilaçlar direkt tümör hücrelerini öldürmek yerine T lenfositlerin tümöre cevabını engelleyen düzenleyici yolları inhibe ederler. Böylece tümör sitotoksik T hücrelerinin hedefi haline gelmektedir. Sağlıklı bireyde normal dokunun hasarlanmasını önleyen self toleransa katkıda bulunan immün checkpointleri hedef alan bu ilaçlar başlıca iki kostimülatör yolak üzerinden etki etmektedir. Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA) 4 ve programlanmış hücre ölüm proteini (PD)-1 veya onun ligandına bağlanarak etki gösteren bu ilaçlar tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır (1).

Bu ilaçların kullanımı sırasında çeşitli organlarda immün ilişkili pek çok yan etki bildirilmiştir. Gastrointestinal sistem (kolit), karaciğer, akciğer (pnömoni), deri (raş, kaşıntı, vitiligo) ve tiroid, hipofiz gibi endokrin bezlerle ilişkili yan etkiler bunlardan bazılarıdır (2). Klinik çalışmalarda %90'ın üzerinde immün ilişkili yan etki bildirilmiş olup bunların yaklaşık %75'i CTLA-1 inhibitörleri ile bildirilmiştir ve çoğu hafif-orta yan etkilerdir. Ciddi yan etkilere bakıldığında CTLA-4 inhibitörleri ile hastaların %43'ünden fazlasında, PD-1 veya PD-1 ligand inhibitörleri ile ise %20'den azında 3. derece ve daha şiddetli yan etkiler bildirilmiştir. Fatal yan etkiler ise %2 civarında görülmüştür (1,3)

İmmün ilişkili yan etkiler genel olarak her kanser tipinde ve tüm İCİ ile bildirilse de bazı yan etkiler ilaca spesifik gibi görünmektedir. Mesela pnömoni anti-PD-1 inhibitörlerinin kullanımı sırasında görülürken hipofizit bir CTLA-4 inhibitörü olan ipilimumabla bildirilmiştir. Ayrıca bu yan etkilerin çoğu önceden var olan bir otoimmün hastalığın alevlenmesi veya relapsı şeklindedir; yeni gelişen otoimmün hastalıklar daha az gibi görünmektedir (1,4). İmmün ilişkili yan etkilerin ortaya çıkma zamanı değişken olup ilk doz sonrası ortaya çıkabileceği gibi aylar sonra da gelişebilmektedir. Mesela cilt bulguları ve

Yazışma Adresi: Ayten Yazıcı
Kocaeli Üniversitesi Kocaeli Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
E-mail: burakdefy@hotmail.com

kolit erken dönemde ortaya çıkarken pnömoni ve endokrinopatiler daha geç dönemde görülmektedir (3).

Patogenetik Mekanizma

İCİ'lerle gelişen immün ilişkili yan etkilerin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak dört mekanizma üzerinde durulmaktadır. İlki immün checkpointlerin nötralize edilmesi sonucu ortaya çıkan genel immün sistem aktivasyonudur ve buna örnek olarak polimiyaljiya romatika gösterilmektedir. Bir diğer mekanizma ise antikor-aracılı sitotoksiste ile İCİ'lerin doğrudan hedef dışı etkileridir; tümör dışında başka dokularda eksprese olan antijenlere bağlanarak, mesela hipofiz epitelyum hücrelerinde eksprese olan CTLA-4'e bağlanarak hipofizit gibi antikora aracılı doku hasarlarına neden olabilmektedirler. Ayrıca T hücre aracılı bağışıklığın hedef dışı etkileri de bu yan etkilerin gelişiminden sorumlu olabilir, buna örnek olarak da miyokardit ve pnömoni gelişimi gösterilmektedir. Bunların yanında önceden var olan ve asemptomatik olan bir otoimmünitenin aşikâr hale gelmesi de söz konusu olabilir. Çok iyi bilindiği gibi anti-sitrüline protein antikorları (ACPA) romatoid artrit (RA) tanısı konmadan çok önce pozitif olabilmektedir. Böyle bir durumda bu ilaçlar otoimmüniteyi tetikleyebilir ve romatoid artrit tablosu gelişebilir (1).

Bağ Dokusu Hastalıkları Benzeri Yan Etkiler

İCİ'nin kullanımının artması ile birlikte romatolojik yan etkiler de daha önemli hale gelmektedir. Klinik çalışmalarda diğer immün ilişkili yan etkiler kadar sık romatolojik yan etkilerin bildirilmediği görülmektedir. Yazarlar bunun aslında gerçeği yansıtmadığını, mevcut olandan daha az bildirilmiş olduğunu, tanı koymadaki sorunlar nedeni ile bu yan etkilerin gözden kaçırıldığını vurgulamaktadır. Çalışmalarda yan etkiler kodlanırken kas iskelet sistemi ile ilgili pek çok kodun kullanılması bu sorunlardan sadece biridir; mesela artrit için artralji, artrit, eklemde şişlik, eklemde ağrı şeklinde pek çok kod kullanılmaktadır. Ayrıca birçok romatolojik yan etki ciddi olmayıp hastaneye yatışı gerektirmediği için bildirilmemiş olabilmekte, hastaların çoğu romatoloğa yönlendirilmemekte, ayrıca romatolojik yan etkiler diğer immün yan etkilere göre daha geç ortaya çıkabilmektedir. Bu gibi nedenlerle romatolojik yan etkilerin sıklığı ile ilgili verilerin yetersiz olduğu düşünülmektedir (1).

Hemen hemen tüm romatolojik hastalıklar ile ilgili yan etki bildirilmiş olup bu yan etkilerin mevcut hastalığın aktifleşmesi, alevlenmesi şeklinde ya da yeni hastalık gelişimi şeklinde olduğu belirtilmiştir. Bu konu ile ilgili çok sınırlı literatür verisi olmakla birlikte, kas iskelet sistemi ile ilişkili şikayetlerin yanı sıra polimiyaljiya romatika, vaskülitler, küçük ve büyük eklemlerde inflamatuvar artritler, sikka sendromu, miyozitler ile ilgili olgu bildirimleri mevcuttur (2).

Romatolojik yan etkilerin gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte klinik çalışmalarda en sık bildirilen romatolojik yan etki artralji ve artrit (3). Kostine ve ark.'nın (5) 524 olgu içeren serilerinde romatolojik yan etki sıklığı %6.6 olarak bildirilmekte ve bunların yarısından çoğunun (%3.8) da inflamatuvar artrit olduğu belirtilmektedir. Yine başka bir retrospektif çalışmada çoğu inflamatuvar artrit (%85) olmak üzere romatolojik yan etki sıklığı %3.5 (14/400 hasta) olarak bildirilmiştir (6).

Artralji ve inflamatuvar artrit: Klinik çalışmalarda en sık bildirilen yan etki artralji olup sıklık farklı çalışmalarda %1-43 arasında bildirilmektedir. İnflamatuvar artritin ise sıklığı tam olarak bilinmemektedir, bunun bir nedeni de romatologlar tarafından inflamatuvar artritin konfirme edildiği gözlemsel geniş kohortların olmamasıdır (3).

PD-1 inhibitörlerinden nivolumab ile %5-16, pembrolizumab ile %9-20 oranında artralji bildirilmiş olup benzer oranlar CTLA-4 inhibitörü olan ipilimumab ile de bildirilmiştir. Bu ajanların kombinasyon tedavileri sırasında da en sık görülen yan etki artralji olup sıklığı %10.5 olarak bildirilmiştir. İCİ'ler başka bir grup ile mesela peptid aşılı ile kombine edildiğinde ise yan etki sıklığının arttığı, artralji oranının %43 gibi yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür (Tablo-1) (1,3,4,7,8). Artraljinin genellikle simetrik olarak en sık omuz, diz gibi büyük eklemlerde geliştiği ve median 100. günde başladığı (7-780 gün) gözlenmiştir (8).

Tablo-1. İmmün checkpoint inhibitörleri ile ilişkili romatolojik yan etkiler ve sıklıkları (7).

Ajan	Yan etki	Sıklık
CTLA-4 inhibitörü (ipilimumab)	Artralji ve artrit	%5-16
	Miyalji	%2-18
	Sikka sendromu	%3-4
	Kuru göz	%3-4
Ağız kuruluğu	%7	
PD-1 inhibitörü (nivolumab)	Artralji ve artrit	%5-16
	Miyalji	%2-18
	Sikka sendromu	%3-11
	Ağız kuruluğu	%3-11
Kombine tedavi	Artralji ve artrit	%10.5
	Miyalji	%1
	Sikka sendromu	%3-4
	Ağız kuruluğu	%3-4

İnflamatuvar artrit sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte %1-7 arasında bildirilmiştir (9). Klinik olarak hem büyük hem de küçük eklemlerde daha çok poliartiküler olmak üzere oligoartiküler ve poliartiküler tutulum olduğu görülmüştür. Az bir hasta grubunda ise reaktif artrit triadı (eklem tutulumunun yanında üretrit ve konjonktivit) bildirilmiştir (1). Fransız veritabanında PD-1 inhibitörü kullananların %0.7'sinde seronegatif artrit, %0.2'sinde RA, %0.2'sinde psoriatik artrit geliştiği, PD-1 ve CTLA-4 inhibitörü kombinasyonunu alanların ise %2.5'inde seronegatif artrit geliştiği bildirilmiştir (1,10). Bildirilen olguların çoğu sadece nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya düşük doz steroid tedavisi gerektiren hafif tutulumlu olgular olup hastaların çoğu anti siklik sitriline

peptid (CCP) ve romatoid faktör (RF) negatif olarak bildirilmiştir (Tablo 2). Küçük bir subgrupta seropozitiflik bildirilmiş; ama bu grubun bir kısmında tedavi öncesinde de seropozitiflik olduğu belirtilmiştir (1,3). Bir çalışmada inflamatuvar artrit başlama zamanı ile tanı konması arasında geçen süreye bakılmış ve ilaç başladıktan yaklaşık 5 ay sonra artrit başladı, tanının ise ortalama 5.2 ay gecikme (en uzun gecikme süresi 26 ay) ile konduğu belirtilmiştir (11). İnflamatuvar artrit ortalama başlama zamanı genelde ilk uygulamadan sonraki 100. gün olarak bildirilmekte olup 2 yıl gibi daha geç dönemde de başladığı bildirilen olgular mevcuttur (1,3).

İnflamatuvar miyopati: Klinik çalışmalarda miyozit inflamatuvar artrit den daha az bildirilmiştir. İpilimumab ve nivolumab kullanımı sırasında %2-18 oranında miyalji bildirilirken tek veya kombine ipilimumab kullanımında %1, peptid aşılarla kombine nivolumab kullanımında ise %12 oranında kas güçsüzlüğü gözlenmiştir (Tablo 1) (1,7). Miyozit ise daha az gözlenmiş olup retrospektif bir çalışmada PD-1 inhibitörleri ile %0.8 oranında miyozit bildirilmiştir (12). Bildirilen miyozitler yeni başlangıçlı olgular olup çoğunlukla polimiyozit şeklinde prezente olmuş, dermatomiyozit ise çok nadiren bildirilmiştir. Bu hastalarda kreatin kinazın 10 ve daha fazla arttığı, tipik olarak proksimal kasların etkilendiği bildirilmiştir (Tablo 2). Fakat hastaların bir bölümünde distal kasların ve solunum kaslarının tutulduğu, solunum kas tutulumuna bağlı mortalitenin geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca bir grup hastada antikor pozitifliği ile birlikte miyastenia da bildirilmiştir (1).

Sikka sendromu: Göz kuruluğu olsun olmasın ağız kuruluğu İCİ tedavisi alan hastalarda gelişebilmektedir. Bu bulguların akut olarak ortaya çıktığı ve hastanın hayat kalitesini önemli ölçüde bozduğu belirtilmiştir (1). Klinik çalışmalarda nivolumab ile (doza bağlı olarak) %3-10, pembrolizumab vs ipilimumab ile %4-7 oranında ağız kuruluğu bildirilmiştir. Peptid aşıları ile nivolumab

kombinasyon tedavisinde ise %24 oranında sikka bulguları bildirilmiştir. Göz kuruluğu ise ipilimumab ile %3-4 olarak bildirilmiş ama şiddeti ve tedavisi hakkında bilgi verilmemiştir (Tablo-1) (3,7). Bu olgularda klasik sikka sendromundan farklı olarak genellikle anti-Ro / anti-La negatif saptanmış ve eş zamanlı parotite rastlanmamıştır (Tablo-2) (1).

Diğer sendromlar: Pembrolizumab ile biri difüz, diğeri ise sınırlı 2 skleroderma olgusu bildirilmiş. Ayrıca nivolumab ve ipilimumab ile bir hastada kritik dijital iskemi, pembrolizumab ile de bir eozinofilik fasiit olgusu bildirilmiştir (1,3).

İpilimumab ile dsDNA antikor pozitif olan bir lupus nefriti bildirilmiş olup bu olguda sistemik lupus eritematozusa ait başka bir kliniğe rastlanmadığı belirtilmiştir (1,3). Nefrotik düzeyde proteinürisi olan bu olguda böbrek biyopsisi ile immüno floresanla mezankimal alanda IgM, IgG, C3 ve C1q birikimi gösterilmiş ve ilaç kesilince de anti-dsDNA'nın negatifleştiği bildirilmiştir (3).

Hem PD-1 hem de CTLA-4 inhibitörleri ile akciğerde, ciltte ve lenf bezlerinde granülomatöz tutulumlu sarkoidoz olguları da mevcuttur (1). Yine ipilimumab ile (dacarbazin ile kombine verilmiş) otoimmün vaskülit ve dev hücreli arterit gelişen birer olgu bildirilmiştir (3,7).

İCİ'lerin kullanımı sırasında gelişen yan etkilerin fenotipi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle bu yan etkilerin otoimmün bağ dokusu hastalıkları ile olan benzerlik ve farklılıklarının tanımlanması (Tablo 2), bu yan etkiler konusunda farkındalığın artması tanı açısından faydalı olacaktır. Romatolojik bir yan etkiden şüphelenildiğinde bir romatolog tarafından fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme ve diğer özel testleri de içeren tam bir değerlendirme yapılması önerilmektedir. Romatolog ve onkologların iş birliği bu yan etkilerin erken tanınması ve tedavisi açısından önemlidir.

Tablo-2. İmmün checkpoint inhibitörleri ile ilişkili romatolojik yan etkiler otoimmün romatolojik hastalıklar arasındaki farklar ve benzerlikler (1).

Romatolojik yan etki	Romatolojik hastalık	Benzerlikler	Farklılıklar
İnflamatuvar artrit	Romatoid artrit	*Eroziv hastalık *Benzer eklem tutulumu (MKF, PIF, el bileği, diz)	*Erken erozyon *RF, CCP (-) *Kadın hakimiyeti yok *Erken dönemde tendon tutulumu belirgin
	Spondiloartropati Psöriatik artrit	*Benzer SpA özellikleri (İnflamatuvar bel ağrısı, entezit, daktilit..) *Reaktif artrit benzeri (üretit, konjonktivit, oligoartrit)	*Psoriasis nadir *HLA B27 (+)'liği yok *Erken erozyon
İnflamatuvar miyozit	Dermatomiyozit Polimiyozit	*Kreatin kinaz yüksek (10-100 kat) *Biyopsi benzer	*Tipik raş yok *İVG yanıtı az
Sikka sendromu	Sjögren sendromu	*Ağız ve göz kuruluğu *Siyalagoglara yanıt	*Anti Ro-Anti La nadir *Parotitis nadir

Kaynaklar

1. Calabrese L, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(10):569-79.
2. Pisetsky DS. Effects of immune checkpoint inhibitors on B cell: relationship to immune-related adverse events. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):795-6.
3. Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO 3rd. Immune-related adverse effects of cancer immunotherapy-implications for rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43(1):65-78.
4. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1747-50.
5. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer – clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017;77(3):393-8.
6. Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev* 2018;17(3):284-9.
7. Tocut M, Brenner R, Znadman-Goddard. Autoimmune phenomena and disease in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev* 2018;17(6):610-6.
8. Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67(2):175-182.
9. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory arthritis: A newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist* 2017;22(6):627-30.
10. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-programmed cell death 1/anti-programmed cell death-ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:34-44.
11. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differ by immunotherapy regiment. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(3):553-7.
12. Liewluck T, Kao JC, Mauermann ML. PD-1 inhibitor-associated myopathies: Emerging immune-mediated myopathies. *J Immunther* 2018;41(4):208-11.

Romatolojik hastalıklarda fibromiyaljinin payı

The role of fibromyalgia in rheumatic diseases

Arzu On

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Öz

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas-iskelet ağrısı, yaygın hassas noktalar, multipl somatik ve bilişsel problemlerle karakterize, spesifik laboratuvar ve görüntüleme bulgusu olmayan klinik bir sendromdur. Kronik romatolojik hastalıklarda FMS prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Komorbid FMS hastalık aktivite skorlarının yükselmesine, dolayısıyla romatolojik hastalığın şiddetinin yanlış değerlendirilmesine ve gereksiz tedavilerin verilmesine neden olabilir. Bu nedenle eşlik eden FMS'nun tanınması, romatolojik hastalığın optimal tedavisi için önem taşır. Komorbid FMS olan olgularda hastalık aktivite göstergeleri dikkatle yorumlanmalı, objektif klinik ölçütler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu derlemede, değişik romatolojik hastalıklarda komorbid FMS prevalansı, patofizyolojisi ve altta yatan inflamatuvar hastalık üzerindeki etkileri gözden geçirilecektir.

Anahtar Sözcükler: Fibromiyalji sendromu, romatoid artrit, hastalık aktivite skorları, kronik ağrı.

Abstract

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a clinical disorder characterized by chronic diffuse musculoskeletal pain, numerous discrete tender points and multiple somatic and cognitive symptoms, without any specific laboratory and imaging findings. Prevalence of FMS is higher in chronic inflammatory arthritis, compared to the general population. Comorbid FMS may lead to increased disease activity scores, leading to an inaccurate impression of disease severity. Thus, it is important to recognize comorbid FMS for the optimal management of rheumatic diseases. Disease activity indices should be cautiously interpreted, and objective clinical measurements should be considered in patients with comorbid FMS. In this review, the prevalence and pathophysiology of concomitant FMS in different rheumatic diseases and its impact on underlying inflammatory condition will be highlighted.

Keywords: Fibromyalgia syndrome, rheumatoid arthritis, disease activity scores, chronic pain.

Giriş

Fibromiyalji Sendromu

Tanım ve tanı kriterleri

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas-iskelet ağrısı, yaygın hassas noktalar, multipl somatik ve bilişsel problemlerle karakterize, spesifik laboratuvar/görüntüleme bulgusu olmayan klinik bir sendromdur. Ağrı majör semptom olmakla birlikte, yorgunluk, uyku problemleri, eklem tutukluğu, kognitif disfonksiyon, disestezi, anksiyete, depresyon, dismenore gibi semptomlar da sıklıkla görülmekte, irritabl bağırsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, sıkka semptomları, Raynaud fenomeni gibi durumlar da tabloya eşlik etmektedir (1,2).

FMS tanısında altın standart bulunmaması tanıda güçlükler yol açmaktadır. Herhangi bir organik neden olmaksızın ortaya çıkan kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrılarını adlandırma, altta yatan patofizyolojik mekanizmaları ortaya koyma ve ideal tanı kriterlerini geliştirme çabaları 16. yüzyıldan beri devam etmektedir.

Başlangıçta bu sendromun tanımlanmasında kas romatizması, primer fibrozit, sekonder fibrozit, psikojenik romatizma, non-artiküler romatizma, yumuşak doku romatizması, miyofibrozitis terimleri kullanılmıştır (3). İlk kez Hench, fibröz doku (fibro-) ve kasta (miyo) ağrı (-algia) anlamına gelen fibromiyalji terimini kullanmıştır. 1968'de Trout fibromiyaljiyi sendrom olarak tanımlamış ve komponentlerini yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendonların yapışma yerlerindeki hassasiyet olarak belirtmiştir. 1972'de Smythe FMS'nun tanımını yapmış, Yunus FMS'li hastalar ve normal kontrol gruplarıyla yaptığı karşılaştırmalı çalışmalarla verilerini ortaya koymuştur. Daha sonra yapılan çok merkezli çalışmalar sonucunda, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Demeği (ACR) tarafından sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (1). Bu kriterlere göre FMS tanısı, üç aydır devam eden yaygın ağrı hikayesi ve spesifik 18 noktanın en az 11'inde hassasiyet ve ağrı saptanması ile konmaktadır. Bu kriterler, yayınlanmasından sonraki 20 yıl boyunca gerek tedavi sonuçlarını izlemde gerekse tarama amaçlı birçok çalışmada kullanılmış, bu sayede FMS'nda yeni gelişmeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte bu kriterler birçok eleştiriyi de beraberinde getirmiştir. Günlük pratikte, bu kriterlerin atipik ağrıları olan hastalarda ve tedavi düzenlenmesinde yetersiz olması, hassas nokta

Yazışma Adresi: Arzu On

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

E-mail: arzuon@gmail.com

muayenesinin hekimlerin çoğu tarafından yapılmaması veya doğru bir şekilde uygulanmaması, FMS'de sık görülen kognitif ve somatik semptomları değerlendirmemesi bu eleştirilerin başlıcalarıdır (4). Bu nedenlerle 2010 yılında ACR tarafından, fizik ya da yumuşak nokta muayenesi gerektirmeyen, semptomları ve şiddetini temel alan, basit, birinci basamakta da rahatlıkla kullanılacak yeni kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterlerde, 19 bölgede ağrıyı değerlendiren yaygın ağrı indeksi yanı sıra, yorgunluk, yorgun uyanmak ve bilişsel problemlerin ve 41 somatik semptomun şiddetini değerlendiren semptom şiddet ölçeği temel alınmıştır (5). 2011 yılında bu kriterler modifiye edilmiş, yaygın ağrı indeksi ve yorgunluk, yorgun uyanmak ve bilişsel semptomlar korunurken, somatik bulgulardan "karın ağrısı, depresyon ve baş ağrısı" varlığı sorgulanmıştır. Toplanan puanlarla "0-31 puanlık" fibromiyalji semptom (FS) skoru hesaplanarak, bu skorun >13 olması FMS tanı kriteri olarak belirlenmiştir (6).

Epidemiyoloji

FMS tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte en sık 40-60 yaş grubu kadınları etkilemektedir. FMS prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde %2 (kadınlarda %3.4, erkeklerde %0.5), Kanada'da %3.3 (kadınlarda %4.9, erkeklerde%1.6) oranında saptanmıştır (7,8). Meksika, İspanya, Avustralya'da bu hastalığın genel toplumda %10.2-14.9 arasında değişen oranda görüldüğü bildirilmiştir. 20-64 yaş grubunda 1930 kadın üzerinde yapılan bir tarama çalışması sonucunda Türkiye'de (Trabzon) kadınlarda FMS prevalansı %3.6 bulunmuştur (9). Prevalans yaşla artmaktadır. En dramatik artış 5.-6. dekat arasındadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7.5-10'dur.

Etiyoloji ve patogenez

FMS'nin etiyoloji ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, bu konuda son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. FMS'nin etiyoloji ve patogenezinin multifaktöriyel olduğu ve farklı alt gruplarda farklı faktörlerin rol oynadığı öne sürülmüştür. Ayrıca son yıllardaki çalışmaların ışığında santral sinir sistemi sensitizasyonunun FMS'nin majör patofizyolojik mekanizması olduğu kabul edilmektedir (10,11). Santral sensitizasyonun göstergesi olarak, FMS'li hastalarda mekanik ve termal ağrı eşiklerinde azalma, ağrılı uyaranlara yanıtta artış ve temporal sumasyon olduğu gösterilmiştir (12). Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi özellikle de fonksiyonel MRG, ağrılı uyarıya santral sinir sisteminin verdiği yanıtı göstermede önemli veriler sağlamıştır. Yapılan çok sayıda çalışmada, aynı şiddette uyaranla FMS'li hastaların ağrı ile ilişkili beyin bölgelerinde artmış aktivite gösterdiği, normal kişilerde yüksek şiddetli ağrılı uyaranla aktive olan alanların, FMS hastalarında düşük şiddetli uyarı ile aktive olduğu gösterilmiştir (13,14). Bu nedenle artık, FMS santral sensitizasyonla giden sendromların prototipi olarak kabul

edilmektedir. Santral sensitivite sendromları; ortak mekanizması santral sensitizasyon ile açıklanan, yapısal patoloji olmaksızın ortaya çıkan ve birbiri ile yer yer örtüşen bir grup sendromdur (15).

Santral sensitizasyon, «açıklanamayan» birçok ağrıya «kanıta dayalı» açıklama getirmiştir. Günümüzde artık, tüm kronik ağrı olgularında kronik ağrının ve ilişkili semptomların gelişiminde ve sürdürülmesinde santral mekanizmaların rol oynayabileceği kabul edilmektedir (16). Yoğun, tekrarlayan, devamlı ağrılı uyarı nosiseptör sensitizasyonuna neden olmakta, bu da dorsal boynuz nöronlarının fonksiyonel özelliklerinde değişikliğe yol açarak nosiseptif sistemde nöroplastik değişikliklerin oluşmasına, sonuçta hasar alanı dışındaki uyarılara ve düşük eşikli uyarılara ağrı yanıtı oluşmasına neden olmaktadır.

Bu gelişmeler ışığında artık, FMS'nin artık, santral sensitizasyona bağlı kronik yaygın ağrı spektrumunun en uç örneği kabul edilmesi gerektiği görüşü yaygınlaşmaktadır (17-19).

Romatolojik Hastalıklarda FMS

Prevalans

İnflamatuvar artritlerde eşlik eden FMS prevalansı genel popülasyondan daha yüksektir. Yakın tarihli bir metaanalizde, bu konuda yayınlanmış 40 adet çalışma gözden geçirilmiştir (20). Buna göre, çeşitli inflamatuvar artritlerde saptanan FMS prevalans değerleri Tablo-1'de verilmektedir.

Tablo-1. Romatolojik hastalıklarda fms prevalansı (20).

Romatolojik hastalık	FMS prevalansı
Romatoid artrit	%4,9 - 52,4 (%21)
Aksiyel spondilartirit	%4,1 – 25,2 (%13)
Psoriatik artrit	%9,6 – 27,2 (%18)
Sistemik lupus eritematoz	%5-22
Sjögren sendromu	%12

Parantez içindeki değerler, pool analiz sonuçlarına göre ortalama değerleri göstermektedir.

Romatolojik hastalıklarda komorbid FMS prevalansı neden yüksek?

Romatoid artrit (RA)'li hastalarda simetrik tutuluş olması, hastalık aktivitesi ile semptomların şiddeti arasındaki ilişkinin düşük olması, santral sensitizasyon varlığını düşündürmektedir. Nitekim, çeşitli çalışmalarda RA'lı hastalarda hem eklem hem de eklem dışı bölgelerde generalize hiperaljezi, allodini ve ağrı eşliğinde düşüş olduğu gösterilmiştir (21,22). Lokal eklem enflamasyonunda periferik nosiseptör sensitizasyonu beklenen bir durumdur. Lokal enflamasyonda salınan inflamatuvar mediatörler (bradikinin, prostoglandinler, nöropeptidler ve sitokinler) nosiseptörlerin duyarlılığında

artışa neden olur. Nosiseptör terminalinin karakteristiğindeki fonksiyonel değişimler sistemin normalde ağrısız uyarılara yanıt vermesine neden olur. Nosiseptörlerin aktivasyon eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar, normalde ağrı yaratmayacak uyarılarla bile ağrı ortaya çıkar. Periferik sensitizasyon, inflame eklem bölgesinde görülen primer hiperaljezi ve allodiniyi açıklar. Ancak yaygın ağrı ve diğer semptomları açıklamada yetersizdir.

Günümüzde artık, RA'lı hastalardaki ağrıya santral sensitizasyonun katkısı ile ilgili kanıtlar olmakla birlikte, santral sensitizasyonun mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Romatoid artritte santral sensitizasyonu başlatan ve devam ettiren faktörün ağrı mı yoksa inflamasyon mu olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Diğer ağrı çalışmalarında, uzun süren ağrının kronik santral ağrıya dönüştüğü ve agresif ağrı tedavisinin kronik ağrı gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir (23-25). Bu bulgular, RA'da ağrıya uzun süre maruz kalmanın santral sensitizasyon gelişimine neden olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, hayvan modellerinde TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin santral ağrı sürecini bozduğu ve yaygın ağrıya yol açtığı gösterilmiştir (26). İnsan çalışmalarında ise, inflamasyonun ağrı eşiğinde yaygın düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (27,28). Ancak yerleşmiş RA'te CRP ile yaygın ağrı hipersensitivitesi arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (29). Bu da inflamasyon – yaygın ağrı ilişkisinin erken dönemlerde olması olasılığını akla getirmiştir. Bu sorunun yanıtını bulmaya yönelik bir kohort çalışmada, FMS olmayan 760 erkek RA hastası üç yıl boyunca takip edilmiştir (30). Takip süresince hastaların %6.2'sinde FMS gelişmiştir. FMS insidansı ilk bir yıl içinde %5.9 iken 3 yıl sonunda %9.2 olmuş, ancak kümülatif insidans oranının ilk bir yılda en yüksek olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada, başlangıçta ağrı şiddetinin yüksek olması ve depresyon FMS gelişimi ile ilişkili bulunurken, inflamasyon göstergeleri ile FMS gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular, RA'da kronik santral ağrı gelişiminin asıl nedeninin ağrı olduğunu, depresyonun da katkıda bulunduğunu ve ilk bir yılın akut ağrıdan kronik ağrıya geçişi önlemede kritik dönem olduğunu ortaya koymuştur.

Romatolojik hastalıklarda komorbid FMS'nin hastalık aktivitesi üzerine etkisi

Yapılan çalışmalar, eşlik eden FMS varlığında inflamatuvar artrit hastalık aktivitesinin arttığını gösterilmiştir.

Romatoid artritte tüm çalışmaların ortak ve değişmez bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Eşlik eden FMS'nin Hastalık Aktivite Skoru (DAS)28 skorlarında ortalama 1.24 puan artışa neden olduğu, ancak bu artışın nedeninin şiş eklem sayısı, eritrosit

sedimentasyon hızı (ESH) ve C-RP gibi objektif parametrelerden ziyade, hassas eklem sayısı ve VAS global skorları gibi sübjektif parametrelerdeki artıştan kaynaklandığı görülmektedir (20). Çalışmalarda karıştırıcı faktörler de benzer olduğundan, hastalık aktivitesini arttıran nedenin bizzat FMS olduğu düşünülmektedir. DAS28 skorlarındaki bu artışın etki büyüklüğü klinik olarak önemli düzeydedir. Çünkü hastalık aktivite skorlarındaki 1-2 puan değişim; biyolojik ilaçların başlanması, kesilmesinde, tedaviye yanıtın kararında önemlidir. Değişik çalışmalarda, hastalık aktivitesini değerlendiren Simplified Disease Activity Index (SDAI) ve Clinical Disease Activity Index (CDAI) gibi indekslerde de FMS varlığında artış olduğu gösterilmiştir. FMS varlığında, hastalık aktivitesindeki artış yanı sıra, yaşam kalitesinin de daha kötü olduğu, hospitalizasyon süresinin uzadığı ve kullanılan ilaç miktarının arttığı gösterilmiştir (31).

Yakın zamanda yapılan birçok merkezli kesitsel çalışmada, yerleşmiş RA'lı 139 hastada kantitatif duysal test (QST) ile eklem ve eklem dışı ağrı eşiği (periferik ve santral sensitizasyon), temporal sumasyon (santral sensitizasyon) ve koşullu ağrı modülasyonu (inici ağrı sisteminde inhibisyon) değerlendirilmiş, bu değerlerin hastalık aktivitesi, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta ve hekim global değerlendirmesi ile ilişkileri analiz edilmiştir (32). Periferik ve santral sensitizasyon bulguları ile hastalık aktivitesi, hassas eklem sayısı, hasta ve hekim global değerlendirmesi ilişkili bulunurken, şiş eklem sayısı ile ilişkili olmadığı, inici ağrı sisteminde inhibisyon göstergeleri ile hiçbir parametrenin ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular, ağrı sensitizasyonunun hasta tarafından değerlendirilen hassas nokta sayısı ve hasta global değerlendirmesi yanı sıra, hekimin de daha yüksek hastalık aktivitesi değerlendirmesine neden olduğunu göstermiştir.

Seronegatif spondilartitler: Ankilozan spondilite FMS varlığında BASDAI skorlarının ortalama 2.22 arttığı, bu artışın fiziksel bulgularla ve akut faz reaktanları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu artışın bizzat FMS'ye bağlı olduğu düşünülmektedir (20). Özellikle non-radyografik AS'de ve periferik formda FMS daha sık görülmektedir (33).

Psoriatik artrit kanıtları daha az olmakla birlikte, komorbid FMS'nin daha yüksek DAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda CPDAI, MDA ve DAPSA skorlarında da yükseklik saptanmıştır (20).

Sistemik lupus eritematoz (SLE): FMS genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada prevalans %13,4 olarak saptanmıştır (34). Komorbid FMS varlığında hem FMS hem de SLE tanısı daha da zorlaşmaktadır. Çok fazla ortak semptom olması (kas-iskelet ağrısı, yorgunluk, tutukluk, sıkka bulguları, bilişsel disfonksiyon, depresyon) ayırıcı tanıda

güçlülere yol açar. FMS semptomları SLE hastalık aktivitesinde artış olarak yorumlanabilir.

Primer sjögren sendromu: FMS prevalansı %12-14.6 olarak saptanmıştır (34,35). Komorbid FMS varlığında yorgunluk, artralji, splenomegali, dislipidemi, genital organ, deri ve kulak tutulumu daha fazla olup, hastalık aktivitesi daha yüksektir.

Behçet hastalığı: Türkiye’de yapılan çalışmalarda prevalans %9.2 (36) ve %18 (37) olarak bulunmuştur. Behçet hastalığının kendisi kas-iskelet ağrısına neden olduğundan ve baş ağrısı, artralji ve yorgunluk gibi ortak semptomlar nedeniyle FMS ile ayırımı önemlidir. FMS ağrının artmasına ve fiziksel fonksiyonları kötüleşmesine neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, BD Current Activity Form (BDCAF) skorlarının arttığı, özellikle baş ağrısı, artralji ve yorgunluk skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37). Bir diğer çalışmada, Fibromiyalji Etki Anketi skorlarının Behçet hastalarında daha yüksek olduğu, özellikle yorgunluk, ağrı, sabah yorgunluğu, tutukluk ve anksiyete maddelerinin skorlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Fibromiyalji Etki Anketi ESH ile korele değil iken anksiyete ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur (38).

Sonuç

- İnflamatuvar artritlerde kronik yaygın ağrı (FMS) sıklığı genel popülasyondan yüksektir. Bu ilişki özellikle romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit ve SLE’de gösterilmiş, diğer romatolojik hastalıklarda yapılan az sayıda çalışmada da benzer bulgular görülmüştür.
- RA’da FMS gelişme riski ilk bir yılda daha yüksek olup, ağrı şiddeti ve depresyon ile ilişkilidir.

Kaynaklar

1. Wolfe F, Hugh A. Smythe, et al. The American Collage of Rheumatology 1990 Criteria for The Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):24-32.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
3. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8(5):369-78.
4. William S, Wilke MD. New developments in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: Say goodbye to tender points? *Cleve Clin J Med* 2009;76:345-52.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62 (5):600-10.
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38(6):1113-22.
7. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999;26:1570-6.
8. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
9. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005;34 (2):140-4.
10. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Mease PJ. Chronic widespread pain: from peripheral to central evolution. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:133-9.
11. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:518-27.

- RA’da eklem ve eklem dışı bölgelerde hiperaljezi ve allodini görülmesi, ağrı eşliğinde yaygın düşüşün gösterilmesi santral sensitizasyon varlığını düşündürmektedir. Mekanizma henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, elimizdeki veriler muhtemel nedeninin ağrı olduğunu göstermektedir. Ancak santral sensitizasyon varlığı ile ilgili kanıtların artması ve mekanizmalarının ortaya konması için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- Komorbid FMS, romatizmal hastalıkların hastalık aktivite skorlarını etkileyebilir. Bu da hastalık şiddetinin yanlış yorumlanmasına, hekimin tedavisinin yetersiz olduğunu veya romatolojik hastalığın egzajere olduğunu düşünmesine yol açarak tedavilerin durdurulmasına, doz yükseltilmesine ve uygun olmayan tedavilere yol açabilir. Bu nedenle komorbid FMS’nin tanınması önemlidir.
- Komorbid FMS olan olgularda hastalık aktivite göstergeleri dikkatle yorumlanmalı, objektif klinik ölçütler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Eğer hastada devamlı olarak hassas eklem sayısı yüksek çıkarken şiş eklem sayısı düşükse, ağrı şiddeti devamlı çok yüksek iken inflamatuvar göstergeler ılımlı yüksek ise komorbid FMS’den şüphelenilmelidir. Benzer şekilde, eklem muayenesi + CRP/ESH ile kontrol altına alındığı halde ağrı ve yorgunluk devam ediyorsa FMS düşünülmalıdır.

12. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, et al. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;102 (1-2): 87-95.
13. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1333-43.
14. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364-78.
15. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):339-52.
16. On AY: Kronik ağrı etiopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2017;10(3):234-41.
17. Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9(5):115–127.
18. On AY. Fibromyalgia or chronic widespread pain: Does it matter? *Itch & Pain* 2016;3:e1079
19. On AY, Aykanat D, Atamaz FC, Eyigor C, Kocanogullari H, Oksel F. Is it necessary to strictly diagnose fibromyalgia syndrome in patients with chronic widespread pain? *Clin Rheumatol* 2015;34(8):1473-9.
20. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(8):1453-60.
21. Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(4):556-67.
22. Lee YC, Bingham CO, Edwards RR, et al. Association between pain sensitization and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):197-204.
23. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain* 2006;7(9):626–34.
24. Goldenberg DL, Clauw DJ, Fitzcharles MA. New concepts in pain research and pain management of the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(3):319–34.
25. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol* 2011;38 (8):1546–51.
26. Inglis JJ, Notley CA, Essex D, et al. Collagen-induced arthritis as a model of hyperalgesia: functional and cellular analysis of the analgesic actions of tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum* 2007 Dec;56(12):4015-23.
27. Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):R61.
28. Lee YC, Cui J, Lu B, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011 Jun 8;13(3):R83.
29. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(5):R160.
30. Lee YC, Lu B, Boire G, et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):949-54.
31. Gist AC, Guymer EK, Eades LE, Leech M, Littlejohn GO. Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *Int J Rheum Dis* 2018;21(3):639-646.
32. Lee YC, Bingham CO, Edwards RR, et al. Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70(2):197-204.
33. Gheita TA, El-Rabbat SM, Mahmoud NK. Fibromyalgia and rheumatic diseases. *Fibrom Open Access* 2017;2:116.
34. Haliloglu S, Carioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int* 2014;34(9):1275-80.
35. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sanchez-Piedra C, et al. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 105-3):28-34.
36. Yavuz S, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Fibromyalgia in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:2219-20.
37. Melikoglu M, Melikoglu MA. The prevalence of fibromyalgia in patients with Behçet's disease and its relation with disease activity. *Rheumatol Int* 2013;33:1219-22.
38. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK, Park KS. Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2005;(4 Suppl 38):S15-9.

Fibromiyaljide güncel ilaç tedavisi

Current drug treatment in fibromyalgia

Seval Pehlevan

Özel Medical Park Gebze Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji Kliniği, Kocaeli

Öz

Fibromiyalji (FM); kronik ağrı, yorgunluk ve fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Genetik yatkınlık beraber çevresel ve psikolojik faktörlerde hastalığın oluşumunda etkili olabilir. Serotonin ve katekolaminlerin ileti bozukluğu FM'de ağrı mekanizmasında rol oynar. İlaç tedavisi ağrıyı azaltmaya ve diğer semptomların iyileşmesine odaklanır. Hastalığın tedavisinde eğitim, bilişsel davranışçı terapi, egzersiz gibi ilaç dışı tedaviler ve farmakolojik tedavilerin yer aldığı çok yönlü yaklaşım gereklidir. FM'de tedavi, hastanın semptomlarının sayısına ve çeşitliliğine göre, tek bir uzman veya bir takım (romatoloji uzmanı, nöroloji uzmanı, psikiyatri uzmanı) tarafından yapılır. Farmakolojik tedavide en sık antidepresanlar (amitriptilin, siklobenzaprin, duloksetin, milnasipran) ve antikonvülsanlar (pregabalin, gabapentin) kullanılır. Uluslararası FM tedavi önerileri temel olarak aerobik egzersiz, bilişsel-davranışçı terapi ve amitriptilin gibi ilaç tedavisi yapılmasına odaklanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Fibromiyalji, güncel, ilaç tedavisi.

Abstract

Fibromyalgia (FM), a disorder characterized by widespread chronic musculoskeletal pain, fatigue and dysfunction. Together with the genetic predisposition, it may be effective in the emergence of the disease in environmental and psychological factors. The aim of drug therapy in fibromyalgia is to reduce pain and improve other symptoms. Non-pharmacological therapies like cognitive behavioral therapies, training, exercise and pharmacologic therapies need versatile approach. Fibromyalgia treatment is performed by a single specialist or a team (rheumatologist, neurologist, and psychiatrist) according to the number and variety of the patient's symptoms. In pharmacological treatment, antidepressants (amitriptyline, cyclobenzaprine, duloxetine, milnacipran) and anticonvulsants (pregabalin, gabapentin) are most commonly used. International fibromyalgia treatment recommendations focus mainly on aerobic exercise, cognitive-behavioral therapy and drug therapy such as amitriptyline.

Keywords: Fibromyalgia, current, drug treatment.

Giriş

Fibromiyalji (FM) yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, anksiyete ve kavrama bozukluğu ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (1). Hastalar sıklıkla kötü yaşam kalitesinden şikâyet ederler. FM tüm dünyada osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik hastalıktır (2). FM'nin Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkin nüfusun %6'sını ve tüm dünya yetişkinlerin %3'ünü etkilediği tahmin edilmektedir. Kadınlara erkeklerden 3-6 kat daha yüksek oranda FM tanısı konur (3). FM'li bireylerin diğer aile üyelerinde kronik ağrı durumları veya FM görülme olasılığı yüksektir. Genetik yatkınlık sıktır. Çevresel faktörler ve psikolojik durumlar FM'yi tetikleyebilir (2).

FM'de 'merkezleştirilmiş' ağrı durumu vardır. Bu tanım, ağrının merkezi sinir sisteminde kaynaklandığını veya ağrının abartılı olarak ifade edildiğini gösterebilir. Serotonin ve katekolaminler (norepinefrin, epinefrin ve dopamin) merkezi sinir sistemindeki ana nörotransmitter ve katekolaminler sempatik nörotransmitterdir. Serotonin ve norepinefrin beyin ve omurilikte inen inhibitör ağrı yollarında yer alır. Bu nörotransmitterlerin ileti bozukluğu FM'deki ağrı mekanizmasında ve ağrının merkezi sensitizasyonunda önemli rol oynar (4). Serotonin insan vücudu tarafından üretilen ve ağrı, uyku ve ruh hali üzerine etkisi olan kimyasaldır (5).

Tedavide genel amaç; hastanın hayat kalitesinin artırılması ve günlük durumlarda fonksiyonel yeteneğin korunmasıdır (5). Bu hastalarının tedavisinde; eğitim, bilişsel davranışçı terapi, egzersiz gibi ilaç dışı tedaviler ve farmakolojik tedaviden oluşan çok yönlü bir yaklaşım gerektirdiği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Fibromiyalji tedavisi, hastanın semptomlarının sayısına ve çeşitliliğine göre tek bir uzman veya birkaç uzman

Yazışma Adresi: Seval Pehlevan
Özel Medical Park Gebze Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji
Kliniği, Kocaeli
E-mail: sevalpehlevan@gmail.com

(romatoloji uzmanı, nöroloji uzmanı, psikiyatri uzmanı) tarafından yapılır (6).

Tanı; anamnez, fizik muayene bulguları (kas, eklem ve tendon muayenesi ile genel hassasiyet gösterilir), ağrı ve yorgunlukla ilişkili patolojik başka durumların dışlanması ve normal laboratuvar değerleri ile konulur. Hastalığın yapısı, tedavi yöntemleri ve hastalık seyri açısından hastaya eğitim verilmeli ve ilaç dışı tedaviler anlatılmalıdır. FM'nin patogenezi değişik özel bir tedavi olmadığından, ilaç tedavisi ağrıyı azaltmaya ve diğer semptomların iyileşmesine odaklanır (7). FM'de kullanılan ilaçlar Tablo-1'de görülmektedir.

Tablo-1. Fibromiyalji tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar.

Antidepresanlar
Trisiklik antidepresanlar
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI)
Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGI)
Antikonvülsan ilaçlar
Pregabalin
Gabapentin
Sedatif hipnotikler
Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
Opioidler

Antidepresan ilaçlar

Antidepresan ilaçlar, serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek, noradrenalin ve serotonin düzeyini artırır (7).

Trisiklik antidepresan ilaçlar (amitriptilin, siklobenzaprin): Antidepresan olarak ilk kullanılan ilaç grubu olan trisiklik antidepresanlar (TSA) merkezi sinir sisteminde (MSS) serotonin ve noradrenalin geri emilimini bloke ederler. TSA ile ilgili yapılmış üç meta analiz çalışmada FM'de ağrı ve uyku kalitesi üzerine yararlı olduğu gösterilmiştir. FM'de en sık reçete edilen ilaçlardan biri olmasına rağmen Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı değildir. 25-50 mg dozlarda gece tek doz olarak verilir, bu dozlar depresyon için gereken dozlardan daha düşüktür. FM de uyku kalitesi ve ağrı üzerine daha değişken ve ılımlı etkisi vardır. Polinöropatik ağrı da uzun süreli kullanımı vardır. Antikolinerjik, antiadrenerjik ve antihistaminik etkilerinden kaynaklanan tolerans problemleri vardır. Yan etkileri ağız kuruluğu, konstipasyon, sıvı retansiyonu, kilo alma, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik ve sersemliktir. Yaşlılarda kardiyovasküler olaylardan dolayı dikkatli kullanılmalıdır.

Siklobenzaprin, yapı olarak bir TSA olmasına rağmen bir kas gevşetici olarak sınıflandırılır. Hafif ve orta şiddette bulguları olan FM hastaların da kullanılır. Minimal antidepresan etkisi de var. Önerilen dozu yatarken 10 mg'dır. Randomize sekiz haftalık bir çalışmada düşük doz siklobenzaprin'in (1-4 mg/yatarken) FM'li hastalarda ağrı, yorgunluk ve depresyonda belirgin bir düzelme yaptığı gösterilmiştir (8).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI): TSA'lara göre daha iyi tolere edilebilen ajanlardır. Klinik pratikte en sık kullanılanlar sitalopram, fluoksetin, essitalopram, fluvoksamin, paroksetin ve sertralindir. Bu ilaçların FM'nin temel semptomları olan, ağrı, yorgunluk ve uyku problemlerini tedavi etmede plasebodan daha üstün olduklarını gösteren hiçbir kanıt yoktur. Bu yüzden FM tedavisinde onay almamışlardır. FM'li hastalarda depresyon tedavisinde düşünebilirler. Majör depresif bozukluğundan dolayı bu ilaçları alması gereken 18-24 yaş arası genç erişkinlerde, artmış intihar eğilimi için kara kutu uyarısı uygun olduğunda düşünülmelidir (9).

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGI): Duloksetin, milnasipran ve venlafaksin santral sinir sisteminde serotonin ve noradrenalin geri alımının selektif güçlü inhibitörleridir. Duloksetin ayrıca diyabetik periferik nöropati, osteoartrite bağlı kronik ağrılarda, majör depresyon, genel anksiyete bozuklukları, idrar inkontinansı ve kronik bel ağrısında da kullanılır. Duloksetin, FDA dan depresyon, diyabetik periferik nöropati ve FM ağrısı için onayı bulunan bir ilaçtır. Toplam onsekiz çalışma ve 6407 katılımcıyı içeren bir metanalizin altı çalışmada 2249 FM'li hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Duloksetin 60 mg 12 hafta boyunca ağrıyı azaltmada etkili olduğu (RR for \geq %50 ağrı azalması 1.57, %95 CI 1.20 - 2.06) ve 28 hafta boyunca (RR 1.58, %95 CI 1.10 - 2.27) etkinin devam ettiğini gösterilmiştir. Bu çalışmada duloksetinin 20-30 mg/gün dozlarında bir etkisi görülmemiştir, 60 mg/gün ile etkinlik görülmüş ve ayrıca 60 mg ile 120 mg arasında etki açısından fark saptanmamıştır. Depresyonun ağırlı fiziksel bulguların da düzelmeye görülmüş. Yan etki sıkı ama çoğunlukla hafiftir, doza bağlıdır. En sık görülen yan etkiler; yorgunluk, hasta hissetme, çok uyanık olma veya uykusuzluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kabızlık veya baş dönmesidir. Duloksetinin neden olduğu ciddi problemler çok nadirdir (10).

Milnasipran, duloksetinden biraz daha fazla noradrenerjik etki gösterebilir, bu yüzden yorgunluk ve hafıza problemlerinde daha faydalıdır. Noradrenerjik etkisi daha fazla olduğu için hipertansiyon da daha sık görülür. Ağrı ve yorgunlukta azalma, zihinsel ve fiziksel fonksiyonlarda artış sağladığı gösterilmiştir. Sabah 12.5 mg/gün dozu ile başlanır, yavaşça doz artırır, tolere edilirse 50 mgx2/gün'e kadar çıkılabilir. Randomize çalışmalarda ağrı ve global durumda plasebodan daha fazla düzelmeye gösterilmiş. Yan etki bulantı, baş ağrısı ve konstipasyondur. Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı %23-26'dır (11).

Milnasipran ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya 1025 hasta alınmıştır. Hastalara 12 hafta boyunca 50 mgx2 Milnasipran verilmiştir. Çalışma sonunda ağrı, global durumda, fiziksel ve mental durumda düzelmeye saptanmıştır. Ayrıca yorgunluk ve depresyonda belirgin düzelmeye görülmüştür. En sık yan

etki bulantıdır. Kan basıncı ve kalp hızı kontrol edilmesi önerilmiştir (12).

Venlafaksin, diğer bir selektif serotonin ve noradrenalin inhibitörüdür. Sınırlı data vardır. Yarılanma ömrü kısadır, doz atlanırsa yoksunluk belirtileri daha kolay görülebilir.

Antikonvülsan İlaçlar

Epilepsi tedavisi için geliştirilen bu ilaçların ağrı giderici etkileri olabileceği uzun süredir bilinmektedir. Bu ilaçlar içinde en iyi biline pregabalın ve gabapentindir.

Pregabalın, yapısal olarak nörotransmitter γ -aminobütirik asit (GABA) analogudur. Alfa-2-delta ($\alpha 2\delta$) yardımcı proteinleri ile ilişkili olan voltaj geçişli kalsiyum kanallarına bağlanır ve sinire kalsiyum akışını düzenler. Glutamat ve P maddesi gibi ağrıda rol oynayan nörotransmitterlerin salınımını azaltır. FDA tarafından fibromiyalji tedavisinde ilk onay almış ilaçtır. Ayrıca diyabetik periferik polinöropati, postherpetik nevralji ve parsiyel başlangıçlı nöbetlerde de kullanımı vardır (13). Pregabalının FM'de etkili olduğunun gösterildiği ilk çalışmada, 529 hastaya 150/300/450 mg pregabalın ve plasebo verilmiştir. Ağrıda %50'den daha fazla düzelmeye; 450 mg pregabalın alan hastalarda (%28,9) plasebodan (%13,2) daha yüksek ($p=0.003$) bulunmuştur (14). Pregabalının yüksek dozlarda kullanıldığı başka bir çalışmada ise; 745 hastaya yüksek doz pregabalın (300, 450 ve 600 mg) ve plasebo verilmiş. Ağrıda %50'den fazla düzelmeye tüm tedavi gruplarında plasebodan daha yüksek ($p=0.03$, $p=0.04$ ve $p=0.01$) bulunmuştur (15). Pause ve ark.'larının yaptığı uluslararası, randomize, çift kör çalışma, toplam 73 merkezden (Avrupa, Kanada, Avustralya ve Asya) 747 hasta çalışmaya alınmış, pregabalın 300,450,600 mg ve plasebo verilmiştir. Ağrıda %30 ve %50'den fazla azalma, 300 ve 450 mg dozlarda belirgin farklı iken 600 mg dozunda belirgin fark bulunmamış (16). FM'de pregabalının etkinliğini ve etkinin devamlılığını araştıran FREEDOM çalışmasında pregabalının ağrı da belirgin düzelmeye yaptığı ve uyku, yorgunluk ve fonksiyonel durumda da iyileşme yaptığı, güvenli, uyumu kolay ve uzun süreli kullanıma uygun bir ilaç olduğu söylendi. Bu çalışmanın sonunda pregabalın alanların %50'sinde halen etkinin devam ettiği gösterildi (17).

Pregabalın en sık yan etkileri baş dönmesi (%40-50) ve uyuklamadır (%30-40). Baş dönmesi doz ile ilişkilidir uyuklama doz ile ilişkisizdir, ortalama süresi, 18-88 gündür. Kilo alımı ve periferik ödem daha az sıklıkla görülür ama tedavinin kesmesine daha sık neden olur. Kilo alımı tedavinin üçüncü ayından sonra görülür, uzun süreli çalışmalarda pregabalın alan hastalarda kilo alım oranı %18-26'dır. Periferik ödem tedavinin üçüncü ayında %8-11 oranında görülür, ilaç bırakma oranı %0,5 den daha azdır. Periferik ödemli hastalarda kalp ve böbrek fonksiyonları normaldir ama klas 3-4 kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antikonvülsan olarak adlandırılan gabapentinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber doza bağımlı olarak beynin tüm glial yapılarında GABA sentez ve salınımını artırır. Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında bulunan alfa-2-delta subligandına yüksek afinite göstererek monoamin yapıdaki nörotransmitterlerde azalmaya sebep olur. Kullanım dozu 900-3600 mg/gün'dür. FM'de gabapentin kullanımı ağrıda azalma, yaşam kalitesinde artma ve uykunun hem miktar hem de kalitesinde artış sağladığı gösterilmiştir (18). Gabapentinin, FM tedavisinde etkinliğini araştıran tek bir randomize kontrollü çalışması vardır (150 hasta ve kontrol). Ağrı, uyku, fonksiyon ve hasta global değerlendirilmesi de belirgin düzelmeye olduğu gösterilmiştir (19).

Sedatif Hipnotikler

Sodyum hidroksibütirat, santral sinir sistemi üzerine depresan etki gösteren GABA'nın endojen bir metaboliti olan gama hidroksibütiratın sodyum tuzuyla birleşiminden oluşan bir ilaçtır. İlacın oral formu SBX (Xyrem) narkolepsi hastalarındaki katapleksi ve çeşitli semptomların tedavisinde Amerika, Avrupa ve Kanada'da onay almıştır.

Sedatif hipnotikler FM'de yavaş dalga süresini uzatır, gece boyunca uyanmaları azaltır. Böylece bozulmuş uykuyu veya dinlendirmeyen uykuyu düzeltmek amacıyla kullanılırlar. Uyku düzeltilerek diğer fonksiyonlar olan yorgunluk ve idrak bozukluğu gibi şikâyetleri azaltabilir. En sık yan etkiler bulantı, baş ağrısı, uyuşukluk ve baş dönmesi, genelde iyi tolere edilir. Eğlendirici olarak kötüye kullanılabileceği için FDA'dan onay almamıştır.

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar

FM'de etkili olduklarına dair kanıt yoktur. Ama beraberinde olan romatizmal hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir. Yan etkiyi azaltmak için en düşük dozda en kısa sürede verilebilir (20). NSAİİ'lar tek başlarına kullanıldığında etkisi olmamakla beraber bir TSA ile beraber kullanıldığında etkilidir (21).

Tramadol

Santral etkili, sentetik opioid reseptör agonistidir. Serotonin noradrenalin reseptör inhibitör etkinliği de vardır. Mu-opioid reseptörlerine karşı zayıf agonist gibi davranır (22). Bennett ve ark.'larının yaptığı randomize, çift kör, kontrollü çalışmada 315 hastada, 37.5 mg tramadol / 325 mg asetaminofen tablet verilmiştir. Primer sonuç ölçümü; ilaç kesilme zamanı olarak alınmıştır. Sonuçta; Tramadol/asetaminofen kullanan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında daha az ilaç bırakılması vardır (%48-%62, $p=0.004$). Görsel ağrı skalası (VAS) ilaç alan grupta plasebodan daha düşüktür ($p<0.001$). Yan etki olarak bulantı, baş dönmesi, somnolans ve konstipasyon görülmüştür (23).

Almanya'da tüketici raporlarına göre en zararlı tedavi olarak ilk sırada yer alırlar. Kanada ve Alman kılavuzları

bağımlılık yan etkisi ve kötüye kullanım nedeniyle güçlü opioidleri kesinlikle önermezken, Amerika kılavuzları FM'li hastalarda opioid kullanımının uygun olmadığını vurgulamışlardır. FM tedavisinde kanıtların yetersizliğine, tedavi kılavuzlarının destek azlığına rağmen opioid kullanımı devam etmektedir (24).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

Monoamin oksidaz-A (MAO-A) enzimi serotonin ve noradrenalin parçalar. Moklobemid ve pirlindol selektif MAO-A inhibitörü olan ilaçlardır. Antidepresan etkilerinden bağımsız olarak analjezik etkileri de vardır. Bu ilaçlar ile yapılan bir meta analiz de toplam 230 hasta değerlendirilmiştir. Pirlindolün ağrı, hassas nokta ve hasta-doktor global değerlendirme de etkisi varken aynı etkinlik moklobemid ile görülmemiştir. En sık yan etkileri bulantı ve kusmadır. FM'de MAO-A inhibitörlerinin etkisini gösteren data azlığı nedeni ile çok tercih edilmezler (25).

FM tedavisinde Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA)'nden onay almış ilaçlar pregabalın, duloksetin ve milnasiprandır. Lee ve ark.ları bu ilaçların FDA da önerilen dozları (duloksetin 60 mg, pregabalın 300 mg, pregabalın 150 mg, milnasipran 100 mg, milnasipran 200 mg) ve plasebo etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştıran bir meta analiz yapmışlardır. Bu analizde dokuz randomize kontrollü çalışmada 5140 hastanın 8-14 haftalık izlem sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuç ölçekleri olarak; ağrısı %30'dan fazla düzelen hasta sayısı ve yan etkiden dolayı ilacı bırakan hasta sayısı alınmıştır. Önerilen dozlarda bu ilaçlar arasında etkinlik ve güvenlik açısından belirgin bir fark bulunmamıştır (26).

Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık hizmeti kullanım verilerini kullanarak, geniş popülasyon tabanlı bir kohort çalışmasında, amitriptilin, duloksetin, gabapentin ve pregabalın'ın yeni başladığı FM hastalarının klinik özellikleri ve ilaç kullanım düzenlerini tanımlanmıştır. FM ile ilişkili en sık görülen klinik bulgu sırt ağrısı, sonra baş ağrısı ve uyku bozukluğudur. Yaşlılarda, kadınlarda, sigara içenlerde ve daha yüksek komorbidite indeksi olanlarda, sırt ağrısı ve diyabet tanısı olanlarda diğer üç ilaçla karşılaştırıldığında gabapentin ile tedaviye başlatılma olasılığı daha yüksektir. Başlangıçta baş ağrısı, karın ağrısı ve uyku bozukluğu olan hastalarda, amitriptilinin ilk ilaç olarak verilme oranı daha yüksektir. Depresyon ve anksiyetesi olanlarda duloksetin ile

tedaviye başlatılması daha çok tercih edilmiş. Abdominal ağrı, uyku bozukluğu ve inflamatuvar artrit tanısı pregabalın ile tedavi edilme olasılığını artırır (27).

FM'de farklı mekanizmaların sorumlu olduğu birçok semptom olduğu için, tedavide de farklı etki mekanizması olan ilaçlar kullanılabilir. Gilron ve ark.larının yaptığı FM tedavisinde pregabalın ve duloksetin'in kombinasyonunun değerlendirildiği, tek merkezli, randomize, çift kör, kontrollü çalışmada, ağrıyı azaltmada kombinasyon tedavisinin plasebodan ve pregabalinden daha üstün olduğu ama duloksetinden üstün olmadığı bulunmuştur (28).

Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) önerilerinde (12 ülkeden toplam 18 üye ile) FM tanısı doğrulandıktan sonra, hastaya öncelikli hastalığı hakkında bilgi ve eğitim verilmesi ve fiziksel egzersiz yapması gerektiği anlatılır. Eğer hastada şiddetli ağrı, bilişsel semptomlar veya uyku bozuklukları varsa, farmakolojik veya psikolojik bir yaklaşım tercih edilmesi önerilir. Toplam 9 öneri vardı ve sadece üç öneri literatüre dayanıyordu, çoğu öneri uzman görüşüne bağlıydı. Bireyselleştirilmiş ilaç tedavileri en çok önerildi. Sonuçta amitriptilin (düşük dozlarda), duloksetin veya milnasipran, tramadol, pregabalın ve siklobenzaprin zayıf güçlü olarak önermişlerdir. FM tedavisinde kortikosteroidler, güçlü opioidler, kannabinoidler ve antipsikotikler kullanımına, etkili olduklarına dair kanıt olmaması ve yan etkinin fazla olması ve bağımlılık riskinden dolayı kullanılmaması bildirilmiştir (29).

Diğer uluslararası öneriler (Amerika 2015, Almanya 2012 ve Kanada 2013) temel olarak aerobik egzersiz, bilişsel-davranışçı tedavi ve amitriptilin gibi ilaç tedavisi yapılmasına odaklanmaktadır. FM'de hastalarının geniş semptomatik spektrumu ve araştırma çalışmalarının metodolojik heterojenliği nedeniyle uluslararası kılavuzlar arasında hala bir fikir birliği yoktur (30).

Sonuç

Fibromiyalji sendromunun tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar çok çeşitlidir ancak sınırlı sayıda kanıt düzeyi yüksek ilaç bulunmaktadır. FDA dan onay almış sadece üç ilaç vardır: Pregabalın, duloksetin, milnasipran. Multidisipliner yaklaşımla farmakolojik ajanları, nonfarmakolojik yöntemler ile kombine kullanmak en doğru yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Kia S, Choy E. Uptodate on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicine 2017,5(2). pii: E20. doi: 10.3390/biomedicine5020020.
2. Clauw D. Fibromyalgia a clinical review. JAMA 2014;311(15):1547-55.
3. Liu Y, Qian C, Yang M, Treatment Patterns Associated with ACR-Recommended Medications in the Management of Fibromyalgia in the United States. J Manag Care Spec Pharm 2016;22(3):263-71.
4. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. J Pharmacol Exp Ther 2015;355(2):255-63.

5. Hauser W, Abline J, Perrot S, Fitzcharless MA. Management of fibromyalgia: key messages from evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med* 2017;127(1):47-56.
6. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015;49(2):100-51.
7. Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Hauser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015 Jun 5;(6): CD011735. doi: 10.1002/14651858.CD011735.
8. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, Kwong T, Lederman S. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2653-63.
9. Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jun 5;(6):CD011735.
10. Lunn MPT, Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 3;(1)
11. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Oct 20;(10):CD008244.
12. Arnold LM, Gendreau MR, Palmer RH, Gendreau JF, Wang Y. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2745-56.
13. Mease PJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(2):285-97.
14. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1264-73.
15. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9(9):792-805.
16. Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38(12):2643-52.
17. Crofford LJ, Mease PJ, Susan L, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136(3):419-31.
18. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57(5):451-62.
19. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1336-44.
20. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* 2014;311(15):1547-55.
21. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29(11):1371-7.
22. MacLean AJ, Schwartz TL. Tramadol for the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Neurother* 2015;15(5):469-75.
23. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003 May;114(7):537-45.
24. Aşkın A, Özkan A. Pharmacological treatment in fibromyalgia. *Archives Medical Review Journal* 2017;26(1):124-41.
25. Tort S, Urrutia G, Nishishinya MB, Walitt B. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Apr 18;(4):CD009807.
26. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials *Rheumatol Int* 2016;36(5):663-72.
27. Kim SC, Landon JE, Solomon DH. Clinical characteristics and medication uses among fibromyalgia patients newly prescribed amitriptyline, duloxetine, gabapentin, or pregabalin. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(11):1813-9.
28. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 2016;157(7):1532-40.
29. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017;76(2):318-28.
30. Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, et al. One year in review 2017: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 (Suppl.105):6-12.

Psoriatik artrit tedavisinde yeni ilaçların karşılaştırması

The comparison of new biologic treatments in psoriatic arthritis

Figen Yargucu Zihni

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öz

Psoriatik artrit (PsA), periferik artrit, spondilit, entezit, daktilit, deri ve göz tutulumu, metabolik sendrom ve kardiyovasküler iskemik hastalıklar gibi sistemik özelliklerin olduğu artiküler ve ekstraartiküler klinik belirtilere karakterize bir hastalıktır. Farklı klinik belirtileri olan bir hastalık olduğu için PsA’te klinik belirtilere göre farklı tedavi kombinasyonlarının saptanmasına ihtiyaç vardır. Heterojen bir hastalık olan PsA’te tedavi kişiselleştirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Psoriatik artrit, biyolojikler.

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is characterized by a wide spectrum of articular and extra-articular clinical manifestations including peripheral arthritis, spondylitis, enthesitis, dactylitis, skin and eye involvement, and systemic features such as metabolic syndrome and cardiovascular ischemic disease. The diverse clinical picture of PsA suggests the need to identify suitable therapies to address the different combinations of clinical manifestations. Given the heterogeneity PsA, the treatments should be tailored to individual cases.

Keywords: Psoriatic arthritis, biologicals.

Giriş

Psoriatik artrit (PsA), genel popülasyonun %0.3-1’inde, psoriasislilerin ise %30’unda görülen bir romatolojik hastalıktır (1). PsA’lı hastaların %50’sinde ilk iki yılda erozyon geliştiği bildirilmektedir (2). Öte yandan tedavi edilmemiş olgularda ise hastalık ciddi sakatlık ve komorbidite nedeni olup (1, 3), erken ölüm riski genel popülasyona göre yüksektir (4).

PsA tedavisindeki gelişmelere rağmen hala birçok hastada, konvansiyonel sentetik temel etkili ilaçlar ile yeterli yanıt alınamamaktadır (5-8). Konvansiyonel sentetik temel etkili ilaçlara yanıtızsızlık durumunda uluslararası tedavi kılavuzları ve ülkemizde tedavi yönetimini belirleyen sağlık uygulama tebliği (SUT) öncelikle tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) önleyici tedavilere geçmeyi önermektedir (9-10). Günümüzde PsA tedavisinde ruhsatlı ve ülkemizde geri ödemesi olan onaylı beş farklı TNF- α önleyici ilaç seçeneği mevcuttur. Bu ajanları birbirleri ile doğrudan karşılaştıran çalışmalar olmadığından, aralarında etkinlik ya da güvenilirlik bakımından yaygın kabul gören farklılık olmayıp geri ödeme kurumlarınca da eşit kabul edilmektedirler.

Örneğin sağlık otoritesinin tüm TNF- α önleyici ilaçları eşit etkinlikte kabul edip o yıl en düşük maliyetli olanı ödediği Norveç’te, TNF- α önleyici ilaçlar ve biyobenzerlerinin doğrudan birbirleri ile etkinlik bakımından karşılaştırıldığı bir kayıt kütüğü çalışmasında üçüncü, altıncı ve 12. aylardaki hastalık aktivite skorlarının (“disease activity score-28”) benzer olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak da PsA’da TNF- α önleyici ilaçlar arasında seçim yaparken maliyete göre karar vermenin mantıklı olduğu belirtilmiştir (11).

Öte yandan benzer etkinliğe sahip olduğunu kabul ettiğimiz TNF- α önleyici ilaçlar ile tedavi ettiğimiz hastaların da yaklaşık %25-50’sinde tedavi ile hastalık kontrolü sağlanamamaktadır (12-13). Böyle hastalarda şimdiye dek başka bir seçenek olmadığından ikinci bir TNF- α önleyiciye geçilmektedir. Öte yandan Th17 hücreler ve IL-17 yolağının PsA ve psoriasis patogenezindeki öneminin anlaşılması, IL17 ve Th17 farklılaşması için gerekli IL-23’ü ve IL17’yi tedavi hedefi haline getirmiş ve böylece yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır.

IL-23 ve IL-17 Yolağına Yönelik Tedaviler

Th17 farklılaşması ve IL17 sentezinin değişik basamaklarında rol oynayan ve çeşitli moleküller hâlihazırda araştırılmaya devam etmektedir. Bunlar: IL-23 ve IL-12 sentez inhibitörü “aplimod”, IL-23p40 alt birim inhibitörleri “ustekinumab ve briakinumab”, IL23p19 alt birim inhibitörleri “tildrakizumab ve guselkumab”, IL-17A inhibitörleri “sekukinumab ve ixekizumab”, IL-22

Yazışma Adresi: Figen Yargucu Zihni
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı
E-mail: figenyargucu@yahoo.com

inhibitörü "fezakinumab" ve IL-17RA blokleri "brodalumab" dır (12). Bunlardan "ustekinumab" ve "sekukinumab" mevcut verileri ile 2015 yılından bu yana kılavuzlarda da yerini almaya başlamış olup yakın zamanda ülkemizde de geri ödeme onayı almıştır (10). Tedavi seçeneklerindeki artışın rutin pratiğe nasıl yansıtacağı zaman geçtikçe netleşecek olmakla birlikte İskandinav ülkelerinin kayıt kütüklerinden gelen erken veriler, 2006-2014 arası PsA tanısıyla biyolojik temel etkili ajan alan hastalarda TNF- α önleyicilerin, hem ilk-hat hem de hem sonraki hatlarda kullanımının zaman içinde azaldığını üstelik bu azalmanın ikinci jenerasyon TNF'inin artışı ile dengelenemeyecek kadar çok olduğunu göstermektedir ($p < 0.001$) (13). Ustekinumab'ın da daha çok ilk-hat değil de ikinci ya da sonraki hatlarda tercih edildiği görünmektedir (13). Özetle, kılavuzlara da girmeleriyle birlikte bu ilaçların kabul gördüğü ve giderek artan oranda uygulamaya girecekleri öngörülebilir.

Mevcut kılavuzlarda IL-12/23 veya IL-17 yolaklarını hedef alan tedavilerin yeri öncelikle "periferik artriti olan ve en az bir konvansiyonel sentetik temel etkili tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda, TNF- α önleyicilerin uygun olmadığı durumlarda" olarak belirlenmiştir (10). Ancak hangisinin öncelikle tercih edilmesinin daha uygun olacağını ön gördüren kesin veri yoktur. TNF- α önleyici ilaç *kullanmamış* hastalarda tüm yeni ilaçların plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (14). Öte yandan ACR20 yanıtları bakımından abatasept ve sekukinumabın (150/300 mg) apremilast ve ustekinumabdan daha üstün olduğu öne sürülmektedir (14). Güvenlik bakımından değerlendirildiğinde ise ustekinumab ve sekukinumab 150 mg ciddi advers olay ve ilaç kesmeyi gerektiren advers olaylar bakımından en güvenli ilaçlar olarak bildirilmektedir (14).

Mevcut kılavuzlara göre ilk olarak TNF- α önleyici ilaçlar ile tedavi edilen hastaların ne yazık ki, en az 1/3'ü başarısızlıkla sonuçlanmakta ve ikinci bir biyolojik ajan başlanması gerekmektedir (15-16). İkinci bir biyolojiğe geçiş gerekliliğinin ortaya çıktığı durumda hangi ajanın (bir başka TNF- α önleyici ya da TNF- α önleyici dışı biyolojikler) seçileceğine ilişkin de doğrudan kanıt yoktur. Güncel kılavuzda, bir biyolojik temel etkili ilaca yeterli yanıt vermeyenlerde, diğer bir biyolojik temel etkili ilaca geçilmesi önerilmekte ve bu değişikliğin TNF- α önleyiciler arasında da olabileceği belirtilmektedir (10). TNF- α önleyicilerin hem eklem hem de deri bulguları üzerine etkinliğine ilişkin kanıtlarının güçlü olması ve bir biyolojik temel etkili direncinde ustekinumab ya da sekukinumaba geçmeye ilişkin henüz az veri olması, "switch" durumunda ikinci bir TNF- α önleyiciye geçmeyi daha uygun bir strateji olarak göstermektedir (17). Öte yandan PsA'da ikinci TNF- α önleyiciye geçildiğindeki

yanıt romatoid artrit göre daha iyi olmakla birlikte ilkinde göre daha düşüktür (18-19). Bu nedenle TNF- α önleyici tedaviye dirençli olguda başka bir gruba geçiş de düşünülebilir. Bu grup hastalarda ACR20 yanıtı sağlamak bakımından apremilast ve sekukinumabın en iyi seçenekler olduğu ve bunları ustekinumabın izlediği işaret eden çalışmalar varsa da (14) meta-analizlerde TNF- α önleyici başarısızlığında sekukinumab, ustekinumab, abatasept ve apremilast arasında fark gösterilememiştir (20). Sonuç olarak PsA'da bir TNF- α önleyici tedavi başarısızlığında ikinci hat tedavide ustekinumab, sekukinumab ve yeni kuşak TNF- α önleyiciler (sertolizumab ve golimumab) kanıt düzeyi 1b tedavi olarak önerilmektedir (21).

Tedavi hastaya göre biçilirken hem kliniğe hâkim temel belirti (deri bulguları mı yoksa eklem bulguları mı daha baskın) göz önüne alınmalı hem de enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık varlığı, üveit öyküsü ve hasta tercihi gibi faktörlere de dikkat edilmelidir. Bu bakımdan literatürde tercihlerimize ışık tutabilecek çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin, ustekinumab, sekukinumab ve ixekizumabın psoriasis baskılamada etanersept göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (22-24). PsA'lı hastalarda ustekinumab ve TNF- α önleyici tedavilerin doğrudan entezite etkinlik üzerinden karşılaştırıldığı ECLIPSA çalışmasında ustekinumabın entezit skorlarını düzeltmede (MASES ve SPARCC) daha üstün olduğu gösterilmiştir (25). Çalışmada ayrıca ustekinumabın "patient reported outcomes" (BASDAI ve BASFI), fiziksel iyilik (SF-36 fiziksel komponent) ve psoriasis (PASI) iyileştirmede de TNF- α önleyicilerden daha iyi olduğu gösterilmiştir (25). TNF- α önleyiciler dışındaki biyolojik ajanlar kendi aralarında karşılaştırıldığında, sekukinumabın orta-ağır psoriasisde cilt bulgularını iyileştirmede ustekinumaba üstün olduğu gösterilmiştir (26).

Literatürdeki kontrollü çalışmaların azlığı nedeniyle "Italian Board for the Tailored Biologic Therapy-ITABIO" öncülüğünde yapılan derlemede; bir TNF başarısızlığı olan periferik PsA'da ustekinumab ve sekukinumabın deri, daktilit ve entezit üzerine etkisine dair güçlü kanıtlar olması nedeniyle bu bulguların baskın olduğu hastalarda ustekinumab ve sekukinumabın seçilmesi önerilmektedir (27). Etanerseptin de monoklonal antikor başarısızlığında; enfeksiyon riski ya da kardiyovasküler hastalığı /riski olanlarda; metabolik sendrom, KOAH gibi kronik hastalığı olanlarda öncelikle tercih edilebileceği belirtilmektedir (27). Kardiyovasküler risk, doğurganlığa etki ve üveit hakkında henüz yeterli verisi olmadığı için bu durumlarda ustekinumab ve sekukinumab ikinci tercih olarak düşünülmelidir şeklinde belirtilmektedir (27).

Kaynaklar

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii14-17.
2. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(12):1460-8.
3. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis* 2012;2012:1762982.
4. Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:32-5.
5. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011(9783);377:2127-37.
6. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4-12.
7. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
8. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol* 2013;149:1180-5.
9. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-71.
10. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499510.
11. Kristianslund EK, Fagerli KM, Lie E, et al. Real life effectiveness of TNF inhibitors in psoriatic arthritis: Are changing national policies on choice of TNF inhibitor reflected in response to treatment? *EULAR 2017 FRI0490 Ann Rheum Dis* 2017;76(Suppl 2):673-4.
12. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26:361-70.
13. Jørgensen TS, Dreyer L, Gudbjornsson B, et al. Prescription patterns of tumor necrosis factor inhibitor and ustekinumab in psoriatic arthritis: A Nordic population-based cohort study. *EULAR 2017 FRI0518 Ann Rheum Dis* 2017;76(Suppl 2):686.
14. Kawalec P, Holko P, Močko P, Pilc A. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018 Feb;38(2):189-201.
15. Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:743-50.
16. Coates LC, Tillett W, Chandler D, et al. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1754-7.
17. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(2):183-92.
18. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1840-4.
19. Biggioggero M, Favalli EG. 10-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev Res* 2014;75(Suppl 1):S38-S41.
20. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016 Jul;35(7):1795-803.
21. Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int* 2016 May;36(5):603-12.
22. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362(2):118-28.
23. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-38.
24. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386(9993):541-51.
25. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum* 2018 Jun 13. pii: S0049-0172(18)30150-1.
26. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(3):400-9.
27. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(2):183-92.

İnflamatuar miyozitler: İdiyopatik mi? Çakışma mı? Paraneoplastik mi?

Inflammatory myositis: Idiopathic? Overlap? Paraneoplastic?

Gerçek Can

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öz

İnflamatuar miyozitler temel olarak kas inflamasyonu ile karakterize, bunun yanında cilt, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem gibi ekstremsküler tutulum yapabilen heterojen bir grup hastalıktır. Proksimal kas güçsüzlüğü, kas enzim yüksekliği, elektromiyografide miyopatik patern, kas biyopsisinde tipik histolojik bulgular, dermatomyozitte tipik deri lezyonları ile karakterizedir. İnflamatuar miyozitler, yeni miyozit spesifik otoantikolar, histopatolojik gelişmeler, sınıflandırma kriterlerinin ışığında; dermatomyozit, immün aracılı nekrotizan miyopati, overlap miyozit (antisentetaz sendromunu içeren), sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit, amiyopatik dermatomyozit, polimiyozit, kanser ilişkili miyozit olmak üzere alt gruplara ayrılabilir.

Anahtar Sözcükler: İdiyopatik inflamatuvar miyozitler, inflamatuvar miyozit alt tipleri, miyozit spesifik otoantikolar, miyozit sınıflandırma kriterleri.

Abstract

Inflammatory myositis is a heterogeneous group of diseases, mainly involving muscle inflammation, where extramuscular lesions such as the skin, lung, heart, and gastrointestinal tract can be involved. It is characterized by proximal muscle weakness, elevated muscle enzyme, myopathic pattern in electromyography, typical histological findings in muscle biopsy and typical skin lesions in dermatomyositis. Inflammatory myositis can be divided into subgroups, including dermatomyositis, immune-mediated necrotizing myopathy, overlap myositis (containing antisynthetase syndrome), inclusion body myositis, amyopathic dermatomyositis, polymyositis, cancer-associated myositis through new myositis specific autoantibodies, histopathological developments, and classification criteria.

Keywords: Idiopathic inflammatory myositis, subgroups, myositis-specific autoantibodies, classification criteria.

Giriş

İdiyopatik inflamatuvar miyozitler (İİM) nadir, heterojen bir grup hastalıktır. Kas inflamasyonu temel bulguları olmakla birlikte cilt ve eklem tutulumu, gastrointestinal sistem, akciğer ve kardiyak tutulum gibi bulgular gösterebilirler (1). İİM'lerin alt tipleri genellikle sınıflandırma kriterleri temel alınarak yapılmaktadır. İİM'ler için çok sayıda sınıflandırma kriteri geliştirilmiştir. Nadir görülen bozukluklar olduğu için İİM'ler için sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesinde bazı zorluklar vardır. Bazı kriterler temel olarak klinik bulgulara diğerleri ise histopatolojiye odaklıdır. Son yıllarda yeni miyozit spesifik antikoların keşfi, farklı miyozit alt tiplerinin tanımlanmasına neden olmuştur.

Sınıflandırma kriterleri, hastalık mekanizmalarını anlamamızı ve yeni tedaviler geliştirmemizi sağlamak, diğer miyopatik hastalardan İİM'li hastaları tanımlamak ve ayırmak, hafif kas güçsüzlüğü olan, ekstremsküler bulguları daha ön planda bulunan amiyopatik

dermatomyozit (ADM) ve antisentetaz sendromu (ASS) hastalarını da kapsayabilmek için gereklidir (2). Bu literatür gözden geçirme yazımızda, İİM alt tipleri ve özelliklerinin tartışılması planlanmıştır.

Sınıflandırma Kriterlerinin Tarihsel Gelişimi:

İİM'ler için ilk tanımlanan modern kriter seti Medgers kriterleridir (3). Ardından 1975 yılında uzun süre kullanılan Bohan ve Peter kriterleri yayınlanmıştır (4,5). Bohan ve Peter kriterleri, sınıflandırma kriterlerinin yanı sıra tanı kriteri olarak öne sürülmüş ve tek bir enstitüden uzman görüşü ve bu merkezin verileri temelinde geliştirilmiştir. Bu kriter setinin özelliği diğer miyopatilerin dışlanması gerekliliğidir. Hastalarda miyopati bulgusu olması şarttır. Polimiyozit (PM), dermatomyozit (DM), çakışma sendromu, kanser ilişkili miyozit alt tipleri mevcutken, inklüzyon cisimcikli miyozit (İCM) alt tipi yoktur. Serolojik özellikler ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gibi musküler tutulum dışı bulgular kriterlerde yer almamaktadır. Yaklaşık 20 yıl sonra Tanimato ve arkadaşları 1995 yılında PM ve DM için yeni kriterler geliştirmişlerdir (6). Bohan ve Peter kriterlerine ilave olarak miyalji, noneroziv artrit, ateş gibi klinik bulgular ile serolojik olarak Anti-Jo1 antikör pozitifliği eklenmiştir. Targoff ve arkadaşları 1997 yılında Anti-SRP ve Anti-Mi2 antikörler ile kas manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de

Yazışma Adresi: Gerçek Can
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı
E-mail: gercekcantuna@gmail.com

inflamasyon görülmesini kendi yayınladıkları kriterlerine dahil etmişlerdir (7). 2004 yılında Avrupa Nöromusküler Merkezi (ENMC, *European Neuromuscular Centre*) histopatolojiye odaklı olan yeni sınıflama kriterlerini yayınlamışlardır (8). Bu sınıflandırmada immün aracılı nekrotizan miyopati (İNMN, *immune mediated necrotizing myopathy*) ve nonspesifik miyozit alt tipleri tanımlanmıştır. Troyanov ve arkadaşları 2005 yılında klinikoserolojik overlap miyozit tanımını ortaya atmışlardır, aynı zamanda otoantikör profilini genişletmişler ve kanser ilişkili miyozit kavramını gündeme getirmişlerdir (9). Son olarak 2017 yılında yayınlanan EULAR-ACR kriterleri daha geniş spektrumlu inflamatuvar miyopati hastaları ve alt gruplarını yakalayarak ve daha iyi tanımlanmış ve kolay erişilebilir klinik ve laboratuvar kriterleri içererek daha önce kullanılan sınıflandırma sistemlerinin eksikliklerini ele almaktadır (10). Kriterler, 976 idiopatik inflamatuvar miyopati hastası (%74 yetişkin, %26 çocuk) ve taklit eden 624 idiopatik olmayan inflamatuvar miyopati hastası (%82 yetişkin; %18 çocuk) verileriyle elde edilmiştir. Kas biyopsisi yapıp yapılmamasına bağlı olarak iki farklı skorlama sistemi içermektedir. Bir skor ve buna karşılık gelen hastalık olasılığına göre "kesin" ve "olası" şeklinde sınıflandırma ve bir alt gruplandırma ağacı içermektedir. Çocuk hastalar: juvenil dermatomyozit (JDM), JDM dışı juvenil miyozitler, yetişkin hastalar: PM, DM, ADM, İCM olarak gruplandırılmaktadır. Skorlamayı kolaylaştırmak için web tabanlı bir hesaplayıcı da mevcuttur.

EULAR – ACR sınıflandırma kriterlerinin bazı kısıtlılıkları vardır. Bu proje 2004 yılında başladığında İNMN yeni tanımlandığı için, İNMN'nin klinik özelliklerine sahip olan çok az hasta kohorta dahil edilmiştir. Bu nedenle, polimiyozit alt grubu muhtemelen İNMN'li hastaları da içermektedir. Ayrıca bazı hastalar İM'lere benzer inflamatuvar infiltratlara sahip musküler distrofileri olduğunda, İM'ye sahip olarak yanlış sınıflandırılmış olabilirler. Çalışma kohortundaki hastaların %38'inden daha azında mevcut olan MRG bulguları gibi değişkenler ve ticari olarak mevcut olmayan miyozit spesifik antikörler (MSA) (örneğin, İNMN ile ilişkili antiHMGCR antikörleri) kriterlere dahil edilmemiştir.

Tüm sınıflandırma kriterleri gözönüne alındığında İM'ler aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir:

- ✓ Dermatomyozit
- ✓ İmmün aracılı nekrotizan miyopati
- ✓ Overlap miyozit (antisentetaz sendromunu içeren)
- ✓ Sporodik inklüzyon cisimcikli miyozit
- ✓ Amiyopatik dermatomyozit
- ✓ Polimiyozit
- ✓ Kanser ilişkili miyozit

Miyozit Spesifik Otoantikörler:

DM'te, tipik fenotipik bulguları olan hastalarda DM spesifik otoantikör sıklığı %70 olarak bildirilmiştir (11). Anti-Mi2 antikoru deri döküntüsü ile ilişkili ilk bildirilen MSA'dır. Anti-Mi2 antikör proksimal kas tutulumu ve ciddi cilt tutulumu olan klasik DM ile ilişkilidir. Dermatomyozitte anti-Mi2 pozitif hastalarda güneşe maruz kalan bölgelerde sıklıkla klasik deri döküntüleri görülür (12).

Bazı MSA'lar dermatomyozitte farklı klinik deri bulguları ile ilişkilidir. Nükleer matris protein (*nuclear matrix protein 2*, NXP2=MORC3) antikoru, klasik DM'ten farklı olarak proksimal ve distal kas güçsüzlüğü, SC dokuda ödem, disfaji, kalsinozis gelişimi, daha hafif deri lezyonları ve Gottron işaretinin sıklığında azalma ile koreledir (13). Anti-transkripsiyon intermedier faktör 1γ (*anti-transcription intermediary factor 1γ*, TIF1γ=TRIM33) antikörleri olan hastalar sıklıkla daha geniş cilt tutulumuna sahiptir. Bu antikörün varlığı, palmar hiperkeratotik papüller psöriyazis benzeri lezyonlar, hipopigmente ve telanjiektatik alanlar ve kalsinoziste azalma ile ilişkilidir. Ek olarak, anti-TIF1γ antikörlerinin varlığı kanser ile de ilişkilidir (14). Kas tutulumundan çok cilt etkilenmesi ile ilişkili önemli 2 antikör: Anti-küçük ubiquitin benzeri modifiye aktive edici enzim (*Anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme*, SAE) antikörleri (15), Melanom farklılaşma ilişkili gen 5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*, MDA5) antikörleridir (16).

Anti-SAE antikörleri amiyopatik dermatomyozitin başlangıç sunumu ile ilişkilidir. Bazen oldukça ciddi döküntüler, ciddi disfaji ile birlikte İM'ye progresyon olabilir. Anti-MDA5 antikörleri pozitif olan hastalarda sıklıkla interfalangeal eklem üzerinde ülserasyonlar, interfalangeal eklem kıvrımları üzerinde palmar eritematöz maküller ve papüller, palmar yüzde ve parmak ucunda benekli eritem görülür (17, 18). MDA5 antikör pozitif olan hastalar da hipomiyopatik ya da amiyopatikdir. Diğer DM otoantikörlerinden farklı olarak MDA5 antikoru bazen progresif seyir ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile de ilişki göstermektedir (16, 18, 19). Bir çalışmada, anti-MDA5-pozitif Japon hastaların %93'ünde İAH ve %77'sinde ADM saptanmıştır (20). Genel olarak, hızlı ilerleyen İAH'na bağlı ADM hastalarının mortalitesi dermatomyozit + İAH olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir, bu da İM alt grubunun erken tanınması gerekliliğini vurgulamaktadır. Tüm miyozitli hastalar İAH şüphesinde SFT, DLCO, HRCT ile taranmalı ve izlenmelidir. Miyozit spesifik otoantikörler ve klinik ilişkileri aşağıda tablo 1'de verilmiştir (21).

Tablo-1: Miyozit spesifik antikorlar ve klinik ilişkileri.

Otoantikor	Akciğer tutulumu	Cilt tutulumu	Kas tutulumu	Malignite ilişkisi	Diğer
Anti-ARS	İAH (başlangıç ya da hastalık seyirinde)	DM için tipik döküntü	Genel olarak yaygın ancak prevalans, spesifik anti-ARS otoantikora göre değişken	Bilinmiyor	Raynaud, artrit, mekanik el, ateş
Anti-MDA5	İAH sık, progresif seyir ve mortalite artışı	Klasik DM döküntüsü, Cilt ülserleri (İAH olanlarda daha fazla)	Hafif şiddette ya da yok	Bilinmiyor	
Anti-SAE	Bilinmiyor	Klasik DM döküntüsü	Tipik olarak başlangıçta yok.	Değişken veriler	
Anti-Mi2	Bilinmiyor	Klasik DM döküntüsü	Hafif şiddette tutulum	Değişken veriler	
Anti-NXP2	Bilinmiyor	Klasik DM döküntüsü	Ciddi kas tutulumu	Var	
Anti-TIF1γ	Bilinmiyor	Genellikle klasik DM döküntüsü Ciddi fotosensitif cilt tutulumu	Kas tutulumu hafif, amyoaitk vakalar tanımlanmış	40 yaş üstü erişkinlerde güçlü ilişki	Kalsinozis
Anti-SRP	İAH olabilir	Atipik döküntü	Kas tutulumu ciddi, çok yüksek CK düzeyleri	Bilinmiyor	
Anti-HMGCR	Bilinmiyor	Atipik döküntü	Kas tutulumu ciddi, çok yüksek CK düzeyleri	Var	Statin kullanımı
Anti-cN1A	Bilinmiyor	Bilinmiyor	İCM pateminde güçsüzlük ve min yüksek CK	Bilinmiyor	SLE, Sjögren gibi diğer hastalık birliktelikleri

1. Dermatomiyozit

Dermatomiyozit haftalar-aylar içinde gelişen kas güçsüzlüğü, tipik cilt bulgularıyla karakterizedir. Kas enzimlerinde yükseklik, EMG'de miyopatik patern-miyopatik motor ünite potansiyelleri ve fibrilasyon, spontan keskin dalgalar gözlemlenir (22).

Cilt bulguları: Kaşını sık görülen semptomlardandır (23). Heliotrop raş-gottron işareti ve papülü, V-şal döküntü, SC kalsifikasyon tipik bulgulardır. Poikiloderma, hipo-hiper pigmentasyon, telanjiektaziler ve epidermis atrofisiyle karakterize bir cilt bulgusudur (24). Deri biopsisinde interface dermatit bulguları, membran atak kompleks (*membrane attack complex* = MAC) depozisyonu karakteristiktir. Interface dermatit kutanöz lupus, liken planus gibi diğer deri patolojilerinde de görülebilir. Deri biyopsisi dermatomiyozit teşhisini doğrulamak, psöriyazis, egzama ve multisentrik retikülohistiyositoz gibi hastalıkları dışlamak için gereklidir (25).

Kas biyopsisi bulguları: Kas biopsisinde perifasiküler atrofi oldukça spesifiktir (>%90)(26). Perifasiküler atrofi yokluğunda kas biopsisi sensitivitesi %25-50'dir (27). Hücrel infiltrasyon predominant olarak: Plazmasitoid dendritik hücre, CD4+ T hücre, B hücresi, makrofajlar, perimisyumda ve orta çaplı damarların etrafında infiltrasyon bulunur(28). Biopsilerin %16'sından fazlasında infiltrasyon olmaksızın İNMN'den ayırlamayacak şekilde belirgin nekroz olabilir (27).

2. Amiyopatik Dermatomiyozit, Hipomiyopatik Dermatomiyozit

Son on yılda, yeni dermatomiyozit alt tipleri giderek daha fazla tanınmaktadır. Bazı hastalarda cilt bulguları hafifken, bazı hastalarda kas tutulum bulguları (EMG, Kas MRG, CK seviyesi, kas biyopsisi olağan) görülmeyebilir. Altı ay veya daha uzun süredir proksimal kas güçsüzlüğü ile ilgili bir klinik kanıt ve kas enzimlerinde artış olmaması, laboratuvar, görüntüleme testlerinde normal kas fonksiyonu, klasik dermatomiyozitte sıklıkla görülen deri bulguları ile karakterizedir (29). Cilt tutulumunun biyopsi ile onaylanması gereklidir.

ADM'te MDA5 antikor pozitifliği saptanabilir. MDA5 antikorlu progresif seyir ve interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili olabilir (16, 17). Hızlı ilerleyen İAH ve ADM hastalarının mortalitesi yüksektir ve bu nedenle hastalığın erken tanı ve tedavisi önemlidir.

3. İmmün Aracılı Nekrotizan Miyopati

Proksimal kas güçsüzlüğü, oldukça yüksek kas enzim konsantrasyonları, miyopatik EMG bulguları ön plandadır (30, 31). Ekstramusküler bulgular nadir görülür ve genellikle hafiftir (32). Hastaların üçte ikisinde, sinyal tanıma partikülü (SRP) ya da 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim-A redüktaz (HMGCR) otoantikoru pozitifdir. İmmün aracılı nekrotizan miyopatide miyofibril nekrozunun altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır; ancak, bazı ipuçları vardır. Örneğin, nekrotik olmayan fibrillerin yüzeyinde MAK depozisyonu görülmesi nedeniyle,

anti-SRP ve anti-HMGCR otoantikörlerinin doğrudan patojenik rolü olduğu öne sürülmüştür (33, 34). Kas biyopsisinde minimal lenfositik infiltratlarla nekroz veya rejenerasyon, perifasiküler atrofi olmaması önemlidir. Bununla birlikte, anti-SRP ve anti-HMGCR için pozitif olan hastaların yaklaşık %20'si, kas biyopsilerinde lenfositik infiltratlara sahiptir, ancak nekrotizan doku içeren diğer patolojilere ait biyopsilerden ayırt edilemez (33). Bu sınıflandırmaya göre, otoantikör pozitif immün aracılı nekrotizan miyopatisi olan hastaları sınıflandırmak için spesifik biyopsi özelliklerine gerek yoktur, otoantikör-negatif immün aracılı nekrotizan miyopatisi olan bir hastayı sınıflandırmak için biyopsi gereklidir (35).

Anti-SRP ve anti-HMGCR miyopatilerinin, kas biyopsi bulguları, yüksek CK düzeyleri ve minimal ektramusküler bulguların gözlenmesi gibi birçok bulgusu birbirine benzer. Her iki miyopati genç hastalarda daha agresif ve dirençli olma eğilimindedir. Ancak farklılıklar da içerirler:

1. Anti-HMGCR miyopatisi statin maruziyeti ile ilişkilidir.
2. Anti-SRP miyopatisi ise daha ciddi kas güçsüzlüğü yapma eğilimindedir.
3. Anti-SRP miyopatisinde kas biyopsisinde nekrotik fibril sayısı daha fazladır
4. İnterstiyel akciğer hastalığı her ikisinde de az olmakla birlikte anti-SRP miyopatisinde bir miktar daha sıktır.
5. Anti-HMGCR miyopatisi ve otoantikör negatif İMNM malignite risk artışı ile ilişkiliyken anti-SRP miyopatisi maligniteyle ilişkili değildir.
6. Anti-HMGCR miyopatisi nadiren kardiyak tutulum yapabilir. Bazı kesitsel çalışmalarda anti-SRP miyopatisi hastalarda kardiyak tutulumun yüksek sıklığı bildirilmiştir ancak kohort çalışmaları ile bu durum desteklenmemiştir (24).

İMNM'li hastalarda kardiyak tutulum şüphesinde EKG ve EKO yapılmalıdır. Gadolinium MRI seçilmiş hastalarda, miyokard inflamasyonunu gösterebilir. Endomiyokardial bx ile tanı doğrulanabilir (36).

4. İnküzyon Cisimcikli Miyozit

1995 yılında Griggs (37) tarafından belirlenen kriterlere göre, inküzyon cisim miyozitin tanısı için rimmed vakuollerin ve diğer histopatolojik özelliklerin varlığı gerekmektedir. Ancak İCM sınıflandırması için bu kriterlerin sensitivitesi düşüktür. Klinik olarak karakteristik İCM fenotipini gösteren hastalarda, rimmed vakuoller olmaksızın nekrotik olmayan kas liflerinde CD8+ T hücreleri tarafından endomiyozit infiltrasyonu olduğu bildirilmiştir (38). Geçtiğimiz 5 yıl boyunca yapılan çalışmalar, hastalığın seyrinde ya da tedaviye yanıtta, tüm histopatolojik kriterleri karşılayan hastalar ile, klinik kriterleri karşılayıp histopatolojik kriterleri tam karşılamayan hastalar arasında fark olmadığını göstermiştir (39). Kas güçsüzlüğü, genellikle olan CK

yüksekliği, miyopatik EMG bulguları da miyozitlerle benzer yönleridir. Ancak farklı yönleri vardır:

1. Erkeklerde kadınlardan 2 kat fazla
2. Sıklıkla 50 yaşından sonra görülür.
3. Yıllar içerisinde yavaş progresyon gösterir.
4. Kas güçsüzlüğü asimetrik paternindedir.
5. Genellikle distal güçsüzlük: parmak ve el bileği fleksörleri, ayak bileği dorsifleksörlerinde, diz ekstensörlerinde güçsüzlük, kol abdükörleri ve kalça fleksörleri de etkilenebilir, ancak distal kasta daha güçlüdürler.
6. İlerleyici disfaji olabilir.
7. Sporadik inküzyon cisimcikli miyoziti herhangi bir miyozite özgü otoantikör ile ilişkili değildir. Hastaların %30-60'ında sitozolik 5'-nükleotidazı 1A (NT5C1a) 'ya karşı otoantikörler bulunmaktadır. Ancak bu spesifik değildir.
8. İCM'te immünoüpresyonunun faydalı olacağına dair açık kanıt yoktur.
9. Uyluğun ön kompartimanının ciddi tutulumunu gösteren karakteristik MRG paternine sahiptir (24). Sporadik İCM'in belirleyici histopatolojik özelliği rimmed vakuol en iyi, Gomori-trichrome boyama ile saptanabilir (40). Bazı herediter miyopatisi hastalarda da rimmed vakuol görülebilir. Rimmed vakuolün olmadığı diğer inflamatuvar miyopatilerden ayırım için önemli olabilir (28). Sporadik İCM'de rimmed vakuollerin nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Vakuoller içinde nükleer membran proteinlerinin saptanmış olması, vakuollerin dejenere olmuş myonükleus kalıntıları olabileceği, protein katlanması ve otofajik fonksiyon bozukluğu sonucu gelişebileceği öne sürülmektedir (41, 42).

5. Çakışma Miyoziti

İnflamatuvar miyopati ile birlikte skleroderma, sistemik lupus eritematoz gibi bir bağ doku hastalığının varlığı şeklinde tanımlanır. Overlap miyozitin en sık temsil edilen şekli, antisentetaz sendromudur (43). Skleroderma inflamatuvar miyopatilerle en çok ilişkili olan bağ doku hastalığıdır. Sklerodermalı hastalarda, Anti-pm-Scl veya anti-Ku otoantikörleri, anti-U1 RNP inflamatuvar miyopatiler ile ilişkilidir (44, 45).

5.1. Anti-sentetaz sendromu

Tipik olarak bazı klinik özelliklerin bir veya daha fazlasıyla aminoasit tRNA sentetazlarını hedefleyen otoantikörlerden birinin pozitifliği mevcuttur. Bu sendromda Histidil tRNA sentetaz (anti-Jo1), Tirionil tRNA sentetaz (anti-PL7), Alanil tRNA sentetaz (anti-PL12) antikör pozitiflikleri görülebilir (43, 46). Klinik özellikler ise inflamatuvar miyopati, interstiyel akciğer hastalığı, artrit, Raynaud sendromu, ateş, hiperkeratotik radyal-parmak lezyonları ile karakterize mekanik el olarak özetlenebilir (40). Antisentetaz sendromlu hastalarda dermatomiyozite

benzer deri döküntüleri de olabilir. Antisentetaz sendromlu tüm hastalarda kas güçsüzlüğü olmayabilir. Anti-Jo1 otoantikörleri olan hastaların yaklaşık %90'ı inflamatuvar miyopatiye sahipken, Anti-PL12 otoantikörleri olan hastaların %50'sinde interstisyel akciğer hastalığı varken kas tutulumu olmayabilir. Anti-Jo1 pozitif hastalarda kas güçsüzlüğü daha ciddi iken, anti-PL7 ve anti-PL12 otoantikörlü hastalarda daha ciddi akciğer tutulumu gözlenir (46). Anti-ARS antikörleri negatif hastalarda da mekanik el olabilir. İM alt gruplarının deri bulguları açısından sıkça çakıştığının bilinmesi önemlidir.

6. Polimiyozit

Kas güçsüzlüğü, yüksek CK düzeyleri, miyopatik EMG bulguları, kas biyopsisinde CD8 T hücre infiltrasyonu, diğer miyozitlerin karakteristik bulgularının olmaması (DM, İMNM, İCM...) ile temsil edilir. Önceden polimiyozit olarak sınıflandırılan bazı hastaların karakteristik klinik bulgular, serolojik testler, kas biyopsi bulgularına dayalı olarak, raş olmayan antisentetaz sendromu, İMNM, İCM olabileceği de düşünülebilir (47,48). Gerçekte, polimiyoziti olan hastalar için bile, diğer tanıların dışlanması gerekmektedir ve bu hastalar alternatif tanıları düşündüren yeni klinik özellikler açısından yakından izlenmelidir.

7. Kanser İlişkili Miyozit

Otoimmün miyozitler güçlü bir şekilde malignite ile ilişkilidir. Başlangıçta Bohan ve Peter tarafından sınıflandırılmış olarak görülen miyozit ve kanser arasındaki bağlantı, geniş popülasyona dayalı kohort çalışmaları ve yeni bir meta-analiz ile kanıtlanmıştır (49). Literatürde global malignite oranı %3-40 arasında bildirilmektedir (50). Bir meta-analizde, DM hastalarının %24'ünde altta yatan bir neoplastik hastalık olduğu gözlenmiştir. Genel standart insidans oranları (SIR) 3.8 ila 7.7 arasında saptanırken, polimiyozit için, ilişki çok daha zayıftır (SIR 1.7 ila 2.2) (51). 2017 yılında 2 büyük DM kohort verisinde sıklık %12 bildirilmiştir. Hastaların %40'ı DM semptom başlangıcından 1 yıl içinde tanı almış, ileri yaş tek risk faktörü olarak saptanmıştır. Predominans bir malignite net olarak belirlenememiş olup; meme, akciğer, kolorektal, safra kesesi ve nadir görülen gastrik ve timüs maligniteleri genel popülasyonla karşılaştırılabilir dağılımda bulunmuştur (52). Bir çalışmada Non-Hodgkin lenfoma, akciğer, mesane kanser riskinde daha yüksek artış bildirilmiştir (53).

Miyozitin klinik seyrinin kansere yansıdığı ve miyozit ile kanser başlangıcı arasındaki kısa gecikmenin miyozitin gerçek bir paraneoplastik bozukluk olabileceği fikrini desteklediği vakaların sayısız raporu mevcuttur. Dolayısıyla, kanserle ilişkili miyozitte, malignite gelişiminin otoimmünitenin bir sonucu olarak değil, bir nedeni olarak değerlendirilebileceği gündeme gelmiştir (54). Dermatomiyoit ve daha az oranda olsa da immün aracılı nekrotizan miyopatiler, kanserle ilişkili en dökümanite miyozit formlarıdır. Son bulgular, miyozit seyrinde anti-TIF1 γ , anti-NXP2 ve anti-HMGCR otoantikörlerinin, özellikle hastalığın ilk 3 yılında kanser ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14, 55). Bu üç otoantikörün hedefleri tümör gelişimiyle ilişkili hücre yolakları içermektedir. Anti-TIF1 malignite riskinde lider antikördür, pozitif hastalarda malignite sıklığı %68-80 aralığında bildirilmekte ve HLADQA1*0301 ile ilişkisine dikkat çekilmektedir. Anti-NXP2 malignite risk artışı ile ilişkilidir, pozitif hastalarda malignite sıklığı yaklaşık %30'dur. İMNM'li Anti-HMGCR pozitif hastalarda sıklık %13-36 (HLADRB1*1101 ile ilişkili) ve seronegatif olanlarda malignite risk artışı söz konusudur. Anti-SAE-sıklığı %1-4, malignite risk artışı ile ilişkiliyken, Anti-Mi-2 antikör maligniteden koruyucu görünmektedir (21).

Bu malignite ilişkili otoantikör profiline sahip olan hastaların dikkatli taranmaları önerilmekte ve hastaların asemptomatik oldukları göz önüne alındığında özellikle pozitron emisyon tomografi (PET) yapılması vurgulanmaktadır (56).

Sonuç

İnflamatuvar miyozitler nadir görülen, kas, cilt, eklem, akciğerler gibi multiorgan tutulumu yapabilen, heterojen bir grup hastalıktır.

Farklı alt grupların klinik semptomları, histopatolojik bulguları, otoantikör profili, prognoz, tedavi yanıtları farklıdır.

Tersi olarak, bazı klinik ve histopatolojik bulgular, overlap yapabileceğinden, alt gruplar arasında ayırım güç olabilir.

Son dönemde malignite- otoantikör- patogenezi ilişkisi vurgulanmaktadır.

Malignite gelişim riski açısından özellikle DM ve İMNM hastaları, malignite ilişkili otoantikör pozitifliği olan hastalar, uygun şekilde taranmalıdır.

Kaynaklar

1. Plotz PH, Rider LG, Targoff IN, Raben N, O'Hanlon TP, Miller FW. NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med* 1995;122(9):715-24.
2. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14(5):269-78.
3. Medsger TA Jr, Dawson WN Jr, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970;48(6):715-23.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344-7.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(8):403-7.
6. Tanimoto K, Nakano K, Kano S. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995;22(4):668-74.
7. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9(6):527-35.

8. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14(5): 337-45.
9. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(4):231-49.
10. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):1955-64.
11. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016;280(1):8-23.
12. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al., Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38(1):79-83.
13. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, et al. Antinuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies and Edema, Muscle Disease, and Malignancy Risk in Dermatomyositis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(11):1771-6.
14. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2954-62.
15. Ge Y, Lu X, Shu X, Peng Q, Wang G. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep* 2017;7(1):188. doi: 10.1038/s41598-017-00240-6.
16. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res* 2014;2014: 290797.
17. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):25-34.
18. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(5):667-72.
19. Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al., RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60(7): 2193-200.
20. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011;147(4):391-8.
21. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(5):290-302.
22. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013;24(1):193-207.
23. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(3):273-6.
24. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 2018;17(9):816-28.
25. Hsiung SH, Chan EF, Elenitsas R, Kolasinski SL, Schumacher HR, Werth VP. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(2 Suppl):S11-4.
26. Suarez-Calvet, Gallardo, E., Pinal-Fernandez, I., et al., RIG-I expression in perifascicular myofibers is a reliable biomarker of dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):174.
27. Pinal-Fernandez, I., Casciola-Rosen, L. A., Christopher-Stine, L., Corse, A. M., Mammen, A. L., The Prevalence of Individual Histopathologic Features Varies according to Autoantibody Status in Muscle Biopsies from Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol* 2015;42(8):1448-54.
28. Dalakas, M.C., Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(4):779-98, vi.
29. Euwer, R.L. and R.D. Sontheimer, Amyopathic dermatomyositis: a review. *J Invest Dermatol* 1993;100(1):124S-127S.
30. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve* 2015;52(2):189-95.
31. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(10):1038-44.
32. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(5):787-94.
33. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, et al. Necrosis in anti-SRP(+) and anti-HMGCR(+)myopathies: Role of autoantibodies and complement. *Neurology* 2018;90(6): e507-17.
34. Arouche-Delaperche L, Allenbach Y, Amelin D, et al. Pathogenic role of anti-signal recognition protein and anti-3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase antibodies in necrotizing myopathies: Myofiber atrophy and impairment of muscle regeneration in necrotizing autoimmune myopathies. *Ann Neurol* 2017;81(4):538-48.
35. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(1):87-99.
36. Chen F, Peng Y, Chen M. Diagnostic Approach to cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies. *Int Heart J* 2018;59(2):256-62.
37. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38(5):705-13.
38. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61(3):316-21.
39. Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(11):1240-6.
40. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015;373(4):393-4.
41. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA. Nuclear membrane proteins are present within rimmed vacuoles in inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* 2006;34(4):406-16.
42. Guttsches AK, Brady S, Krause K, et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2017;81(2):227-239.

43. Trallero-Araguas E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(2):225-31.
44. Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeon-Aznar C, Fonollosa-Pla V, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(3):331-7.
45. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(2):95-102.
46. Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., Huapaya, J. A. et al., A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(6): 999-1007.
47. Chahin, N. and A.G. Engel, Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70(6):418-24.
48. Vilela VS, Prieto-Gonzalez S, Milisenda JC, Selva O, Callaghan A, Grau JM. Polymyositis, a very uncommon isolated disease: clinical and histological re-evaluation after long-term follow-up. *Rheumatol Int* 2015;35(5):915-20.
49. Qiang JK, Kim W B, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg* 2017;21(2):131-6.
50. Lu X, Yang H, Shu X, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(4):e94128.
51. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(3):208-15.
52. Leatham H, Schadt C, Chisolm S, et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis: Data from 2 large US dermatology cohorts. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(2):e9639.
53. Waldman MA, Callen JP. Self-resolution of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with dermatomyositis following withdrawal of mycophenolate mofetil and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(2 Suppl):S124-30.
54. Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes - A clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clin Immunol* 2018;186:67-70.
55. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi, Y. et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012;71(5):710-3.
56. Selva-O'Callaghan, A., Martinez-Gomez, X., Trallero-Araguas, E., Pinal-Fernandez, I., The diagnostic workup of cancer-associated myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(6):630-6.

Osteoporozda farmakolojik tedavi

Pharmacological treatment of osteoporosis

Yeşim Kirazlı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Öz

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanlar genellikle iyi tolere edilir ve oldukça etkindirler. Bisfosfonatlar ve RANKL inhibitörü denosumab gibi antirezorptifler en sık kullanılan osteoporoz ilaçlarıdır. Bu ajanlar postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu artırırlar ve vertebral kırık (%40-70), vertebra dışı kırık (%25-40) ve kalça kırık (%40-53) riskini azaltırlar. Şiddetli osteoporozu ve yüksek kırık riski olan hastalarda, tek başına bisfosfonatlar kırıklara karşı uzun vadeli koruma sağlayamayabilirler. Bu hastalar için, ardışık tedavi, kemik yapıcı bir ajanla (teriparatid) tedaviye başlanması ve bunu antirezorptiflerin izlemesi daha iyi bir uzun vadeli kırık engellenmesi sağlayabilir ve osteoporoz tedavisinin geleceği için altın standart olmalıdır. Bir hasta için ilaç seçimi tamamen hastayı tedavi edecek klinisyene bağlıdır ve hastanın genel sağlık durumu, tedaviye uyumu, tedavi ajanı tercihi, tedavi ajanlarının risk/ yararları düşünülerek ve ülkelerin sağlık sistemi ve özel koşulları göz önünde bulundurularak, osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzlarının önerileri doğrultusunda karar verilir.

Anahtar Sözcükler: Antirezorptif ilaçlar, anabolik ajanlar, osteoporoz.

Abstract

The drugs that are used in the treatment of osteoporosis are usually well tolerated and highly effective. Antiresorptive drugs, such as the bisphosphonates and the RANKL inhibitor denosumab, are currently the most widely used osteoporosis medications. These drugs increase bone mineral density (BMD) and reduce the risk of vertebral (by 40-70%), nonvertebral (by 25-40%) and hip fractures (by 40-53%) in postmenopausal women with osteoporosis. For patients with severe osteoporosis and high fracture risk, bisphosphonates alone are unlikely to be able to provide long-term protection against fracture and restore BMD. For those patients, sequential treatment, starting with a bone-building drug (e.g. teriparatide), followed by an antiresorptive, will likely provide better long-term fracture prevention and should be the golden standard of future osteoporosis treatment. The choice of medical treatment depends totally on the clinician who treats the patient and the decision is made according to the patient's preferences, adherence to treatment, the health system of the country and the guidelines.

Keywords: Antiresorptive drugs, Anabolic agents, Osteoporosis.

Giriş

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanlar genellikle iyi tolere edilir ve kırıkları engelleme konusunda oldukça etkindirler. Bu bölümde osteoporoz tedavisi konusundaki gündemdeki stratejilerden bahsedilirken, konuyla ilgili güncel tanı ve tedavi kılavuzlarından da söz edilecektir.

Postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve/veya tedavisi için onay almış ajanlar alfabetik sıraya göre şunları içermektedir: bisfosfonatlar (alendronat, ibandronat, rizedronat, zoledronik asid), denosumab, kalsitonin, parathormon [PTH (1-34), teriparatid], raloksifen ve stronsiyum ranelattir (1) (Tablo-1).

Tümünün kemik mineral yoğunluğunu değişik derecelerde arttırdığı ve vertebra kırık riskini azalttıkları gösterilmiştir. Bazı ajanların ayrıca vertebra dışı kırık riskini, bazı durumlarda da kalça kırık riskini azalttıkları saptanmıştır². Genel olarak, farmakoterapi kırık riskini %30-70 arasında azaltır. Vertebra dışı kırıklar üzerindeki etki daha düşüktür ve kırık bölgesine göre değişir. *Antirezorptif ajanlar* kırık riskini başlangıçta kemik rezorpsiyonunu ve kemik porozitesini hızla azaltarak ve bunu takiben kemik mineral yoğunluğu (KMY) nu arttırarak azaltırlar. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanların çoğunluğu antirezorptif ajanlardır. *Anabolik ajanlar* ise KMY'yi progresif olarak arttırarak, kemik trabeküllerinin sayısını ve kemik büyüklüğünü arttırarak işlev görürler. Parathormon (PTH) osteoporoz tedavisi için ülkemizde onay almış olan tek anabolik ajandır. Diyetle ve destek tedavi yoluyla alınan kalsiyum ve D vitamini osteoporoz

Yazışma Adresi: Yeşim Kirazlı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
E-mail: yesim.kirazli@gmail.com

tedavisinde tek başına kullanılması yeterli olmamakla birlikte, sağlıklı kemik fizyolojisi açısından diğer ajanlarla birlikte kullanılmaları mutlaka gerekmektedir.

Tablo-1. Osteoporozda tedavi seçenekleri.

Osteoporozda Tedavi Seçenekleri

Antirezortif ajanlar	Anabolik ajanlar
<ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonatlar <ul style="list-style-type: none"> - Alendronate - İbandronate - Zoledronate - Risedronate • Strontium ranelate • Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM) <ul style="list-style-type: none"> Raloksifene • Denosumab 	<ul style="list-style-type: none"> • ParaThyroid Hormon rhPTH(1-34)=Teriparatid

Tablo-2. Farmakolojik ajanların kırıklar üzerindeki etkileri (2).

	Vertebra kırığı	Non-vertebral kırık	Kalça kırığı
Alendronat	+	+	+
Rizedronat	+	+	+
İbandronat	+	Bazı hasta grubu	Kanıt yok
Zoledronik asid	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Raloksifen	+	Kanıt yok	Kanıt yok
Stronsiyum	+	+	Bazı hasta grubu
Teriparatid	+	+	Kanıt yok

Bisfosfonatlar

Alendronat

Kemik kaybının engellenmesinde, postmenopozal osteoporoz tedavisinde, osteoporozlu erkeklerde kemik kütlesinin artırılmasında ve glukokortikoid osteoporozu tedavisinde FDA onayı almıştır. 10 mg günlük doz ve 70 mg haftalık dozu bulunmaktadır. 70 mg haftalık tabletin 2,800 IU veya 5,600 IU Vitamin D3 ile kombinasyonu da onay almıştır. Yurt dışında ayrıca 5 mg günlük ve 35 mg haftalık dozu bulunmaktadır (3).

Rizedronat

Kemik kaybının engellenmesinde, postmenopozal osteoporoz tedavisinde, osteoporozlu erkeklerde kemik kütlesini arttırmak için tedavide ve glukokortikoid osteoporozu önlem ve tedavisinde FDA onayı almıştır. 5 mg ve 35 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Osteoporozun hem önlenmesi hem de tedavisinde önerilen doz günde 5 mg veya haftada bir kez 35 mg veya ayda üst üste iki gün 75 mg olarak kullanılmasıdır. Yurt dışında ayrıca 150 mg'lık tableti bulunmaktadır (3).

İbandronat

Osteoporoz hem önlenmesi hem de tedavisinde önerilen doz günde 2.5 mg tablet veya ayda bir kez (her ayın aynı tarihinde) 150 mg tablet alınmasıdır. Eğer ayda bir kez alınan doz unutulursa ve bir sonraki ilacın alınma süresine yedi günden fazla varsa, hasta ilacı alması gerektiğini hatırladığı gün bunu izleyen sabah ilacını alır. İlacını daha sonra orijinal planda belirlenmiş günde ayda bir kez olarak almaya devam eder. Hasta aynı hafta içinde iki adet 150 mg tablet almamalıdır. Eğer ayda bir kez alınan doz unutulursa ve bir sonraki ilacın alınma süresine 1- 7 gün varsa, daha önceden planlanmış olan güne kadar bekler ve o zaman ilacını alır. Her üç ayda bir 3 mg IV formu da osteoporoz tedavisine için onay almıştır. İbandronat 3 ml'de 3 mg olacak şekilde hazır bir şırınga şeklindedir ve IV enjeksiyon 15-30 saniye içinde yapılır (3).

Oral bisfosfonatlar uzun süreli açlık sonrası (genellikle tüm gece aç kaldıktan sonra) boş mideye, ilk yiyecek, içecek veya oral ilaçlardan en az yarım saat önce (alendronat ve rizedronat için yarım saat, ibandronat için bir saat) suyla alınmalıdır. Herhangi bir yiyecek, su dışı içecek, bazı oral ilaçlarla birlikte alınması veya yemekten sonraki iki saat içinde alınması absorpsiyonu belirgin derecede etkiler. Özefagus iritasyonunu engellemek için mutlaka bir bardak suyla alınmalı ve hasta kahvaltı edinceye kadar oturur pozisyonda veya ayakta dik olarak durmalıdır.

Zoledronik asit

Zoledronik asit postmenopozal osteoporozlu kişilerde vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarının engellenmesinde etkinliğinin gösterilmiş olması nedeniyle postmenopozal osteoporoz tedavisinde onay almıştır. Ayrıca FDA iki yılda bir yapılacak uygulamaya postmenopozal osteoporoz önlenmesi için onay vermiştir. En az 12 ay süreyle glukokortikoid tedavisi alması beklenen kadın ve erkeklerde osteoporozun tedavisi ve önlenmesi için de onaylanmıştır. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek klinik kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır (3).

Yılda bir kez, 5 mg (100 ml solüsyon içinde) dozda, intravenöz olarak en az 15 dakikada verilecek şekilde uygulanır. Yılda tek doz uygulama hasta uyumunu arttıracığı ve etkinliği pekiştireceği için önemli bir avantaj sayılabilir.

Bisfosfonat (BP) Tedavisi ile Görülen Yan Etkiler

Yan etkiler tüm oral BP'ler için benzerdir. Yan etkiler genellikle hafiftir ve primer olarak üst gastrointestinal sistemi etkiler. Oral BP'lerle ilgili güvenlik konusu en çok üst gastrointestinal sistem (ÜGS) mukozası ile ilgilidir. Büyük çaplı klinik çalışmalarda BP'ler ve plasebo arasında tolerabilite açısından belirgin farklılık gözlenmemiştir. Ancak klinik pratikte midede yanma,

substernal rahatsızlık hissi ve yutma zorluğu gibi üst gastrointestinal semptomlar gözlenebilir.

Özefagus erozyonu, gastrik ülser veya kanama gibi çok nadir olgular bildirilmiştir. Ancak aminobisfosfonatların çok nadir de olsa özefajit oluşturabileceği ve bu problemin tedavinin herhangi bir aşamasında (sadece başlangıçta değil) görülebileceği unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarla oral ajan kullanımı ve özefagus kanseri arası ilişki gündeme getirilmiştir. Ancak FDA bu konuda kesin bir ilişkinin olmadığını belirtmiştir.

İntravenöz BP uygulamalarında infüzyondan sonraki 1-3 gün içinde ateş, miyalji, grip benzeri, artralji, baş ağrısı gibi akut faz reaksiyonu görülür. Bu yan etkiler 1-3 gün içinde kaybolur. En fazla ilk enjeksiyondan sonra görülüp, takip eden enjeksiyonlardan sonra görülme oranı daha da azalır. Parasetamol veya ibuprofen uygulaması semptomları gidermede başarılıdır. Hızlı IV uygulama yaşlı kişilerde, dehidratasyonu olanlarda, diüretik veya potansiyel nefrotoksik ajan kullananlarda renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir.

Zoledronik asitle yapılan postmenopozal osteoporoz çalışmasında atrial fibrilasyon plasebo grubundan daha yüksek oranda gözlenmiştir. Ancak diğer zoledronik asitle yapılmış osteoporoz çalışmalarında ve onkoloji grubunda böyle bir yan etki görülmemiştir. Daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda izlem uygun olabilir (4).

Antirezortif tedaviler ile çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları ilişkisi gündeme getirilmiştir (5).

Çene osteonekrozu diş çekimi, dental implant uygulaması sonrasında, çok nadiren de kendiliğinden oluşan mandibula veya maksillada yer alan ve haftalarca (>8 hafta) devam eden açık bir yaradır. Bu hastaların çoğunluğu bisfosfonat tedavisi alan onkoloji hastalarıdır (olguların %94'ü). İlk olarak yüksek doz BP tedavi alan ileri kanser hastalarında raporlanmıştır. Osteoporoz dozunda BP alan osteoporotik popülasyonda çene osteonekrozu gelişimi riski 1/10.000 – 1/100.000 hastayılında kadar düşük oranlardadır. Çeşitli ülkelerde diş hekimleri dernekleri ve ASBMR konuyla ilgili kılavuzlar yayınlamıştır. Bu önerilerin çoğunluğu risk/yarar oranı hesaplamasına, uygun dental hijyenin sağlanmasına dayanmaktadır; bilim ve kanıtlardan ziyade görüşlere yer verilmektedir. Risk faktörleri dental patolojik durumlar, invaziv işlemler ve kötü ağız içi hijyenidir. Antirezortiflerle tedavi düşünülen hastalarda oral muayene yapılır, eğer belirgin dental sorunlar varsa bu sorunlar düzelinceye kadar antirezortif tedavi ertelenir. Zaten osteoporoz için tedavi almakta olan hastalarda tedavinin bırakılmasının veya ara verilmesinin çene osteonekrozu riskini azaltıp azaltmayacağına yönelik kanıt yoktur. Tedavi almakta olan hastalarda ise diş cerrahisi yapılmadan üç ay önce geçici olarak BP'ler bırakılması ve oral doku iyileştikten sonra tekrar

başlanması uzman önerileri arasında sayılıp, kanıt olmadığı belirtilmelidir (6).

Atipik femur kırıkları subtrokanterik veya diyafizyal bölgelerde gelişir. Çok nadir de rastlansa, uzun süreli BP tedavisi alanlarda daha sık görülür (7). Bu kırıklar transvers veya oblik olarak gerçekleşir. Bu hastaların %70 kadarında prodromal uyluk veya kasık ağrısı olur. Bisfosfonat tedavisi altında olup, uyluk/kasık ağrısı gelişenlerde uygun görüntüleme yöntemleri tamamlanincaya kadar tedavi durdurulmalıdır. Radyografik olarak lateral periostal stres reaksiyonu, kortikal kalınlaşma görülür. Klinik bulguların varlığında, direkt radyografide patoloji saptanmazsa kemik sintigrafisi ve MR görüntüleme gibi tetkiklere başvurulur.

Kontrendikasyonlar

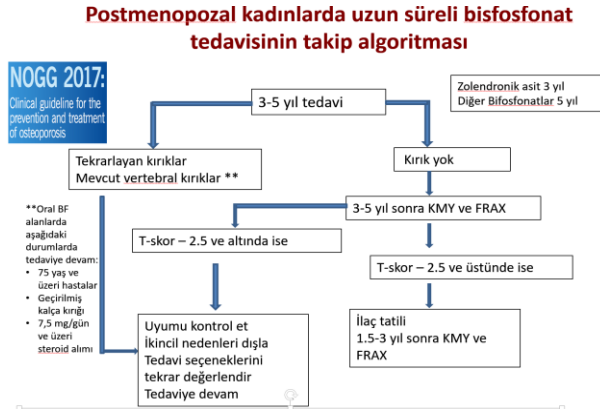
Hipokalsemi durumunda kullanılmamalıdır. Tüm BP'ler ilaç hipersensitivitesi olanlarda, hipokalsemik hastalarda ve ağır böbrek yetersizliğinde (ibandronat ve rizedronat için GFR<30 mL/dk; alendronat ve zoledronik asit için GFR<35 mL/dk) kullanılmamalıdır. Bunun dışında doz ayarlaması gerekmez. Herhangi bir BP tedavisine başlamadan önce hipokalsemi ve diğer mineral metabolizma bozuklukları düzeltilmelidir. Hafif-orta dereceli renal yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi 35-60 mL/dakika) doz ayarlaması gerekmemektedir. Oral ajanların kullanımına aktif özefagus hastalığı durumunda çok dikkat edilmelidir. Diğer kontrendikasyonlar oral kullanım kurallarına uyamama, 30-60 dk dik duramama, ilaç transferini geciktirebilecek özefagus sorunları (akalazia, dismotilite, striktür), Gİ malsabsorpsiyon olasılığıdır (gastrik bypass, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı vs.).

Bisfosfonatlarla Tedavi Süresi ve İlaç Tatili

BP'ler değişik süreler boyunca kemikte kalırlar; yararlı etkiler tedavi bitiminden sonra bir süre devam eder. Bu nedenle bir süre tedaviden sonra tedaviye ara verilmesinin mümkün olabileceği düşünülmüş, diğer bir deyişle ilaç tatili kavramı gelişmiştir. Tedavinin bırakılmasıyla kemik biyokimyasal belirleyicilerinde yeniden yükselme ile beraber BMD düşüşü kırık riskinde de olası bir yükselmeyi düşündürmektedir. Tedavinin bırakılmasıyla alendronat için 2-3 yıl sonra, ibandronat ve rizedronat için 1-2 yıl sonra KMY azalır ve kemik döngüsü artar. Zoledronik asid durumunda ise, üç yıllık tedaviden sonra tedavinin bırakılması durumunda, tedavinin bırakılmasından sonraki bir üç yıl daha KMYde çok az miktarda azalmayla ilişkilidir. Birçok otör üç yıllık IV ve beş yıllık oral BP tedavisinden sonra hastaların gözden geçirilmesini önerirler. 3-5 yıllık BP tedavisinden sonra tedaviye devam etme genellikle aşağıdaki durumlarda önerilir (4).

75 yaş ve üstü, önceki kalça veya vertebra kırığı öyküsü, tedavi süresince düşük travmalı kırık oluşumu

Tablo-3. Uzun süreli bp tedavisinin takip algoritması (4).



Kırık açısından yüksek riskli hastalar ilaç tatili verilmeksizin osteoporoz tedavisine devam etmelidir.

İlaç tatilinin optimal süresi tanımlanmamıştır. DXA ile ölçüm ilaç tatili başında, 12-18. ayda ve 24-36. ayda yapılmalıdır. İki yılda kalça BMD'de >%3 kayıp, kırık riski ile korelidir. Kemik rezorpsiyon belirleyicilerinde >%30 artış tatili kesmek için erken belirleyici kabul edilir. FRAX aracının kullanılması ilaç tatilinin süresine karar vermede yardımcı olabilir.

Denosumab

Osteoklast gelişimi ve aktivitesinin önemli bir düzenleyicisi olan Nükleer faktör Kappa B Ligand'ın (RANKL) Reseptör Aktivatörüne karşı insan monoklonal antikorudur. RANKL-RANK etkileşimini bloke eder. Osteoklast oluşumunu, işlevini ve yaşam süresini azaltır. Yüksek kırık riski olan postmenopozal osteoporozlu kadın hastaların ve erkeklerin tedavisinde endikedir. Hormon ablasyonu uygulanmış olan nonmetastatik prostat kanserli veya meme kanseri nedeniyle adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi gören yüksek kırık riskine sahip hastalardaki osteoporoz tedavisinde endikedir. Ayrıca yüksek kırık riski olan erişkinlerde uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisiyle ilişkili kemik kaybının tedavisinde endikedir. Her altı ayda bir 60 mg subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda vertebra, vertebra dışı ve kalça kırığı insidansını azalttığı gösterilmiştir. On yıl boyunca kullanımıyla lumbal vertebra KMYde %21.7 şeklinde bir artış olmuştur ki; bu oran herhangi bir osteoporoz tedavi ajanıyla elde edilenden çok daha fazladır (10).

Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Hipokalsemi olan veya formülasyonun herhangi bir yapısına karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Kırık sonrası erken dönemde verilebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda öncelikli tercih olabilir. İleri evre böbrek hastalarında, diyaliz hastalarında, ilaç hipersensitivitesi olanlarda önerilmez. Çok nadiren atipik femur kırığı ve çene osteonekrozu gösterilmiştir. Tedavi alırken dental girişim gerekirse, tedavi kesilmez. İnvaziv bir girişim yapılacaksa denosumab uygulamasından

dört hafta sonra yapılması uygun olur. Bir sonraki denosumab uygulamasından ise en az altı hafta önce yapılması iyi olur (6). 10 yıl süreyle denosumab kullanımının etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (8). On yıl boyunca denosumab alan tüm kişiler için advers olay insidansı zamanla azalma eğilimi gösterdi; ciddi advers olaylar stabil kaldı. Dört klinik çalışmanın meta-analizinde plasebo ile karşılaştırıldığında denosumab grubu için ciddi advers olay rölatif riski 1.33, enfeksiyonla ilişkili ciddi advers olay 2.10, neoplazi 1.11, advers olaylara bağlı çalışmadan çıkma 1.10 olup, tüm bu riskler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavinin kesilmesiyle 1-2 yıl içinde kemik döngüsü belirleyicileri başlangıç düzeyine döner, KMY ise 12.-18. ayda başlangıç düzeyine döner. Freedom çalışması sonrasında denosumab tedavisini bırakanlarda gelişen vertebra kırık oranı 100 hasta yılında 7.1 iken, plasebo grubunda bu oran 8.5 şeklindeydi ancak tedaviye bırakan grupta multipl vertebra kırık oranı daha fazlaydı. Bu nedenle denosumab tedavisi sonrası ilaç tatili verilmez; kısa süreli bisfosfonat tedavisi ile tedaviye devam edilir (9).

Raloksifen

Raloksifen bir selektif östrojen-reseptör modülatörüdür (SERM). Non-hormonal ajan olup, bazı dokularda östrojen agonist, diğerlerinde ise östrojen antagonist etkisi vardır. Raloksifen postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesinde FDA onayı almıştır. Raloksifen ayrıca osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda invaziv meme kanseri riskinin azaltılması için endikedir (3).

Raloksifen 60 mg'lık tablet formunda olup, oral olarak kullanılmaktadır. Raloksifenin etkinliği yemekle beraber ve kalsiyum ve D vitamini tabletleriyle birlikte alınması durumunda bile değişmez. Bu nedenle istenildiği şekilde (aç/tok karnına) ve günün her saatinde alınabilir.

Yan Etkiler

Raloksifen genel olarak güvenilir ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Raloksifen alan kişilerde plasebo ile karşılaştırıldığında sıcak basma (tedavinin ilk altı ayında daha sık) ve bacak kramplarında artış gösterilmekle beraber bu semptomlar genellikle hafif-orta derecelidir ve tedavinin bırakılmasını gerektirmez. Diğer yan etkiler içinde periferik ödem, terleme ve endometrial hastalık olmaksızın endometrial sıvı birikimi sayılabilir. Östrojen ve tamoksifenden farklı olarak raloksifen vajinal kanama, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riskini arttırmaz.

Venöz tromboemboli raloksifen tedavisi ile ilişkili ciddi bir yan etkidir; ancak nadiren gözlenir. 1000 hasta yılı için plasebo ve raloksifen grupları için sırasıyla 1.44 ve 3.32 şeklindedir. Raloksifen plasebo ile karşılaştırıldığında venöz tromboembolik hastalık riskini ortalama üç kat (RR: 3.1) arttırır. Rölatif riskin büyüklüğü HRT ve tamoksifenle gözlenene benzer şekildedir.

Kontrendikasyonlar

Hamilelerde ve venöz tromboembolik hastalık geçirmiş olanlarda raloksifen kullanımı kontrendikedir. Venöz tromboemboli riski açısından uzun süreli immobilizasyondan bir hafta önce ilacın bırakılması gerekmektedir.

Paratiroid Hormon (PTH)

PTH ile yeni kemik oluşumu trabeküler konnektivitenin artışı ve kortikal kalınlığın sağlanması ile hem kortikal, hem de trabeküler bölgelerde kemik mikromimarisinin restorasyonunu sağlamaktadır. Rekombinant insan PTH (1-34) fragmanı teriparatid adını almıştır; biyokimyasal sentetik metodlarla oluşturulmuş amino-teminal insan fragmanıdır. Teriparatid günde 20 µg, PTH (1-84) ise günde 100 µg dozunda subkutan enjeksiyon olarak kullanılmaktadır. Teriparatid 28 adet dozu içeren kalem şeklinde cam bir haznede sunulmaktadır. Tedavinin vertebra kırık riskini anlamlı azalttığı ve nonvertebral kırıklar üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir.

Anabolik tedavi için kimler aday olmalıdır?

PTH tedavisi için uygun adaylar osteoporozla ilişkili kırıklar için yüksek risk altındaki kadın ve erkeklerdir. Bu tanımlama osteoporoz tanı sınırları içinde BMD'si olan ve klinik/radyografik vertebra kırıkları ile diğer osteoporotik kırıkları geçirmiş olan kişileri veya kırıkları olmadığı halde çok düşük BMD'si olanları (T skor < -3 SD) içermektedir (3). Çalışmalarda PTH'nin kırık etkinlik verisi daha önceden tedavi almamış kadınları içersede, PTH daha önceden anti-rezortif tedavi almış olanlara da gerekiyorsa verilmelidir. Tedaviye suboptimal yanıt verenler (tedavi sırasında kırık geçirenler veya aktif kemik kaybı olanlar) PTH tedavisi için uygun adaylardır.

Yan Etkiler

Gözlenen yan etkiler hafif ve geçicidir; ortostatik hipotansiyon gelişebilir (genellikle tedavinin bırakılmasını gerektirmez, ilk uygulamalarda gözlenir, hasta yatma pozisyonuna alındığında düzelir). Bacaklarda ağrı, baş ağrısı, bulantı ve sersemlik hissi gelişebilir. Geçici ve asemptomatik hiperkalsemi de gözlenmiştir. Normokalsemik hastalarda her dozdan 4-6 saat sonra serum kalsiyum konsantrasyonu en üst seviyeye ulaşır; 16-24 saat içinde başlangıç değerine döner. Değişiklik minimaldir ve tedavi sırasında rutin kalsiyum izlemi gerekmemektedir. PTH uygulaması idrar kalsiyum atılımında hafif düzeyde artışa neden olabilir; hiperkalsemi insidansı plasebo ile tedavi edilenlerden farklı değildir. Ancak bu ajanlar sorunu arttırabilme potansiyelleri nedeniyle aktif veya yeni böbrek taşı öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır (2).

Kontrendikasyonlar

Yüksek doz, uzun süreli teriparatid uygulaması yapılmış olan fare çalışmalarında osteosarkom

insidansında artış görüldüğü için, insanlarda böyle bir sonuca rastlanmamakla birlikte PTH anormal yüksek kemik döngüsünün görüldüğü hiperkalsemi, hiperparatiroidi, kemiğin Paget hastalığı gibi primer osteoporoz dışı metabolik kemik hastalıklarında, açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliğinde, iskelete radyoterapi yapılmış olanlarda, kemik primer malign hastalıkları ve kemik metastazında ve epifizleri kapanmamış çocuklarda kullanılmamalıdır. İleri böbrek yetmezliği de kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Tedavi Süresi

PTH tedavisinin uygulandığı çalışmalar 18-24 ay süreyle yapılmış olup, teriparatidin nonvertebral kırıklar üzerindeki etkinliğinin tedavi bitiminden sonra 30 ay süreyle devam ettiği bilinmektedir. Tedavi süresi 24 ay geçmemelidir.

Daha önce primer son noktası kırık olan ve iki osteoporoz ajanını karşılaştıran çalışma yapılmamış iken, ilk kez VERO çalışmasıyla teriparatid ve rizedronat karşılaştırılmıştır. 24 ay süreli bu çalışmada teriparatidle tedavi edilmiş en az iki orta dereceli veya bir şiddetli vertebra kırığı olan postmenopozal kadınlarda yeni vertebral ve klinik kırık riski rizedronatla tedavi edilen kadınlara göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (10).

Amerikan Endokrinoloji Derneği Kılavuzuna göre osteoporozda tedavi ajanı seçimi Tablo-4 ve Tablo-5'te sunulmuştur (5).

Tablo-4. Daha önce fragilite kırığı olmayanlarda veya orta dereceli kırık riski olanlarda tedavi ajanı seçimi.

Daha önce fragilite kırığı yok veya orta dereceli kırık riski	
• Alendronat, denosumab, risedronat, zoledronik asid- ilaçlar alfabetik sırayla • Alternan tedavi: İbandronat, raloksifen	
Kırık riski ve tedaviye yanıt için en az senede bir kez değerlendirir	
Artan veya stabil BMD ve hiç kırık yok	Kemik kaybının ilerlemesi veya Tekrarlayan kırıklar
5 yıl oral / 3 yıl IV bisfosfonat tedavisinden sonra ilaç tatlı düşün	• Kompliyansı değerlendirir • Sekonder osteoporoz nedenlerini ve suboptimal yanıtı yol açan faktörleri değerlendirir
Kırık oluşursa, BMD en az anlamlı değişikliğin üstünde azalrsa, kemik döngü belirleyicileri tedavi öncesi değerlere yükselirse veya hasta ilk tedavi kontrollerini karşılayorsa tedaviye tekrar başlayın	• Eğer oral bir ajan kullanıyorsa enjektabl bir antirezorbtife geçin • Eğer enjektabl bir antirezorbtif ajan kullanıyorsa veya çok yüksek kırık riski varsa teriparatide geçiniz

Tablo-5. Daha önce fragilite kırığı olanlarda veya yüksek dereceli kırık riski olanlarda tedavi ajanı seçimi.

Daha önce fragilite kırıkları veya yüksek kırık riski belirleyicileri varsa		
• Denosumab, teriparatid, zoledronik asid (ilaçlar alfabetik sırayla yazılmıştır) • Alternan tedavi : Alendronat, risedronat		
Kırık riski ve tedaviye yanıt için en az senede bir kez değerlendirir		
Denosumab	2 yıla kadar Teriparatid	Zoledronik asid
Tedaviye devam edin veya kemik kaybında ilerleme veya tekrarlayan kırıklar varsa teriparatid eklemeyi düşünün	Oral veya enjektabl antirezorbtif ajanlarla aradık tedavi	• Eğer stabilize, tedaviye 6 yıl devam edin • Kemik kaybında ilerleme veya tekrarlayan kırıklar olursa, teriparatide geçmeyi düşünün

Kombinasyon Tedavileri

Kombinasyon tedavisinin kırık riski üzerindeki etkisi gösterilene kadar postmenopozal osteoporozun önlenmesi veya tedavisi için birlikte kullanılması önerilmez. Anabolik/antiresorptif tedavinin kombine kullanımını destekleyecek kırık verileri bulunmamasına rağmen, denosumab ve teriparatid kombinasyonu, en yüksek kırılabilirlik kırığı riski olan hastalarda umut vaat etmektedir (11).

Menopoz semptomlarının tedavisinde östrojen veriliyorsa veya meme kanseri riskini azaltmak için raloksifen uygulanıyorsa, yüksek riskli hastalarda ek bir ajan olarak bisfosfonat, denosumab veya teriparatid düşünülebilir (5).

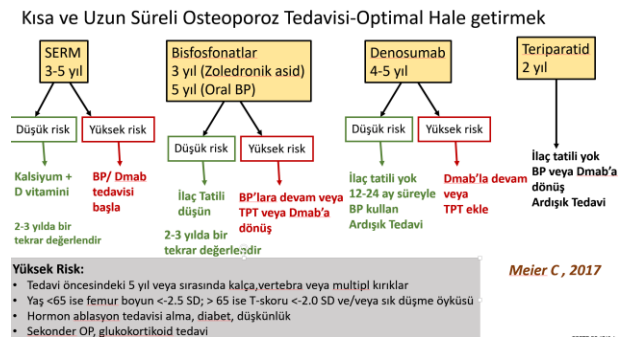
Ardışık Tedaviler

Şiddetli osteoporozu ve yüksek kırık riski olan hastalarda, tek başına BP'ler kırıklara karşı uzun vadeli koruma sağlayamayabilirler. Bu hastalar için, ardışık tedavi, kemik yapıcı bir ajanla (teriparatid) tedaviye başlanması ve bunu antiresorptiflerin izlemesi daha iyi bir uzun vadeli kırık engellenmesi sağlayabilir ve osteoporoz tedavisinin geleceği için altın standart olmalıdır (1). Artmış kırık riski olan kişilerde, tedaviye anabolik bir ajanla başlamak en mantıklıdır. Teriparatidin kullanım süresinin 18-24 ayla sınırlandırılmış olup ve tedavi bitince etkinin zamanla kaybolacağı düşünülürse,

teriparatid tedavisi bitiminde bir anti-resorptifle tedaviye devam etmek uygun olacaktır (12).

Ardışık tedaviler Tablo-6'te İsviçre Osteoporoz Birliğinin görüşü olarak sunulmuştur (13).

Tablo-6. Osteoporoz tedavisinin optimal hale getirilmesi.



Sonuç

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanlar genellikle iyi tolere edilir ve oldukça etkindir. Bir hasta için ilaç seçimi tamamen hastayı tedavi edecek klinisyene bağlıdır ve hastanın genel sağlık durumu, tedaviye uyumu, tedavi ajanı tercihi, tedavi ajanlarının risk/yararları düşünülerek ve ülkelerin sağlık sistemi ve özel koşulları göz önünde bulundurularak, osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzlarının önerileri doğrultusunda karar verilir.

Kaynaklar

1. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. J Intern Med 2019 Jan;doi 10.1111/joim 12873.
2. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of ESCEO and IOF. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2019 Jan; 30(1):3-44 .
3. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2016 Jan 21; 374(3): 254-62.
4. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2017;12:43-67.
5. Camacho P, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL. AACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis CPG. Endocr Pract 2016;22(Suppl 4):1-36.
6. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. Biomed Res Int 2018 Sep 16;2018:2684924. doi: 10.1155/2018/2684924.
7. Silverman S, Kupperman E, Bukata S. Bisphosphonate-related atypical femoral fracture: Managing a rare but serious complication. Cleve Clin J Med 2018 Nov;85(11):885-893.
8. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017 Jul;5(7):513-23.
9. Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. Ther Adv Musculoskelet Dis 2018 Nov; 10(11): 209-23.
10. Kendler DL, Marin F, Zerbin CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2018 Jan 20;391(10117):230-40.
11. Lou S, Lv H, Chen Y, Zhang L, Tang P. Use of combination therapy in the treatment of osteoporosis. BMJ Open 2016 Nov 8;6(11):e012802.
12. Leder BZ. Optimizing sequential and combined anabolic and antiresorptive osteoporosis therapy. JBMR Plus 2018 Feb 27;2(2):62-8.
13. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari H, Frey D. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO/ASCO). Swiss Med Wkly 2017;147:w14484.

Kanser immünoterapisi sırasında gelişen inflamatuvar artrit olgusu

Inflammatory arthritis during immune checkpoint inhibitors therapy: case report

Tuncer Şak¹ Burçak Karaca² Figen Yargucu Zihni¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı

Öz

Günümüzde modern tıpta yaşanan teknolojik ve bilimsel gelişmeler solid ve hematolojik malignitelerin tedavisinde yeni tedavi stratejilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu gelişmelerden biri de kanser immünoterapisi olarak adlandırılan ve ileri evre tümörlerin tedavisinde kullanılan İmmün Checkpoint İnhibitörleri'nin (İCİ) kullanımudur. İCİ denen bu grup moleküller, kanser hücrelerinin T lenfosit başta olmak üzere doğal ve adaptif immünitenin efektif hücrelerinde bulunan koreseptörlerin aktivasyon veya inhibisyonu ile bu hücreler tarafından öldürülmesini sağlayan monoklonal antikordlardır. Bununla birlikte kanser immünoterapisi, immünite hücreleri üzerindeki manüplasyonu nedeniyle self toleransı ortadan kaldırarak konağın sağlıklı hücrelerinin de hedef haline gelmesine ve bunlara karşı bir dizi immün reaksiyon başlamasına neden olabilmektedir. Biz de kanser immünoterapisi sırasında gelişen inflamatuvar artrit olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Kanser immünoterapisi, immün checkpoint inhibitörleri, ipilimumab, nivolumab, romatolojik komplikasyonlar.

Abstract

Nowadays, technological and scientific developments in modern medicine have enabled the emergence of new treatment strategies in the treatment of solid and hematologic malignancies. One group of these developments is, also called cancer immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) that are used in later stages of tumors. ICIs are monoclonal antibodies that allow cancer cells to be killed by natural and adaptive immunity, especially T lymphocytes via activation or inhibition of the co-receptors. However, cancer immunotherapy can lead to activation of the immune cells to host's healthy cells by eliminating self-tolerance, and to start series of immune reactions. Here, we aimed to present a case of inflammatory arthritis during cancer immunotherapy.

Keywords: Cancer immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors, ipilimumab, nivolumab, rheumatological complications.

Giriş

Kanser immünoterapisi birçok metastatik malignitenin tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. Düzgün ve ark.'nın fare modelleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada intraperitoneal karsinomatozu olan malign melanomlu farelerde intraperitoneal nivolumabın dakarbazine üstün olduğu gösterilmiştir (1). Başka bir çalışmada Robert ve arkadaşları, daha önce tedavi almamış malign melanomlu hastalarda intravenöz yolla verilen nivolumabın dakarbazine üstün olduğunu göstermişler (2). Bununla birlikte bir diğer çalışmada nivolumabın hedef molekülü olan programmed death-1 (PD-1) knock-out farelerde karakteristik lupus benzeri proliferatif artrit ve IgG3 birikimi ile giden glomerülonefrit tablosu geliştiği gösterilmiştir (3).

Biz de metastatik malign melanom tedavisinde kullanılan immünoterapi sırasında gelişen bir inflamatuvar artrit olgusu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

36 yaşında erkek hastaya, Nisan 2011'de sağ dizin iç kısmında kanamalı ve kaşıntılı cilt lezyonu nedeniyle gittiği dış merkezde ilgili lezyondan alınan biyopsi sonucu malign melanom tanısı konmuş. Temmuz 2011'de geniş rezeksiyon ve sağ inguinal disseksiyon yapılmış, operasyon sonrası İnterferon tedavisine başlanan hasta bir yıl süreyle interferon tedavisine devam etmiş, sonrasında Ekim 2012'de operasyon bölgesinde nüks gelişmesi üzerine lokal rezeksiyon yapılmış. Ocak 2013'te operasyon bölgesinde ikinci kez gelişen nüks nedeniyle tekrar lokal rezeksiyon yapılan hastaya adjuvan radyoterapi başlanmış. altı hafta süren radyoterapi sonrası Şubat 2013'te operasyon bölgesinde üçüncü nüks gerçekleşen ve yeniden lokal olarak rezeksiyon ile tedavi edilen hastanın sonrasında ilgili bölgesinde gelişen tedavilere refrakter yumuşak doku

Yazışma Adresi: Tuncer Şak
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı
E-mail: dr.tuncersak@gmail.com

enfeksiyonu nedeniyle Ağustos 2016'da sağ bacak dizüstü ampute edilmiştir. Hastanın takiplerinde Mayıs 2015'te çekilen Tüm vücut BT'lerinde sternum, vertebral kolon, iliak kemikler ve sakrumda metastatik odaklar saptanması üzerine Ekim 2015'te immünoterapiye başlanmıştır. Yirmi gün ara ile iki kür ipilimumab almış. Sonrasında Nisan 2016'dan itibaren iki hafta ara ile verilen toplamda 44 kür nivolumab tedavisi almış. Son üç kürü alırken önce her iki elin proksimal interfalangeal eklemlerinde, sonrasında sırasıyla her iki dirsek, belinde, sol diz ve sol ayak bileğinde geceleri uykunda uyandıran, sabahları yaklaşık 1,5-2 saat süren tutuklukla birlikte seyreden ağrı ve şişlik yakınmaları başlamış. Dış merkezde yapılan tetkiklerinde ESH: 54 mm/saat, CRP: 82.3 mg/l, WBC: 11900/mm³, ve kronik hastalık anemisi ile uyumlu hemogram saptanmış. Çekilen sol diz MR'de: suprapatellar bursada sıvı birikimi, Baker kisti, m. popliteus tendon kılıfında ödem ve medial menisküs posterior hornunda grade 1 dejenerasyon gösterilmiş. Sol ayak bileği MR'de tibiotalar eklem aralığında sıvı, m. flexor hallucis longus ve peroneal tendonlar etrafında tenosinovit ile uyumlu sıvı birikimi ile tibiada subkortikal kistik değişiklikler saptanmış. Eklem ağrıları ve şişliklerle birlikte ağız kuruluğu da başlayan hasta mevcut yakınmalarla polikliniğimize başvurdu.

Hastanın gelişinde yapılan fizik muayenesinde; Sağ alt ekstremitte diz üstü amputeydi. Boyun ekstensiyonu hafif kısıtlı ve ağrılı, sakroiliak bası testi negatif, sol kalça ağrılıydı. Bilateral omuz, sağ dirsek, bilateral el bileği, sağ el 1. 2. 3. MKF ile 2. 3. 4. PIF eklemleri, sol el 3. 4. MKF eklemleri ağrılı; sol el 3. 4. PIF eklemlerinde, sol diz ve sol ayak bileğinde şişlik mevcuttu.

Tetkiklerinde ESH: 91 mm/saat, CRP: 14,72 mg/dl, RF<10,8 IU/ml, ANA: 1/160 sitoplazmik, Anti Ro (ELISA), Anti La (ELISA), Anti CCP (ELISA), Anti ds-DNA (IFA) negatif, C3: 213 mg/dl (90-180), C4: 45 mg/dl (10-40), WBC: 12470/ mm³, Nötrofil: 9350/ mm³, Lenfosit: 1860/mm³, Hb: 12,5 g/dL, MCV: 80.7fL, trombosit: 462 bin/mm³ saptandı. Çekilen PA akciğer grafisi, bilateral AP el, diz, sol ayak bileği ve lomber vertebra grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Mevcut bulgularla hastada immünoterapiye bağlı inflamatuvar artrit düşünüldü. Metilprednisolon 4mg/gün başlandı. Bir ay sonraki kontrolünde inflamatuvar karakterdeki ağrıları ve artritlerinin kaybolduğu görüldü.

Tartışma

Kanser immünoterapisi, ileri evre kanserlerin tedavisinde kullanılan bir grup monoklonal antikor içerir. Bu antikorlar bağışıklık hücrelerinin kendi arasında veya tümör hücresi ile T lenfositler arasındaki etkileşimde

stimülatör ya da inhibitör etkili olan koreseptörlere bağlanarak etki ederler. Bu koreseptörlerden ikisi T lenfosit ve diğer immün hücrelerin yüzeyinde bulunan Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA 4) ve Programmed Death-1 (PD-1)'dir. Bu reseptörler tümör hücreleri üzerinde bulunan ligandlarıyla interaksiyona girerek T lenfositlerin inhibisyonunda, dolayısıyla tümör hücrelerinin konak immün sisteminden kaçışında önemli rol oynarlar.

Bu antikorlardan malign melanom tedavisinde kullanılan CTLA 4'e karşı geliştirilen ipilimumab ve PD-1'e karşı geliştirilen nivolumab ile T hücrelerinin reaktivasyonu ve T-hücre aracılı tümör hücrelerinin apoptoza yönlendirilmesi sağlanır.

PD-1/PD-1 ligand yolağını hedefleyen İCİ'lerin (nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumab) küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ikinci sıra tedavide dozetaksele göre etkin olduğu gösterilmiştir (4). Bununla birlikte İCİ'lerin neden olduğu immün aracılı yan etkiler olarak tanımlanan bir grup toksisite tanımlanmıştır (5). İmmün aracılı yan etkiler, koreseptör blokajı ile immün hücreler üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkması ve konağın sağlıklı hücrelerine karşı gelişen self toleransın kaybolması sonucu ortaya çıkar (6).

Literatürde ileri evre akciğer adenokarsinomunun tedavisinde kullanılan nivolumab sonrası ile gelişen nefrit, hepatit ve pnömoni bildirilen olgular mevcuttur (7). Bildirilen bir diğer 13 vakalık seride ipilimumab ve nivolumab kullanımı sonrası beş hastada Anti Nükleer Antikor (ANA) pozitif saptanmış, dört hastada da şiddetli tükürük bezi hipofonksiyonu ile sıkka semptomları saptanmıştır (8).

Bizim vakamızda da ortaya çıkan inflamatuvar artrit ve bağ doku hastalığı benzeri tablonun; ileri evre malign melanom tedavisinde kullanılan ipilimumab ve nivolumaba bağlı immün aracılı yan etki olduğu düşünüldü. Hastanın başvuru anında bakılan ANA testi pozitif olmakla birlikte hastanın semptomları öncesinde ANA titresi bilinmiyordu. Bu nedenle mevcut tablonun ilaca bağlı olduğunu kesin olarak söylemek mümkün değildir.

Sonuç olarak ileri evre kanserlerin immünoterapisinde kullanılan ajanların immün self toleransı ortadan kaldırarak tüm organ sistemlerini etkileyebileceği ve romatolojik komplikasyonlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu komplikasyonların erken tanınması ve sağaltımı hastanın morbidite ve mortalitesini etkilemesi bakımından son derece önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Duzgun O, Sarici IS, Gokcay S, et al. Effects of nivolumab in peritoneal carcinomatosis of malign melanoma in mouse model. *Acta Cir Bras* 2017;32(12):1006-12.
2. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
3. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11:141-51.
4. GirouxLeprieur E, Dumenil C, Julie C, et al. Immunotherapy revolutionises non-small-cell lung cancer therapy: Results, perspectives and new challenges. *Eur J Cancer* 2017;78:16-23.
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
6. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immunecheckpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z.
7. Teixidor E, Sais E, Vázquez CA, et al. Immune-related adverse events and atypical radiological response with checkpoint inhibitor immunotherapy in an elderly patient with high PD-L1 expressing lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 2018;9(68):33043-9.
8. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):43-50.

Romatizmal hastalıklarda karıştırıcı faktör olarak fibromyalji

Fibromyalgia as a confounding factor in rheumatologic diseases

Mehmet Nedim Taş Figen Yargucu Zihni Fahrettin Oksel
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öz

Fibromiyalji (FM) yorgunluk, kognitif bozukluk, psikiyatrik semptomlar ve çoklu somatik semptomların eşlik ettiği kronik yaygın kas-iskelet ağrısının başlıca nedenlerinden biridir. FM yaygın olarak romatizmal hastalıklara eşlik edebilmekle birlikte, bazen de romatizmal hastalıkları taklit ederek yanlış tanılara yol açabilmektedir. FM'nin tanısı için dikkatli alınmış bir öykü ve detaylı fizik muayene gerekmektedir, hastalığın tanısı için özgül bir laboratuvar testi veya radyolojik görüntüleme yöntemi yoktur. Bu yazıda diffüz idiopatik skeletal hiperostozis (DISH) ve belirlenemeyen bağ doku hastalığına (BDH) eşlik eden, tanı ve tedavi sürecinde güçlük yaşanan bir FM olgusunu sunarak, romatizmal hastalıklara sıklıkla eşlik edebilen FM hastalığına dikkat çekmek istedik.

Anahtar Sözcükler: Fibromiyalji, DISH, bağ doku hastalığı.

Abstract

Fibromyalgia (FM) is one of the main causes of chronic diffuse musculoskeletal pain accompanied by fatigue, cognitive impairment, psychiatric symptoms and multiple somatic symptoms. FM may be commonly associated with rheumatic diseases but may sometimes lead to misdiagnosis by mimicking rheumatic diseases. A careful history and detailed physical examination are required for the diagnosis of FM, there is nonspecific laboratory test or radiological imaging method for the diagnosis of the disease. In this paper, we want to draw attention to FM by presenting a case of FM accompanied by diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and undifferentiated connective tissue disease (UCTD), which had difficulties in diagnosis and treatment.

Keywords: Fibromyalgia, DISH, undifferentiated connective tissue disease.

Giriş

Fibromiyalji (FM) 20 ile 55 yaş arasındaki kadınlarda yaygın olup prevalansı yaklaşık yüzde 2 ila 3'tür ve yaşla birlikte artar (1). Fibromiyalji romatizmal hastalığı olanlarda daha sık görülür ve %5-20 oranında görülür (2). Hastalığın etiyojisi ve patofizyolojisi tam olarak belirlenememiştir ve multifaktöriyeldir (3). Hastalığın tanısı için özgül bir test olmayıp detaylı öykü ve fizik muayene parametrelerini içeren ölçekler tanı için kullanılmaktadır (4) Tedavisi de hem medikal hem de davranışsal yöntemleri içermektedir.

Olgu

50 yaşında kadın hastanın 30 yıl önce yaygın eklem ağrısı şikâyetleri başlamış. Ağrıları yılda 1-2 kez atak şeklinde olup 2-3 hafta sürüyormuş, analjeziklerle şikâyetleri geçiyormuş. Yedi yıl önce el küçük eklemlerinde, dirseklerde, omuzlarda eklem ağrıları şiddetlenmiş. Ağrı gün içinde de devam etmekle birlikte sabahları daha çok oluyormuş ve ağrıya yaklaşık bir saat süren sabah tutukluğu eşlik ediyormuş.

Zaman içinde sırt ve bel ağrısı da eklenmiş. Başlangıçta NSAİİ'lere yanıt varken zamanla ağrılar gece uykudan uyandırmaya başlamış. Periferik artrit olmamış. Bu yakınmalar ile romatoloji bölümüne başvurmuş. ANA, RF, Anti-CCP testleri negatif ve ESH:30-50 mm/saat düzeyinde olan hastaya seronegatif RA tanısı konmuş. NSAİİ, steroid, hidroklorokin ve metotreksat başlanmış. Bu tedavilerle şikâyetlerde kısmi azalma sağlanmış ama hiçbir zaman ağrıları tam olarak geçmemiş. Bunun üzerine etanersept başlanmış. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gelişmesi üzerine tedavi altıncı ayda kesilmiş. Ardından makulopati nedeniyle hidroklorokin de kesilmiş. Ağrıları devam eden hastaya üç yıl önce duloksetin başlanmış. Belirgin fayda görmüş. bir yıl sonra ağrılarında tekrar artış olması üzerine hastaya, bize başvurudan 10 ay önce abatesept başlanmış.

Hasta kliniğimize şehir değişikliği nedeniyle başvurdu. Başvuru esnasında ciddi emosyonel stresi, yaygın eklem ve eklem dışı ağrıları vardı. Metotreksat ve duloksetin ile birlikte üç aydır abatesept kullanmaktaydı. Abatesept sonrası ağrılarında kısmi gerileme tanınılıyordu. Fizik bakısında el küçük eklemlerinde yaygın hassasiyet, bilateral omuzlarda infraspinatus tendonu ve sağ dirsekte lateral epikondil hassasiyeti ve bilateral diz eklemlerinde

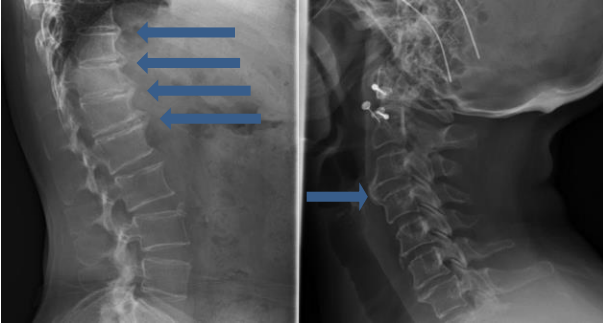
Yazışma Adresi: Mehmet Nedim TAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

E-mail: nedimtas@hotmail.com

krepatasyon mevcuttu. Bilateral FABERE ve FADIR kısıtlı, tetik noktaları duyarlıydı.

Hastanın uzun süreli hastalık öyküsüne rağmen grafilerde inflamatuvar artrit lehine bulgu olmayıp DISH ile uyumlu değişiklikler vardı (Şekil-1). DISH açısından bakılan glukoz, lipit profili, ürik asit, kalsiyum ve parathormon değerleri olağan saptandı. Bağ doku hastalığı yönünden anlamlı olabilecek gebelik 10. haftasından önce iki abortus, fotosensitivite ve 1/160 granüler ANA pozitifliği dışında özellik yoktu. Bu bulgular ile fibromiyalji düşünüldü. Abatesept ve temel etkili ilaç tedavisi kesildi, egzersiz önerildi. Hasta psikiyatri bölümüyle konsülte edilerek duloksetin tedavisi 120 mg/gün dozuna çıkarıldı ve SSRI başlandı. Son değerlendirmesinde hastanın ağrıları kısmen azalmakla birlikte devam ediyordu. Hasta egzersizden belirgin fayda gördüğünü söyledi.



Şekil-1. Servikal, torakal ve lomber vertebralarda osteofit (mavi oklarla gösterilmiştir).

Tartışma

FM günlük pratikte romatizmal hastalıklarla sık karışabilmektedir. Yanlış tanıya yol açabilmekle birlikte bazen de mevcut romatizmal hastalığa eşlik ederek, klinik durumu daha da kötüleştirebilmektedir. FM'nin prevalansı romatizmal hastalığı olanlarda belirgin şekilde artar ve bu hastalarda aşırı tedaviye yol açabilmektedir (2). Ağrı şikâyeti olan hastalarda hem birincil hem de eşlik eden hastalık olarak FM akla gelmeli ve bu hastalarda; eklem dışı ağrıları, baş ağrısı, depresyon, uyku problemi, barsak problemleri iyi sorgulanmalıdır (5). Bu hastamızda olduğu gibi aksiyel ağrı şikâyeti olan olgularda ayırıcı tanıda DISH hastalığı da akla gelmelidir ve grafiler bu yönden dikkatlice değerlendirilmelidir. DISH'te osteofitler daha çok torasik vertebralarda sağ tarafta, anterior longitudinal ligament boyunca yatay olarak oluşur, kaba ve kalındır; ankilozan spondilitte ise iki taraflı dikey ve incedir (6).

Kaynaklar

1. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(5):786-92.
2. Giacomelli C, Talarico R, Bombardieri S, et al. The interaction between autoimmune diseases and fibromyalgia: risk, disease course and management. *Exper Rev Clin Immunol* 2013;9(11):1069-76.
3. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):5-9.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(3):319-29.
5. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol* 2013;40(12):1977-85.
6. Mader R, Verlaan JJ, Eshed I, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): where we are now and where to go next. *RMD Open* 2017;3(1):e000472. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000472.

Bilinen en eski çelişki*The oldest known paradox*

Mete Kara Hayriye Koçanaoğulları Figen Yargucu Zihni Gonca Karabulut
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öz

Psoriatik artrit (PsA) aksiyal ve periferik eklemleri etkileyen, cilt, tırnak, entezis yerlerini tutabilen, psoriasis hastalarında görülebilen, klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Bu nedenle de PsA birçok hastalık ile karışabilmektedir. Cilt tutulumu PsA hastalarının %15'inde eklem tutulduğundan sonra saptanabilmektedir. Bu da tanıda ve takipte zorluk yaratmaktadır. Periferik artrit ile başvuran ve anti siklik sitrüline peptit (anti-ccp) antikor pozitif bir olgu ile PsA tanısının konulmasındaki zorluklara ve PsA'nın ayırıcı tanısını yapabilmek için de dikkatli ve detaylı bir anamnez ile iyi bir fizik muayene gerektiğine dikkat çekmeye çalıştık.

Anahtar Sözcükler: Psoriatik artrit, anti siklik sitrüline peptit antikor (anti-ccp), ayırıcı tanı.

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is a clinically heterogeneous disease which can be seen in patients with psoriasis, affects the axial and peripheral joints and can involve skin, nail and entheses. Therefore, PsA can be confused with many diseases. Skin involvement can be established after joint involvement in 15% of PsA patients. This creates difficulties in diagnosis and follow-up. We attempted to draw attention to the difficulties in the diagnosis of PsA in patients who present with polyarthritis and positive anti-cyclic citrullinated peptide (anti-ccp) antibody and also, we underline necessity of cautious and detailed history taking and good physical examination.

Keywords: Psoriatic arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide (anti-ccp), differential diagnosis.

Giriş

PsA aksiyal ve periferik eklemleri etkileyen, cilt, tırnak, entezis yerlerini tutabilen psoriasis hastalarında görülebilen, spondiloartrit grubunda yer alan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). PsA olgularının %15'inde psoriasis gelişmeden önce eklem tutulduğu gelişebilir (2). PsA başlangıçta farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. PsA kliniği diğer spondiloartrit grubu hastalıklarla karışabildiği gibi, romatoid artrit, gut, osteoartrit gibi diğer romatolojik hastalıklarla da karışabilmektedir. Periferik artrit ile başvuran ve anti siklik sitrüline peptit antikor (anti-ccp) pozitif bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Yirmi beş yaşında kadın hastaya, yedi yıl önce inflamatuvar karakterde bel ağrısı ile başvurduğu dış merkez üniversite hastanesi romatoloji kliniğindeki radyografik değerlendirmesinde sakroiliak eklem grafisinde sakroilit saptanması üzerine ankilozan spondilit tanısı konulmuş. Hastaya sulfasalazin (SSZ) 2 g/gün ve diklofenak sodyum 100 mg/gün tedavisi verilmiş.

Düzensiz aralıklarla takip olan hasta, iki yıl önce el küçük eklemlerinde ağrı nedeni ile başvurduğu başka bir merkezde romatoloji polikliniğine başvurmuş. Oligoartriti olan hastanın laboratuvar incelemelerinde romatoid faktör (RF) ve anti-ccp pozitif olması üzerine hastaya seropozitif romatoid artrit tanısı konulmuş ve hastanın tedavisine metotreksat eklenmiş. Bir yıl önce sağ el proksimal interfalangeal eklemlerde ağrı ve inflamatuvar bel ağrısı yakınması ile kliniğimize başvurdu.

Hastanın başvuru anında sağ el 2-4 proksimal interfalangeal eklemlerde artrit saptandı. Sakroiliak eklemde sakroiliak germe testleri olan FABERE (fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon) sağda pozitif saptandı. Lokomotor dışı diğer sistemik fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Başvuru anında bakılan laboratuvar testleri; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH):17 mm/saat, C-reaktif protein (CRP):1,05 mg/dl, RF<11,5 IU/mL, anti ccp>200 U/mL olup diğer laboratuvar verileri olağan sınırlardaydı. Bilateral iki yönlü el grafisi ve sakroiliak eklem grafisi normal olarak izlendi. Sakroiliak manyetik rezonans görüntülemesinde unilateral aktif dönemde sakroilit saptandı. Metotreksat 15 mg/hafta ve SSZ 2 g/gün tedavisine metilprednizolon 4 mg/gün ve indometazin 150 mg/gün eklendi. Spondiloartrit için eğitim verildi, egzersiz ve rehabilitasyon önerisi ile takibe alındı. Üç ay

Yazışma Adresi: Mete Kara
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı
E-mail: metekara@gmail.com

sonraki kontrolünde yakınmaları kaybolan hastanın steroid tedavisi kesildi ve diğer tedavisine devam edildi.

Hastanın altı ay sonraki kontrollerinde sağ el 2-3 proksimal interfalangeal eklemlerde artrit ve el tırnaklarında çok sayıda pitting saptandı. Asimetrik oligoartrit, inflamatuvar bel ağrısı ve pitting nedeni ile hasta psoriatik artrit olarak kabul edildi. Dirençli periferik artritleri nedeni ile metotreksat tedavisi kesilip leflunomid 10 mg/gün tedavisi başlandı. Hastanın periferik artrit ve bel ağrısı kontrole alınarak takibine devam edildi. *Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.*

Tartışma

PsA'da deri bulguları hastaların %70'inde artrit gelişmesinden önce meydana gelir. Hastaların %15'inde aynı anda deri ve eklem bulguları gelişebilir. Hastaların %15'inde psoriasis tanısı konulmadan önce PsA gelişmektedir (3). Psoriasisli hastaların %50-56'sında tırnak tutulumu görülmektedir. Hastaların yaşam boyu izlenmesi halinde bu oranın %80-90'lara yükseldiği bildirilmiştir (4). Bizim hastamıza eklem bulguları ortaya çıktıktan sonra tırnak bulgusu ile tanı konulabilmiştir.

PsA klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Eklem tutulum şekli olarak beş alt tipe ayrılır (5). Bazı hastalarda birden fazla eklem tutulum şekli ortaya çıkabilmekte, bazen de farklı eklem tutulum şekline dönebilmektedir. İzole aksiyal hastalık, PsA hastalarının sadece %2 ila %4'ünde görülür (3). Radyografik tutulum ise PsA hastalarında %40-70 görülmektedir. PsA hastalarının %63'ünde poliartiküler tutulum, %13'ünde oligoartiküler

tutulmuş izlenmektedir (6). Bizim olgumuz el küçük eklemlerde oligoartrit ile başvurmuş olup, takip eden süreçte sakroiliit gelişmiştir.

PsA birçok hastalık ile karışabilmektedir. Poliartiküler seyirli hastalarda bunlardan bir tanesi de romatoid artritir. İkisinin ayırımında romatoid faktör pozitifliği ayırt edici gözüktür de PsA hastalarında %5-16 RF pozitifliği görülmektedir. PsA hastalarında anti-ccp pozitifliği %5 görülmektedir (7). Bizim olgumuzda da anti-ccp pozitifliği saptanmıştır. Romatoid artritte anti-ccp antikorlarının rollerine ilişkin bazı kanıtlar olmasına rağmen, anti-ccp antikorlarının PsA gelişiminde herhangi bir patojenik role sahip olup olmadığı belirsizdir (8). PsA hastalarında anti-ccp antikorlarının pozitif olması, romatoid artritte olduğu gibi erozyonun daha fazla olabileceğinin göstergesi olabilir. PsA tanılı bir hastada anti-ccp antikorları varsa, temel etkili ilaç tedavisinin hastalık sürecinin erken döneminde başlanması önerilmektedir (7).

PsA hastalarında spondiloartrit tutulumu çok baskın görülmez. PsA'te ankilozan spondilitten farklı olarak sakroiliit tek taraflı olabilir. Yine PsA'te ankilozan spondilitten farklı olarak radyografide spinal değişiklikler daha fazla asimetrik izlenebilir (2).

PsA, psoriasis gelişmeden önce meydana gelebilmekte olup heterojen bir kliniğe sahiptir. Bu da hastaların farklı tanımlar ile izlenmesine neden olabilmektedir. PsA'in bu zengin kliniğinin farkında olmak ve ayırıcı tanıda PsA'i düşünmek gerekmektedir. PsA'in ayırıcı tanısını yapabilmek için de dikkatli ve detaylı bir anamnez ile iyi bir fizik muayene gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Haroon M, FitzGerald O. Psoriatic arthritis: complexities, comorbidities and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(4):405-16.
2. Fitzgerald O, Elmamoun M. Psoriatic arthritis. In: Firestein G, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J (Eds). *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:1285-308.
3. Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41(4):569-79.
4. Rich P. An atlas of diseases of the nail. <http://file.zums.ac.ir/ebook/10-An Atlas of Diseases of the Nail-Phoebe Rich Richard K. Scher-185070595X-Taylor Francis-2003-1.pdf>. Accessed September 30, 2018.
5. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973;32(3):181-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4715537>. Accessed September 30, 2018.
6. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ, CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;66(1):113-7.
7. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(8):1056-60.
8. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, et al. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):41-7.

Dermatomyozit ve malignite birlikteliği: bir olgu örneği

Malignancy in dermatomyositis: a case report

Göksel Tanıgör¹ Hayriye Koçanoğulları² Figen Yargucu Zihni² Gonca Karabulut²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öz

Dermatomyozit, hem kas, hem de derinin tutulduğu bir sistemik otoimmün hastalıktır. Hastaların önemli bir kısmında altta bir malignite varlığı tespit edilebilmektedir. Birliktelik genellikle solid organ tümörleri olmakla beraber birçok malign neoplazi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle hastalarda sadece hastalık yönetiminin gerçekleştirilmesi değil, sistemik açıdan da detaylı bir şekilde taranması ve gelecekte de bu açıdan izlenmesi önemlidir. Sunulacak olgu bahsettiğimiz birlikteliğe bir örnek teşkil etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Dermatomyozit, inflamatuvar kas hastalığı, kanser, neoplazi, komorbidite.

Abstract

Dermatomyositis is a systemic autoimmune disease involving both muscle and skin. The presence of a malignancy in a portion of the patients can be detected. The association is usually associated with solid organ tumors but may also be associated with many malignant neoplasms. Thus, it is important not only to carry out disease management in patients, but also to systematically examine them in detail and monitor them in the future. The case to be presented is an example of the relationship that has been mentioned.

Keywords: Dermatomyositis, inflammatory muscle disease, cancer, neoplasia, comorbidity.

Giriş

Dermatomyozit, kas ve derinin ön planda tutulumu ile seyreden sistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın önemli bir özelliği de maligniteler ile birlikte seyrebilmesidir. Yapılan çalışmalarda %7 ile %30 arasında birliktelik gösterilmiştir (1-3). Sunumda bu özellikleri gösteren bir olguyu tartışacağız.

Olgu Sunumu

Otuz sekiz yaşında, bilinen bir kronik hastalığı olmayan kadın hasta, kliniğimize ciltte döküntü ve kas güçsüzlüğü şikâyeti ile başvurmuştur. Başvurudan iki ay önce el dorsumunda plaklar ve eritemli papüller, ardından bilateral alt ekstremitelerde, gövde ve yüzde benzer lezyonlar tariflemiştir. Deri lezyonlarından bir ay sonra kas kuvvetinde azalma tarifleyen hasta dış merkezde yatarak tetkik edilen hastada Kreatin kinaz (CK) değeri 12400 saptanmış. Dermatomyozit ön tanısı ile tetkik edilmiş olan hastada malignite açısından batın ultrasonografisi (USG), yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ve meme USG gerçekleştirilmiş, hepatosteatoz ve memede inflamasyon ile uyumlu ödem ve hipoekoik alan görülmüş. Ampirik amoksisilin tedavisi verilen hastanın mamografisinde BIRADS 3 lezyonlar görülmüş ve takibe alınmıştır.

HRCT sonucu sağ akciğer üst lob paravertebral alanda 8x4 mm'lik plevra ile devam eden nodüller görülmüş, pleval kalınlaşma veya plak görünümü tariflenmiştir. Yapılan solunum fonksiyon testleri olağan sınırlarda saptanmıştır.

Dış merkez EMG'nin sonuç kısmına ulaşılmıştır, akut süreçte miyopatiye işaret eden bulgular tariflenmiştir. Kas biyopsisi gerçekleştirilmemiştir.

Dış merkez laboratuvarında ANA ve profili çalışılmıştır, ANA 1/320 benekli patern pozitif iken profil Anti Jo1 dahil negatif görülmüştür.

Başka bir merkezde alınan cilt biyopsisi sonucu "Düzenli epidermis, papiller dermiste, kapiller düzeyde damarlar çevresinde minimal şiddette mononükleer hücreli infiltrasyon" olarak yorumlanmış. Yatış sonunda CK değeri 2500 görülmüş olup, CRP başlangıçta 5,73 mg/dl iken 1,3 olarak saptanmıştır.

Hastada bu süreçte son birkaç haftada peroral 90 mg metilprednizolon başlanmıştır.

Kliniğimizde gerçekleştirilen ilk muayenede tarif edilen lezyonlar, yüzde malar bölgeyi tutmayan eritem ve periungual eritem görülmüştür. Kas kuvvetleri proksimallerde üst ekstremitede sağda 2-3/5, solda 3-4/5, alt ekstremitede 2/5 saptanmıştır, distal kas kuvveti kaybı minimal görülmüştür. Sol aksillada 2 cm mobil LAP saptanmıştır.

Yazışma Adresi: Göksel Tanıgör
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
E-mail: gtanigor@windowslive.com

Hastada mevcut bulgular ile tarafımızca da dermatomyozit düşünülmüş, 1 mg/kg gün metilprednizolon (64 mg) ve 15 mg/hafta metotreksat başlandı. Bu süreçte proksimal kasları kuvvetlendirmeye yönelik yorgunluk sınırında ev egzersiz programı verildi.

Steroid tedavisine yanıt veren hastada klinik olarak şikâyetler azalmış ve inflamatuvar belirteçler gerilemiştir, bir yıllık takip sürecinde steroid dozu kademeli olarak azaltılmıştır.

Bir yıl sonra poliklinik kontrolünde sol supraklaviküler ve posterior servikal lenfadenopati (LAP) saptanan hasta, sağ kasıkta ağrı tariflemekte ve trendelenburg yürüyüşü yapmaktaydı. Tetkik için yatırıldı.

Hastanın yatış sırasında gerçekleştirilen tetkiklerinde supraklaviküler bölgede en büyüğü 9,7x9,3 mm boyutunda olan, bazılarının ekojen hilusu seçilemeyen hipoeoik lenf bezleri görülmüş olup, MRG sonucu kalçada en büyüğü sağ asetabulumda olmak üzere değişik bölgelerde kemik iliği infiltrasyonu veya fokal konfigürasyonda lezyonlar görüldü, pelvik MRG'de ise sklerotik ve litik özellikte kemik lezyonları saptandı (Şekil-1).

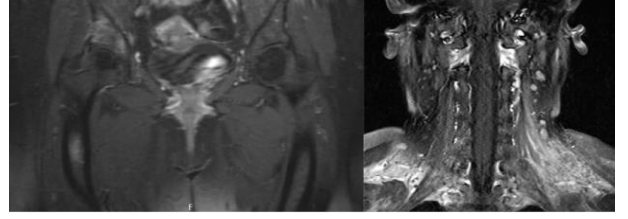
Onkolojiye danışılan hastada servikal LAP biyopsisi planlandı, öncesinde KBB tarafından boyun MRG istendi. Boyun MRG ile LAP'ların vasıfları tanımlandı ve biyopsi alındı.

Biyopsi sonucu "Histopatolojik incelemede lenf nodülüne ait herhangi bir morfolojik yapı izlenmemekte olup, yoğun vaskülarizasyon gösteren fibrotik bağ dokusu zemininde herhangi bir diferansiyasyon bulgusu vermeyen malign epitelyal tümör infiltrasyonu saptanmıştır" olarak raporlandı.

Hastanın izlemleri devam etmektedir. *Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.*

Kaynaklar

1. Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. Clin Exp Dermatol 2009;34:451-55.
2. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. Clin Rheum Dis 1982;8:369-81.
3. Buchbinder R, Hill CL. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. Curr Rheumatol Rep 2002;4:415-26.
4. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. Arch Intern Med 1985;145:1835-9.
5. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. Ann Intern Med 2001;134:1087-95.
6. Chinoy H, Cooper RG. Polymyositis and dermatomyositis. In: Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U (eds). Oxford textbook of rheumatology 4th ed. United Kingdom. Oxford University Press; 2013:1009-21.
7. Ponyi A, Constantin T, Garami M, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann N Y Acad Sci 2005;1051:64-71.



Şekil-1. Sağ asetabulum ve femur diyafizde kemik iliği infiltrasyonu şeklinde veya fokal konfigürasyonda lezyonlar, radyoloji tarafından belirtilen görüşte ön planda malignite düşünülmüştür. Sol supraklaviküler bölgede kortikal kalınlaşma gösteren lenf bezleri eşlik etmektedir.

Tartışma

Dermatomyozit hastalarında malignite ile birliktelik bilinen bir durumdur. Diğer inflamatuvar miyozitlere göre dermatomyozitte bu risk daha da artmış görülmektedir. Bu ilişki ile ilgili ilk yayınlar 1980'li yıllara dayanmaktadır (4). Tanıdan sonra geçen süre arttıkça bu risk azalmakla beraber beş seneye kadar bu artmış risk devam etmektedir (5).

Erkek cinsiyet, hastalığın ortaya çıkış yaşı, kas veya deride daha ağır tutulum, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP değerleri, düşük albümin, miyozit antikorlarında negativite ve pozitif 155/140 antikor risk faktörleri arasındadır (6).

Bütün bunların yanında atipik ve yaygın deri tutulumları, kutanöz nekroz ve vaskülit, kas biyopsisinde kapiler hasar bulguları, akciğer tutulumu yokluğu ve immünosupresan kullanımı da miyozitlerde malignite açısından ilişkili görülmüş faktörlerdir (7).

Bu nedenle hastaların tanı anında maligniteler açısından taranması ve izlemleri boyunca da bulgular arasında kuşkulu olmak gerekmektedir.

Hipokalemik periyodik paralizi ile başlangıç gösteren primer Sjögren sendromu**Primary Sjögren's syndrome presenting with hypokalemic periodic paralysis**

Hande Ece Öz Mete Kara Gonca Karabulut Yasemin Kabasakal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öz

Primer Sjögren sendromu (PSJS) heterojen klinik bulgularla seyreden kronik sistemik otoimmün bir hastalıktır. PSJS'de renal tutulum sıklığı %4.9 ve renal tutulum öncesi ortalama hastalık süresi iki yıl olarak bildirilmiştir. En sık renal tutulum tübülointerstiyel nefrit (TIN) olup daha az sıklıkla glomerülofrit de görülebilmektedir. TIN bazı hastalarda izole elektrolit bozukluğu, distal renal tübüler asidoz (dRTA) yaparken bazı hastalarda ise son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (6). dRTA'un ise en sık klinik bulgusu hipokalemik paralizidir, bunun yanında nefrokalsinozis ve metabolik kemik hastalığına da yol açabilir. Bu yazıda PSJS'nin nadir bir başlangıç şekli olan renal tübüler asidoz ve hipokalemik periyodik paralizi olgusunu sunmaktayız.

Anahtar Sözcükler: Primer Sjögren sendromu, hipokalemik periyodik paralizi.

Abstract

Primary Sjögren's syndrome (PSJS) is a chronic systemic autoimmune disease with heterogeneous clinical findings. The incidence of renal involvement in PSJS was reported as 4.9% and the mean duration of disease before renal involvement was two years. The most common renal involvement is tubulointerstitial nephritis (TIN) and less frequent glomerulonephritis. TIN may lead to isolated electrolyte disorder and distal renal tubular acidosis (dRTA), while in some patients it may lead to end-stage renal failure (6). The most common clinical manifestation of DRTA is hypokalemic paralysis, which may lead to nephrocalcinosis and metabolic bone disease. We report a rare initial form of PSJS presenting with renal tubular acidosis and hypokalemic periodic paralysis.

Keywords: Primary Sjögren's syndrome, hypokalemic periodic paralysis.

Giriş

Primer Sjögren sendromu (PSJS), heterojen bulgularla seyreden kronik sistemik otoimmün bir hastalıktır. Prevelansı %0.01 - %0.09 ve insidansı 100 binde 3.1-11.8'dir (1). Hastaların %95'i sikka semptomları ile başlangıç gösterse de ekstraplandüler bulgular ile başlangıç da görülebilmektedir (2). Renal tutulum sıklığı %4.9 olarak bildirilmiştir (2). En sık renal tutulum tübülointerstiyel nefrit olup daha az oranda glomerülofrit görülebilmektedir (3).

Olgu

51 yaşında kadın hasta, 30 yıl önce polidipsi, poliüri, kas güçsüzlüğü ve dispneyle acil servise başvurmuş. Dört ekstremitede flask paralizi saptanan hastanın laboratuvar sonuçlarında normal anyon gap'li metabolik asidoz (pH:7,29 HCO₃: 14meq/l, pCO₂:28mmHg, pO₂:100 mmHg), hipokalemi (K: 1,9 mEq/L), alkali idrar ve idrar anyon gapte artış (pH: 7 ve idrar anyon gap:17) tespit edilmiş.

Amonyum klorid yükleme testi pozitif olarak saptanan hastaya distal renal tübüler asidoz (dRTA) tanısı konulmuş. Hastanın paralizi tablosu, potasyum ve sodyum bikarbonat replasmanı sonrası 48 saat içinde dramatik olarak düzelmiş. İki yıldır tekrarlayan paralizi atakları, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, fotosensitivite ve Raynaud fenomeni tanımlayan hastanın, ANA 1/640 granüler, anti-ro: 29 RU/mL ve anti-la: 4,8 RU/mL, RF: 102 IU/mL olarak saptanmış. Schirmer testi 2 mm/5 dk ve tükürük bezi biyopsisi Chisholm evre 4 ve renal biyopsi tübülointerstiyel nefrit (TIN) olarak sonuçlanmış. PSJS'na bağlı TIN saptanan hastaya oral siklofosfamid, 250mg klorokin fosfat, yüksek doz metilprednizolon ve NaHCO₃, KCL, CaCO₃ başlanmış. Özgeçmişinde sigara, alkol kullanımı yok, bir canlı doğum mevcut. Soy geçmişte annesinde diabetes mellitus dışında özellik yok. Takiplerine düzenli gelmeyen hasta 2002 yılında yaygın ağrı, proksimal kaslarda güçsüzlük şikâyetiyle başvurdu. Trendelenburg yürüyüşü, ekstremitelerde hiperaleji, proksimal kaslarda güçsüzlük saptanan hastanın laboratuvar sonuçlarında BUN 200 mg/dl, kreatinin 4,35 mg/dL, K:2,1mEq/L, kalsiyum: 6,5mg/dL, fosfor: 3,3 mg/dL, albümin: 2,6 g/dL, bikarbonat: 16,2 mEq/L, alkalin fosfataz: 672 u/l olarak saptandı. İdrar testinde pH:7 ve mikroskobisinde silendir olmaksızın bol eritrosit ve silme lökosit saptandı. Pelvis grafisinde sağ femurda Milkman fraktürü görüldü. Kemik biyopsisi osteomalazi ile uyumlu saptandı. TIN bulguları devam ettiğinden 100 mg/gün azatioprin ve kalsitriol başlandı. 2009 yılında hastaya renalreplasman tedavisi başlandı.

Yazışma Adresi: Hande Ece Öz
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı
E-mail: handeceeoz@hotmail.com

TIN'e bağılı son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaya renal transplantasyon planlanmaktadır. *Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.*

Tartışma

PSJS'nda renal tutulum sıklığı %4.9 olup renal tutulum öncesi ortalama hastalık süresi iki yıl olarak bildirilmiştir (2). Renal tutulum olan hastaların %40'ında başlangıçta elektrolit bozukluğu, dRTA, Fanconi sendromu, nefrolitiazis, poliüri, proteinüri, hematüri, renal fonksiyon defekti, aktif idrar sedimenti mevcut olup, %60'ında renal bulgular öncesi sikka semptomları bulunmaktadır (2,3). PSJS'nin neden olduğu TIN bazı hastalarda izole elektrolit bozukluğu, dRTA yaparken bazı hastalarda ise son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (6). DRTA'nın ise en sık klinik bulgusu hipokalemik paralizidir, bunun yanında nefrokalsinozis ve metabolik kemik hastalığı da gelişebilir (5). Ayrıca PSJS hastalarının üçte birinde belirgin metabolik asidoza yol açmaksızın izole idrar asidifikasyon bozukluğu ile seyreden inkomplet RTA olduğu saptanmıştır (4). Bizim hastamız da periyodik paralizisi tablosu ile hastaneye başvurmuş olmakla birlikte öncesinde sikka semptomları, fotosensitivite, Raynaud fenomeni gibi semptomlar mevcuttur. Histopatolojik olarak TIN renal

interstisyumu ve renal tübüleri saran CD4+ lenfositik infiltrasyonla karakterizedir (5). dRTA hastalarının bazılarında biyopsi bulgularının normal olması patogeneizde karbonik anhidraz, HATPaz, NaCl kotransportera karşı antikolların olabileceğini düşündürmektedir (5). Anti-ro ve anti-la antikollarının ekstraplandüler tutulum sıklığını arttırdığı bilinmekle birlikte renal tutulum ile ilişkisi net değildir. Yeterli çalışma olmadığından PSJS'de görülen TIN tedavisinde yaygın olarak kabul edilen bir yaklaşım bulunmamaktadır. Steroid tedavisinin etkin olduğu gösterilmiş olmakla birlikte immünsupresiflerin etkinliği konusunda çelişkiler mevcuttur. Steroid monoterapisine dirençli, başlangıçta renal fonksiyonlarında bozukluk ve yüksek IgG aktivitesine sahip hastaların siklofosamid ve sistemik steroid kombinasyonundan tek başına steroid tedavisine göre daha çok faydalandığı gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada da mikofenolat mofetil ve sistemik steroid kombinasyon tedavisinin renal fonksiyonlarda düzelme sağladığı saptanmıştır (4). Azatioprinin de renal fonksiyonlarda düzelme sağladığı olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (4). Sonuç olarak PSJS ekstraplandüler semptomlarla başlangıç gösterebilir, bunların farkında olmak erken tanıya olanak sağlar.

Kaynaklar

1. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1983-9.
2. Yang HX, Wang J, Wen YB, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: A retrospective study of 103 biopsy-proven cases from a single center in China. *Int J Rheum Dis* 2018(1):223-9.
3. Jain A, Srinivas BH, Emmanuel D, Jain VK, Parameshwaran S, Negi VS. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2018;38(12):2251-62.
4. Evans RD, Laing CM, Ciurtin C, Walsh SB. Tubulointerstitial nephritis in primary Sjögren syndrome: clinical manifestations and response to treatment. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016 17:2. doi: 10.1186/s12891-015-0858-x.
5. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(9):544-56.
6. Shen Y, Xie J, Lin L, Li X, et al. Combination cyclophosphamide/glucocorticoids provide better tolerability and outcomes versus glucocorticoids alone in patients with Sjögren's associated chronic interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 2017;46(6):473-80.

YAZIM KURALLARI

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organı olup, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazar(lar)a geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Açık Erişim ve Makale İşleme Ücreti

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir.

Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular makaleleri, olgu sunumlarını ve derlemeleri akademik/ eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve adapte ettiklerini aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve materyalden adapte edebilirler.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımladığı bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar iThenticate programı ile taranır. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin yayımlanması uygun bulunduktan sonra, tüm yazarlardan "Yayın Hakkı Devir Formu"nu imzalamaları istenir: "*Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayımlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayımlanmadı veya yayımlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz. Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz. Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarla istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malmze ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.*"

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm prospektif çalışmalar için, çalışmanın yapıldığı kurumdan Etik Kurul onayı alınmalı ve yazının içinde belirtilmelidir. Olgu sunumlarında; etik ve yasal kurallar gereği, hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, "*Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı*" cümlesi, makale metninde yer almalıdır.

Ege Tıp Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirilmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.egetipdergisi.com.tr adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Öz (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, "Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında *derleme* kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Olgu sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce *Abstract* bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve *Keywords* başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler. Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde, ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Dergi başlıkları, *Index Medicus*'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ark.* yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer *.jpg* veya *.gif* dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; *iv*, *im*, *po* ve *sc* şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100-İzmir

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186

E-posta : egedergisi35@gmail.com

Web : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors.

All new submissions to Ege Journal of Medicine are screened using iThenticate plagiarism checker software. The Editor and the member of the Editorial Board have right not to publish or send back to author(s) to be amended, edit or reject the manuscript. For further review, Editor or Editorial Board members send the article to the referee(s). The review process is double-blind. If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Open access statement and article submission charges

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

Copyright issues

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. This means that the authors and readers are free to copy and redistribute the material in any medium or format and remix, transform, and build upon the material as long as they follow the licensing terms which include giving appropriate credit, nor using the material for commercial purposes and if remixing, transforming, or building upon the material, they must distribute the contributions from the journal under the same license as the original

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: *"We, all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will*

produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members if requested. In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine. We also warrant that Editor, Associate Editors and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research."

Ege Journal of Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. It is the authors' responsibility to ensure compliance to ethical rules. For all prospective studies, Ethics Committee approval should be obtained from the local institution and it should be stated in the manuscript. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include a statement such as: *"Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records."*

Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the local institutional Ethics Committee.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website: www.egetipdergisi.com.tr.

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more than 250 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by one figure or one table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Publication Committee.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist four sections: "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words) and should not include reference. Abstracts of case reports (up to 200 words) should be unstructured. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions (if present) should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and at 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv, im, po, and sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova, 35100, Izmir, Turkey
Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186
E-mail : egedergisi35@gmail.com.tr
Website : www.egetipdergisi.com.tr/
www.dergipark.gov.tr/etd

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at www.egetipdergisi.com.tr

EGE TIP DERGİSİ
YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.

**EGE JOURNAL OF MEDICINE
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

