

Romatoid Artritli ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda Adalimumab ve İnfiliksımab Kullanımının İnflamatuvar Belirteçler, Sitokinler ve Matriks Metalloproteinaz-3 Düzeylerine Etkisi

Sibel Serin¹, Yıldız Okuturlar², Ayşe Gözkaman², Belkıs Nihan Coşkun², Vehbi Yağız¹, Kamil Dilek³

ÖZET:

Romatoid artritli ve ankilozan spondilitli hastalarda adalimumab ve infliximab kullanımının inflamatuvar belirteçler, sitokinler ve matriks metalloproteinaz-3 düzeylerine etkisi

Amaç: Romatoid Artrit (RA) ve Ankilozan spondilitli (AS) hastalarda, Adalimumab (ADA) ve İnfiliksımab (IFX) kullanımı ile elde edilen etkinliğin eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), interferon gama (IF- γ), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) yönünden karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 16'sı RA ve 15'i AS toplam 31 hasta alındı. RA'li hastaların yarısına ADA, diğer yarısına İNFİ, AS'li hastalardan 7'sine ADA 8'ine İNFİ randomize olarak uygulandı. Hastaların 0., 1., 4. ve 12. haftalarda kan örnekleri alındı. ESH ve CRP kontrollerle eş zamanlı olarak çalışıldı. IF- γ , IL-1 β , IL-6 ve MMP-3 ölçümleri için serumlar -20°C'de takip sonunda çalışılmak üzere saklandı.

Bulgular: ESH ve CRP'ye göre yapılan karşılaştırmada RA ve AS'de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). IF- γ her iki hastalıkta tespit edilebilen düzeylerin altında olup, IL-6 ve IL-1 β 'nin ölçülebilen serum seviyelerinin çok geniş bir aralıkta dağılımı nedeniyle sitokinler her iki hastalıkta her iki ilaç grubunda istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. MMP-3, her iki hastalıkta, her iki ilaç grubunda ESH ve CRP'ye benzer bir seyir gösterdi. Bununla birlikte MMP-3 özellikle AS'de ADA grubunda İNFİ grubuna göre anlamlı olarak daha fazla baskılandı ($p<0.05$).

Sonuç: MMP-3'ün AS'de ADA grubunda IFX grubuna göre anlamlı olarak daha fazla baskılandığı görüldü. Fakat AS'de ADA'nın etkinliğinin IFX'dan daha iyi olduğunun söylenebilmesi için bu yönde çok sayıda hastanın yer alacağı benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bunun yanında MMP-3'in kronik inflamatuvar artritlerin hastalık aktivitesini belirlemede ve tedaviye yanıtın takibinde sitokinlere göre daha kararlı bir belirteç olabileceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, ankilozan spondilit, adalimumab, infliximab

ABSTRACT:

Adalimumab and infliximab of use inflammatory markers, cytokines and matrix metalloproteinase-3 levels effect in patient with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis

Objective: We aimed to assess adalimumab(ADA) and infliximab(IFX) efficacy on the patients of rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) by using erithrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), interferon gamma (IF- γ), interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), matrix metalloproteinase 3 (MMP-3).

Material and Method: Sixteen RA, 15 AS patients were enrolled to this study. ADA was used on the half of RA patients , IFX was used on the other half randomly. ADA was used on 7 AS patients and IFX was used on 8 AS patients randomly too. Blood samples were taken at the weeks of 0, 1, 4 and 12. ESR and CRP were calculated at the same time with controls. Blood samples were hidden at the -20°C to evaluate after.

Results: There wasn't any significant difference between the groups of RA and AS patients in terms of ESH and CRP levels ($p>0.05$). IF- γ was found lower on both patient groups and IL-6 and IL-1 β were not included statistical analysis due to the wide range of values. MMP-3 levels was found correlated with ESR and CRP levels in both treatment and patient groups. MMP -3 was more suppressed at ADA treated group on AS patients according to the IFX group on AS patients significantly ($p<0.05$).

Conclusion: MMP-3 was significantly more depressed on ADA treated group of the AS patients according to IFX treated group. We think many similar studies that include more patients needs to be done to say ADA's better efficacy than in AS patients. It can be said that MMP-3 is a stable marker to determine the activity of chronic inflammatory diseases and monitoring response to therapy according to the cytokines.

Key words: Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, adalimumab, infliximab

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(1):18-24



¹Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye
²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa - Türkiye
³Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Sibel Serin,
Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
rdsibelocak@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
8 Ocak 2014 / January 8, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
14 Ocak 2014 / January 14, 2014

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) primer olarak eklemli tutan, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, sistemik, inflamatuvar kökenli, kronik hastalıklardır (1,2). Bu hastalıkların tedavisinde 10 yıldan fazla süredir biyolojik tedaviler kullanılmaktadır. Bunlar arasında yer alan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) inhibitörlerinin birçok sistemik inflamatuvar hastalıkta klinik ve radyolojik önemli iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (3). TNF- α inhibitörlerinden en yaygın kullanılanları anti-TNF- α monoklonal antikor (infliksımab-IFX ve adalimumab-ADA) ve solubl TNF- α reseptörü (etanercept)'dür. 2009 yılı ile birlikte Golimumab ve Certolizumab kullanıma sunulmuş yeni dönem TNF- α inhibitörleridir (4).

Gerek RA gerekse AS'de giderek kullanımı artan bu ilaçlarla ilgili olarak, özellikle ilk üç TNF- α inhibitörünün klinik olarak birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı söylenece de birebir etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalar kısıtlı sayıdadır (5,6). Literatürde son yıllarda her iki hastalıkla ilgili yapılmış çalışmalarda ilaçlara ait etkinlik genellikle klinik bulgular yanında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c-reaktif protein (CRP) ve bazı inflamatuvar sitokinler ölçülerek yapılmaktadır. TNF- α ve IL-6 gibi bazı sitokinlerin özellikle alanında bol miktarda bulunması ve INF- γ gibi bazılarının saptanamayacak düzeyde baskılanmış ile bu sitokinler inflamatuvar hastalıkların aktivitesinin ölçümünde ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılmıştır (7,8). Kollajen doku yıkım enzimleri olan MMP'ler ile yapılmış çalışmalarda bu açıdan umut vaat etmektedir (9).

Biz burada RA'li ve AS'li hastalarda, TNF- α inhibitörlerinden monoklonal antikor yapısındaki ADA ve IFX'in etkinliğinin klinik parametrelere ilave olarak biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılmasını amaçladık. Biyokimyasal belirteçlerden; akut faz proteinleri, ESH, CRP, inflamatuvar sitokinler (INF- γ , IL-1 β , IL-6) ve konnektif doku yıkım ürünü olan matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) düzeylerini değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya son bir yıl içerisinde Romatoloji polikliniğimize başvuran 18-65 yaş aralığında 16'sı RA ve

15'i AS olmak üzere toplam 31 olgu dahil edildi. RA tanısı için Amerika Romatizma Derneğinin 1987 yılındaki RA tanı kriterleri, AS tanısı içinse 1984 Modifiye New York Ölçütleri kullanıldı. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı alınarak, her hastadan aydınlatılmış hasta onam formu alındı.

Dahil edilme kriterleri, aktif hastalık döneminde olmak; RA için Hastalık Aktivite Skoru (Disease Activity Score28-DAS28) ≥ 5.1 ve AS için Hastalık Aktivite İndeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index-BASDAI) ≥ 4 ve Fonksiyonel İndeks (Bath AS Functional Index-BASFI) ≥ 4 , RA'da klasik DMARD'lara rağmen hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmaması, AS'de non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve sülfosalazine yanıtız olmak, pozitif serolojik belirteçlere sahip olmak ve TNF- α inhibitörü tedavisine uyum sağlayabilmek olarak belirlendi. Çalışmaya aktif enfeksiyonu olan, New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) sınıflamasına göre sınıf III-IV konjestif kalp yetersizliği olan, tespit edilmiş malignitesi veya pre-malign lezyonu olan, anafilaksi öyküsü ya da ilaca ve içerdiği diğer maddelere karşı allerjisi yada aşırı hassasiyeti olan hastalar dahil edilmedi.

Her iki grubun yarısına IFX, diğer yarısına ADA randomize edildi. IFX tedavisi, RA'de 3 mg/kg, AS'de 5 mg/kg dozunda hesaplandı. Başlangıçta 0.2 ve 6. haftada verilerek 8 haftada bir tekrar edildi. ADA, her iki gruba 40 mg dozunda 14 günde bir olacak şekilde subkutan uygulandı. NSAİİ alan hastalara ağrı olmadıkça ilaçlarını almamaları söylendi.

Çalışmaya katılan hastalardan 0., 1., 4. ve 12. haftalarda kan örnekleri alındı. ESH için EDTA'lı tüpler; CRP için jel seperatörlü antikoagülsüz tüpler kullanıldı. ESH ve CRP hastaların poliklinik kontrolleriyle eş zamanlı olarak çalışıldı. INF- γ , IL-1 β , IL-6, ve MMP-3 ölçümleri için alınan kanlar steril tüplerde toplandı. Oda ısısında 30 dk'lık pıhtılaşma sürecinden sonra 3400 rpm devirde 5 dk satrifüj edildi. Elde edilen serumlar plastik tüplere alınarak takip sonunda ELİSA laboratuvarında çalışılmak üzere (yaklaşık 10-90 gün) -20°C'de saklandı.

Laboratuvar Yöntemleri

ESH; 2 cc sitratlı tüpte Starsed cihazında westerngren yöntemiyle, CRP; Dade Behring BNII seroloji

cihazında nefelometri yöntemle çalışıldı. İNF γ , IL-1 β , IL-6 ve MMP-3 ölçümleri solid faz sandwich ELİSA kitleri (BİOSOURCE) ile gerçekleştirildi.

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 13.0 programı kullanıldı. Analizde kullanılan yöntemlerden Mann Whitney U testi ile iki grup arasında hesaplanan yüzde değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlılığı, Wilcoxon testi ile başlangıca göre olan yüzde değişimin istatistiksel olarak anlamlılığı test edildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki kare testi kullanıldı. Çalışmada bakılan parametrelerden IL-6, IL-1 β 'nin tespit edilebilen serum seviyelerinin dağılımı çok geniş bir aralıktan dolayı ortalama ve standart sapmanın ait olduğu grubu yansıtmayacağı düşünüldü. Bu nedenle ölçülebilen hasta sonuçları bilgi maksadıyla direkt verilir, hasta sayıları ve değerler üzerinden karşılaştırma yapıldı.

BULGULAR

Yaptığımız çalışmada 8'i ADA, 8'i IFX alan 16 RA'li, 7'si ADA, 8'i alan 15 AS'li toplam 31 hasta yer aldı. Her iki gruptaki ADA ve alan alt gruplar Tablo 1

Tablo 1: RA'li hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	ADA (n=8)	IFX (n=8)
Yaş	46.50±7.6	44.75±8.52
Cinsiyet		
- Kadın	5 %62.5	8 %100
- Erkek	3 %37.5	0 %0
Semptom süresi (yıl)	10.25±7.1	10.25±6.96
Hastalık süresi (yıl)	7±5.31	7.62±5.75
Osteoporoz	3 %37.5	3 %37.5
Sigara	2 %25	2 %25
RF (+)	7 %87.5	6 %75
AntiCCP (+)	5 %62.5	6 %75
DAS28	6.62±0.58	6.45±0.75
VAS	92.5±14.88	76.87±17.91
ESH (mm/h)	38.5±14.66	52±20.48
CRP (mg/dl)	3.96±5.32	2.11±0.69
İlaçlar		
- NSAİİ	7 %87.5	6 %75
- Prednisolon	8 %100	7 %87.5
- MTX	8 %100	8 %100
- HDQN	4 %50	2 %25
- SSZ	7 %87.5	6 %75
- LEF	3 %37.5	6 %75

(p>0.05)

ve 2'de gösterildi. Her iki tedavi grubu arasında demografik veri ve başlangıçtaki hastalık aktiviteleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). RA'daki aktivite skoru DAS28'de ve AS'daki aktivite indeksleri BASDAİ ve BASFİ'de her iki tedavide başlangıçla kıyaslandığında tüm haftalarda anlamlı farklılık varken, gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı (Tablo 3, 4).

RA'in biyokimyasal belirteçlerinden ESH'da her iki ilaç grubunda başlangıç haftasına göre istatistiksel

Tablo 2: AS'li hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	ADA (n=7)	IFX (n=8)
Yaş	33.5±79.1	42±12.23
Cinsiyet		
- Kadın	0 %0	2 %25
- Erkek	7 %100	6 %75
Semptom süresi (yıl)	7.28±5.08	14.87±8.93
Hastalık süresi (yıl)	6±4.04	4.25±3.69
Baş-duvar m. (cm)	2.52±2.33	2.96±2.9
Göğüs exp. (cm)	2.98±0.97	3±1.2
M.Shouber (cm)	2.52±1.02	2.78±1.69
BASDAİ	7.28±1.33	7.01±1.42
BASFİ	5.50±2.65	2.64±1.85
VAS	94±10.8	93.12±9.61
ESH (mm/h)	30.71±6.26	39.12±13.01
CRP (mg/dl)	3.13±1.006	2.82±2.35
Tutulum		
- Periferik	3 %42.85	2 %25
- Yalnızca aksiyel	4 %57.15	6 %75
Osteoporoz	4 %51.1	2 %25
HLA B27 (+)	5 %71.4	8 %100
Sigara	3 %42.9	1 %12.5
İlaçlar		
- NSAİİ	5 %71.4	6 %75
- DMARD	6 %85.7	3 %37.5

(p>0.05)

Tablo 3: RA'de DAS28 ortalama sonuçları

	DAS28			
	ADA	IFX	Fark ort±SD	^a p
0. hafta	6.62±0.58	6.45±0.75		
1. hafta	4.75±1.02	4.03±0.68		
4. hafta	4.03±1.56	3.85±0.90		
12. hafta	3.47±1.34	3.68±1.50		
	Fark ort±SD	^ap	Fark ort±SD	^ap
0-1 hafta	-0.27±0.15	0.012*	-0.37±0.10	0.012*
0-4 hafta	-0.39±0.23	0.012*	-0.40±0.12	0.012*
0-12 hafta	-0.47±0.20	0.012*	-0.43±0.21	0.012*

^aWilcoxon Signed Rank test, *p<0.05

Tablo 4: AS aktivite indekslerinin ortalama sonuçları

	BASDAİ				BASFi			
	ADA		IFX		ADA		IFX	
0. hafta	7.28±1.33		7.01±1.42		5.50±2.65		2.64±1.85	
1.hafta	3.29±1.84		2.00±1.04		2.74±1.87		0.76±0.700	
4. hafta	2.51±1.11		1.35±1.14		1.61±0.99		0.588±0.94	
12. hafta	1.37±0.82		0.58±0.65		1.04±1.01		0.38±0.45	
	Fark ort±SD	^a p	Fark ort±SD	^a p	Fark ort±SD	^a p	Fark ort±SD	^a p
0-1 hafta	-0.54±0.25	0.018*	-0.71±0.13	0.012*	-0.40±0.35	0.018*	-0.61±0.38	0.017*
0-4 hafta	-0.63±0.18	0.018*	-0.80±0.17	0.012*	-0.58±0.33	0.028*	-0.79±0.24	0.012*
0-12 hafta	-0.81±0.11	0.018*	-0.91±0.09	0.012*	-0.78±0.20	0.018*	-0.84±0.15	0.012*

^aWilcoxon Signed Rank test, *p<0.05**Tablo 5:** RA'de laboratuvar değerlerinin ortalamaları, yüzde değişimleri, wilcoxon ve manwhitney u testi sonuçları

	ESH mm/h				CRP mg/dl				MMP-3 ng/ml			
	ADA		IFX		ADA		IFX		ADA		IFX	
0. hafta	38.5±14.66		49±23.23		3.96±5.32		1.68±0.88		7.06±5.23		-0.17±0.55	
1. hafta	31.75±13.44		37.00±23.20		0.58±0.48		0.57±0.35		-0.35±0.33		4.52±4.93	
4. hafta	23.75±20.42		37.62±35.68		1.98±3.37		1.01±0.80		3.62±3.51		2.70±1.95	
12. hafta	25.00±14.11		141.37±30.38		2.83±3.59		3.02±3.23		4.20±4.70		3.30±3.30	
	Fark ort±SD	^a p	Fark ort±SD	^a p	Fark ort±SD	^a p	Fark ort±SD	^a p	Fark ort±SD	^a p	Fark ort±SD	^a p
0-1 hafta	-0.18±0.26	*	-0.21±0.30	*	-0.67±0.44	0.01	-0.58±0.29	0.01	-0.08±0.26	*	-0.17±0.55	*
0-4 hafta	-0.38±0.51	*	-0.35±0.32	*	-0.44±0.66	*	-0.43±0.34	*	-0.35±0.33	0.02	-0.43±0.34	0.01
0-12 hafta	-0.29±0.34	*	-0.18±0.44	*	-0.11±0.84	*	1.18±2.73	*	-0.12±0.89	*	-0.35±0.46	*

^aWilcoxon Signed Rank test, *(p>0.05)

olarak anlamlılık saptanmadı. CRP'e göre yapılan karşılaştırmada her ilaç grubunun 1. Haftası (p<0.01) dışında diğer haftalarda başlangıca göre anlamlı farklılık yoktu. MMP-3'te her iki ilaç grubunda 4. haftası (p<0.02) dışında başlangıca göre istatistiksel anlamlı cevap elde edilmedi. Gruplar arasında ESH, CRP ve MMP-3'de istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı. (Tablo 5).

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

IF- γ düzeyleri her iki ilaç grubunda oldukça düşük düzeylerdeydi, takip süresi boyunca ölçülebilen değeri olan hastaya rastlanmadı. IL-1 β , grubundan 1 hasta haricinde her iki grupta beklenenin aksine başlangıçta ölçülemeyecek düzeylerde idi. Sonraki haftalarda ADA grubunda 2 hastada, grubunda 3 hastada tedavinin 12. haftasında serumda saptanabilir hale geldi.

AS'in biyokimyasal parametrelerinden ESH'da ADA grubunda 4. ve 12. haftalarda başlangıca göre istatistiksel anlamlı yanıt varken, grubunda tüm kontrol haftalarında istatistiksel anlamlı yanıt olduğu görüldü. CRP'de her iki ilaç grubunda tüm haftalarda istatistiksel anlamlılığın olduğu tespit edildi. Ancak gruplar arasında ESH ve CRP'de istatistiksel anlamda farklılığa rastlanmadı. MMP-3'te ADA'da tedavinin başlangıcına göre tüm haftalarda anlamlı istatistiksel cevap elde edilirken, 'da hiç bir haftada istatistiksel olarak anlamlı cevap elde edilemedi. Gruplar arasında ADA

Tablo 6: AS'de laboratuvar değerlerinin ortalamaları, yüzde değişimleri, wilcoxon ve manwhitney u testi sonuçları

	ESH mm/h		CRP mg/dl				MMP-3 ng/ml					
	ADA	IFX	ADA	IFX	ADA	IFX	ADA	IFX				
0. hafta	21.57±12.29	32.87±18.03	2.96±1.26	2.82±2.35	7.27±6.87	3.21±2.85						
1.hafta	14.42±10.79	18.75±19.08	0.64±0.37	0.36±0.21	5.71±6.40	2.62±2.09						
4. hafta	7.28±3.72	11.37±15.50	0.66±0.654	0.30±0.11	2.82±2.25	2.09±1.49						
12. hafta	4.42±2.29	13.50±17.26	0.32±0.17	0.30±0.19	1.33±0.76	1.76±0.94						
	Fark ort±SD	*p	Fark ort±SD	*p	Fark ort±SD	*p	Fark ort±SD	*p	Fark ort±SD	*p		
0-1 hafta	-0.32±0.22	*	-0.58±0.35	0.01	-0.79±0.09	0.01	-0.76±0.22	0.01	-0.21±0.32	0.04	-0.04±0.35	*
0-4 hafta	-0.75±0.14	0.01	-0.76±0.27	0.01	-0.79±0.15	0.01	-0.84±0.09	0.01	-0.47±0.33	0.02	-0.01±0.85	0.01
0-12 hafta	-0.85±0.06	0.01	-0.71±0.29	0.01	-0.89±0.05	0.01	-0.80±0.15	0.01	-0.52±0.71	0.04	-0.16±0.60	*

*Wilcoxon Signed Rank test. *(p>0.05)

grubundaki hastaların 12. haftadaki serum düzeylerinde elde edilen azalmanın 'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.04) (Tablo 6).

AS'de IL-6 seviyeleri ADA grubunda sadece 1 hastada başlangıç haftasında tespit edilebilecek düzeydeydi. Diğer hastalarda serum IL-6 seviyeleri tespit edilebilen düzeylerin altında seyretti. IFX grubunda tedavi başlangıcında IL-6 seviyesi tespit edilebilen 3 hastanın, 2'sinde IL-6 seviyeleri 1. haftadan itibaren tespit edilebilen değerlerin altına geriledi. 1 hastada 12. haftaya kadar serum düzeyleri ölçülebilen değerin üzerinde kalmakla birlikte azalmaya devam etti. Geriye kalan 1 hastada ise 12. haftada minimum değerin yaklaşık 250 katı kadar bir değer tespit edildi.

AS'de IF- γ serum düzeylerine bakıldığında her iki gruptaki başlangıç seviyelerinin RA'deki gibi oldukça düşük düzeylerde olduğu gözlemlendi. 12 haftalık takip süresi boyunca her iki grupta tespit edilebilen IF- γ değerine rastlanmadı. IL-1 β 'nin ölçülebilen serum seviyeleri IFX grubundan 2 hasta dışında her iki tedavi grubunda tüm hastalarda oldukça düşük düzeylerde seyretti. IFX grubundaki 1 hastanın serum IL-1 β düzeyinin başlangıçta tespit edilemezken 12. haftada 280 pg/ml seviyesine kadar arttığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda ikisi de monoklonal antikor yapısındaki INX ve ADA'nın etkinliğini karşılaştırmak için RA'de ve AS'de Amerikan Romatizma Topluluğunun (ACR) önerdiği biyokimyasal belirteçlerden (10) ESH, CRP'nin yanında, inflamatuvar sitokinler

INF- γ , IL-1 β , IL-6 ve konnektif doku yıkım ürünü MMP-3 düzeylerinin ölçümünü yaptık. ESH ve CRP'ye göre yapılan karşılaştırmada RA ve AS'de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (>0.05). IF- γ her iki hastalıkta tespit edilebilen düzeylerin altında olup, IL-6 ve IL-1 β 'nin ölçülebilen serum seviyelerinin çok geniş bir aralıkta dağılması nedeniyle sitokinler her iki hastalıkta her iki ilaç grubunda istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. MMP-3, her iki hastalıkta, her iki ilaç grubunda ESH ve CRP'ye benzer bir seyir gösterdi. Bununla birlikte MMP-3 özellikle AS'de ADA grubunda IFX grubuna göre anlamlı olarak daha fazla baskılandı (<0.05).

Michael E ve Gerd R Burmester'in RA'li hastalarda, ADA ile yaptıkları çalışmalarda CRP'deki gerileme oranlarının 24. hafta sonuna kadar giderek arttığını bildirmişlerdir (11,12). Peter E. Lipsky'nin yaptığı IFX çalışmasında 54. haftaya kadar CRP'deki gerilemenin devam ettiği bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda RA'li hastalarda CRP'de 1. haftada elde edilen cevabın 12. haftada giderek azaldığı, hatta IFX grubunda CRP artışının olduğu görüldü. Çalışmamızda ESH, RA'de her iki ilaç grubunda son haftalara kadar azalan oranlarda da olsa gerilemenin sürdüğü görüldü. 12. haftada cevapsız ve aktivasyonu olan hastaların etkisiyle ESH'da gerilemenin her iki grup ilaçla da azaldığı gözlemlendi.

AS'de ise elde edilen ESH ve CRP yanıtın takip sonuna kadar artarak devam ettiği gözlemlendi. 12 haftalık izlem boyunca klinik ve laboratuvar olarak hastalığı aktive olan hastaya rastlanmadı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Van der Heijde D ve arkadaşla-

rının AS'li hastalarda IFX ile yapılan çalışmasında CRP seviyeleri 24. haftada tedavi başlangıcına göre %68.7 oranında gerilemişti (14).

Çalışmamızda bazı sitokinlerin serum seviyelerinin tespit edilememesi, bazılarının çok yüksek konsantrasyonlarda ölçülmesinin sebepleri arasında bu sitokinlerin yarılanma ömürlerinin farklı olması, sitokinlerin doğal inhibitörlerinin varlığı, sitokinlerin serumda tespiti için diğer çalışmalarda olduğu gibi çok sayıda ölçüm yapılamaması ya da kültür ortamından elde edilme yönteminin uygulanmaması sayılabilir (15-17). Bununla birlikte hastalar arasında kendi kendini sınırlandırabilen ÜSYE, diyare ve yüzeysel deri enfeksiyonlarının yanında kültür pozitif İYE gibi enfeksiyonların görülmesi tedavi altında sitokinlerde meydana gelen aşırı yüksekliklerin bir sebebi olabilir. Böylece inflamatuvar sitokinlerin bir çok faktörden direkt yada dolaylı olarak etkilenmesi nedeniyle tedaviye yanıtın takibinde kullanılmasının objektif bir değerlendirme sağlamayacağı düşünülebilir.

90'lı yıllardan itibaren yapılan çalışmalarda inflamasyonla giden RA, AS gibi bir çok inflamatuvar hastalıkta başta MMP-3 olmak üzere MMP'ların serum seviyelerindeki yüksekliklerin sinoviyal inflamasyonun güçlü bir belirteci olduğu, MMP-3 serum seviyelerinin ESH, CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar parametreler ve klinik aktivite indeksleri ile korele olduğu söylenmektedir (18). C Ribbens ve ark.'ı RA, polimiyaljiya romatika, psöriatik artrit, akut kristal artrit gibi sinovit ile karakterize inflamatuvar artritli hastalıklarda MMP-3 serum seviyelerinin arttığını, MMP-3 seviyelerinin hastalığın akut veya kronik, eroziv veya noneroziv olup olmadığında yol gösterici olacağını söylemişlerdi (19). RA'de ADA ile yapılmış çalışmalardan Den Broeder ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda ADA'nın MMP-1, MMP-3, pro-MMP-1, pro-MMP-3 ve ICAM-1 gibi kartilaj ve sinoviyal markırların düzeylerinde önemli azalmalara sebep olduğu bildirilmişti (20). Kanadalı araştırmacıların AS'li hastalarda yaptığı çalışmada, 82 hastaya ADA ve plasebo benzer şekilde uygulanmış, sinovitin (MMP-3) ve tip II kollagen degradasyonun (üriner tip II kollajen C telopeptid) potansiyel biyomarkerlerinin belirgin olarak suprese olduğu görülmüştü (21). Maksymowych ve ark.ı AS'li hastalarda IFX tedavisinin 14. haftasında BASDAİ deki değişiklik ve MMP-3 serum seviye-

lerindeki değişikliğin birbirleriyle önemli derecede korele olduğunu göstermişti (22). Wendling D ve ark'nın AS'li hastalarda TNF- α inhibitörü tedavisi ile MMP-3 ve Katepsin K, IL-17 seviyelerindeki değişiklikleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmada, tedavinin başlangıcında ve 10 hafta sonra BASDAİ, ESH, CRP, MMP-3, Katepsin K seviyeleri ölçülmüştü. Hastaların başlangıç MMP-3 seviyeleri kontrol grubuna göre oldukça yüksekti. Katepsin K ve IL-17'deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmanın tek korele sonucu ESH ve CRP arasında tespit edilmişti. 10 hafta sonunda TNF- α inhibitörü alabilen 13 hastanın yapılan MMP-3 belirgin olarak düşmüştü. ESR, CRP ve BASDAİ'de belirgin şekilde gerilemişti. Ancak MMP-3 ile diğer belirteçler arasında korelasyon bulunmamıştı. Yine de MMP-3'ün AS'de hastalık aktivitesini göstermede önemli bir biyomarkır olduğu söylenmişti (23).

Bizim çalışmamızda RA'li ve AS'li hastalar arasında hastalık aktivitesi yüksek olan ve özellikle RA'li hastalardan tedavi altında aktivasyon gerçekleşenlerde başlangıç MMP-3 seviyelerinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. MMP-3 genel olarak her iki grupta takip boyunca ESH ve CRP seyirlerine benzer bir seyir izleyerek, son haftaya kadar düşme eğilimi gösterdi. Bununla birlikte RA'li hastalarda MMP-3 azalma oranları arasında iki grup arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. AS'li hastalarda MMP-3 düzeyleri yine ESH ve CRP seyirine benzer biçimde her iki grupta takip süresi boyunca giderek azaldı. Her iki grubun en düşük MMP-3 düzeylerine 12 haftada ulaştığı görüldü. Gruplar arasında MMP-3'e göre istatistiksel anlamlılığa bakıldığında ADA tedavisi alan gruptaki hastaların 12. haftadaki serum düzeylerinde elde edilen azalmanın IFX'a göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi.

Sonuç olarak çalışma verilerimiz göz önüne alındığında, MMP-3'ün AS'de ADA grubunda IFX grubuna göre anlamlı olarak daha fazla baskılandığı görüldü. Fakat AS'de ADA'nın etkinliğinin IFX'dan daha iyi olduğunun söylenebilmesi için bu yönde çok sayıda hastanın yer alacağı benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bunun yanında MMP-3'in kronik inflamatuvar artritlerin hastalık aktivitesini belirlemede ve tedaviye yanıtın takibinde sitokinlere göre daha kararlı bir belirteç olabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Clarke A, Vyse TJ. Genetics of rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 248-57.
2. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1441-6.
3. Sharma PK, Hota D, Pandhi P. Biologics in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 231-6.
4. Flood J. Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors. *Managed Care* 2008; 17: 1-5.
5. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost effectiveness. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-229.
6. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-158.
7. Moreland LW. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 39-53.
8. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1038-47.
9. Fatima F. Biologic Response Modifiers. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004; 12: 16-21.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81.
11. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
12. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sa'ez I, Malaise M, Tzioufas AG et al. Adalimumab Alone and in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: The Research in Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 732-9.
13. Lipsky PE. Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
14. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-91.
15. Feldmann M, Brennan FM, Williams RO, Woody JN, Maini RN. The transfer of a laboratory based hypothesis to a clinically useful therapy: the development of anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 59-80.
16. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-TNF alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-52.
17. Pascual M, Nieto A, Matarán L, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martín J. IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2000; 1: 338-40.
18. Rengel Y, Ospelt C, Gay S. Proteinases in the joint: clinical relevance of proteinases in joint destruction. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 221-31.
19. Ribbens C, Martin Y, Franchimont N, Kaiser M, Jaspar J, Damas P, et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 161-6.
20. Den Broeder AA, Joosten L, Saxne T, Heinegard D, Fenner H, Miltenburg A, et al. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 311-8.
21. Wailoo A, Bansback N, Chilcott J. Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance. *Rheumatology* 2008; 47: 119-20.
22. Maksymowych WP, Landewe' R, Conner-Spady B, Dougados M, Mielants H, Van der Tempel H, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1846-53.
23. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effect of TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 559-62.