

## HLA-B27 POZİTİFLİĞİNİN ERKEK ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA ANTI-TNF- $\alpha$ TEDAVİ CEVABINA ETKİLERİ

### EFFECTS OF HLA-B27 POSITIVITY ON ANTI-TNF TREATMENT RESPONSE IN MALE ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS

Sühan TAŞKIN<sup>1</sup>, Zeynep ALPOĞUZ<sup>1</sup>, Mehmet Onat ÇAKIT<sup>2</sup>, Melek AYKUT<sup>1</sup>, Burcu Duyur ÇAKIT<sup>1</sup>, Hakan GENÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

<sup>2</sup>SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 51 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2018 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :140-144

#### ÖZET

**AMAÇ:** Anti-TNF tedavi alan erkek Ankilozan Spondilit (AS) hastalarında HLA-B27 pozitifliğinin anti-TNF tedavi etkinliği üzerindeki olası etkilerini araştırmaktır.

**MATERYAL VE METOD:** Bir yıldır anti-TNF tedavi alan 30 erkek AS hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların kullandığı anti-TNF tedavi ajanları, demografik veriler ve laboratuvar aktivite parametreleri kaydedildi. Hastaların ağrı düzeyleri Vizüel Analog Skala (VAS), Hastalık aktivitesi Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASHAI), fonksiyonel durum Bath ankilozan spondilit fonksiyon indeksi (BASFI) ile değerlendirildi. Hastalar HLA-B27 (+) (11 hasta) ve HLA-B27 (-) (19 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve hastalık aktivite ve fonksiyon parametreleri karşılaştırıldı. BASHAI ve BASFI değerlendirmeleri tedavi öncesi ve 1. yıl sonunda yapıldı.

**BULGULAR:** Retrospektif analize dahil edilen 30 erkek AS hastasının 11'inde HLA-B27 (+)'ti. HLA-B27 (+) hastaların yaş ortalamaları 38.18±8.18 yıl, HLA-B27 (-) hastaların yaş ortalamaları 40.57±5.89 yıldır. Grupların yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ortalama hastalık süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu (HLA-B27 (+) :15.9±7.4 yıl, HLA-B27 (-): 15.89±4.71 yıl, p>0.05). Grupların başlangıç ortalaması BASHAI (HLA-B27 (+):6.15±1.41, negatif: 6.72±1.1) ve BASFI (HLA-B27 (+) :5.59±1.9, HLA-B27(-) : 5.97±1.49) değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05). Gruplar BASHAI ile bakılan hastalık aktivitesi açısından karşılaştırıldığında HLA-B27 pozitifliğinin 1. yıl anti-TNF etkinliğine belirgin etkisi saptanmadı (p>0.05). Bununla beraber HLA-B27 (+) hastalarda anti-TNF tedavi ile 1.yılda BASFI ile değerlendirilen fonksiyonel parametrelerin daha belirgin olarak düzeldiği tespit edildi (p=0.016).

**SONUÇ:** HLA-B27 (+) AS hastalarında anti-TNF tedavi HLA-B27 (-) hastalara göre fonksiyonel parametrelerde 1 yılda belirgin düzelmeye sağladığı gözlemlendi. Bununla birlikte HLA-B27 pozitifliğinin AS'li hastalarda anti-TNF tedavisi ile elde edilen hastalık aktivite azalması üzerinde belirgin fark yaratmadığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** ankilozan spondilit, anti-tnf, tedavi, HLA B27

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:**To evaluate the possible effects of HLA-B27 positivity in male Ankylosing Spondylitis (AS) patients receiving Anti-TNF treatment on the Anti-TNF treatment effectivity.

**MATERIALS AND METHODS:** The data of 30 male AS patients who have been receiving anti-TNF treatment for three years have been retrospectively inspected. Anti-TNF agents used by the patients, demographic data and laboratory activity parameters were recorded. Patients' levels of pain were evaluated by visual analog scale (VAS) whereas disease activity was evaluated by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and functional status was evaluated by Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI). Patients were separated into two groups as HLA-B27 (+) (11 patients) and HLA-B27 (-) (19 patients) and disease activity and function parameters were compared. BASDAI and BASFI were evaluated initially and after 1 year follow up.

**RESULTS:** 11 out of 30 male AS patients who were included in the retrospective analysis were HLA\_B27 (+). The average age of the HLA-B27 (+) patients was 38.18±8.18 years whereas the average age of HLA-B27 (-) patients was 40.57±5.89 years. The groups did not have statistically significant difference in terms of their average ages (p>0.05). There was no difference between the groups in terms of the duration of the disease (HLA-B27 (+): 15.9±7.4 years, HLA-B27 (-): 15.89±4.71 years, p>0.05). There were no significant differences observed in the initial average BASDAI (HLA-B27 (+): 6.15±1.41, HLA-B27 (-): 6.72±1.1) and BASFI (HLA-B27 (+): 5.59±1.9, (-): 5.97±1.49) values (p>0.05). No prominent effect of HLA-B27 positivity to first, second and third year anti-TNF activity was observed when the groups were compared according to the disease activity evaluated by BASDAI (p>0.05). On the other hand, functional parameters evaluated by BASFI on HLA-B27 (+) patients on the first year of Anti-TNF treatment were inspected to be more significantly recovered (p=0,016), yet there were no differences between the groups on the second and third years.

**CONCLUSION:** Compared to the HLA-B27 (-) patients, anti-TNF treatment in HLA-B27 (+) patients is seen to cause more prominent improvement in functional parameters. However, HLA-B27 positivity in AS patients is not observed to create any significant difference on the disease activity decrease caused by Anti-TNF treatment.

**Key Words:** ankylosing spondylitis, anti-tnf therapy, HLA B27.

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Melek AYKUT

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Ulucanlar ANKARA

Tel: +90 555 528 94 93 e-posta: mlk.aykut@gmail.com

## GİRİŞ

Spondiloartritler (SpA) major histokompatibilite antijenleri (HLA-B27) ile büyük oranda ilişkili bir grup hastalıktır. SpA'ler aksiyal SpA ve periferel SpA'ler olarak iki ana alt grupta incelenirler (1,2). Aksiyal SpA terimi genellikle kronik inflamatuvar bel ağrısı ile birlikte artrit, entezit, üveit, daktilit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriazis gibi diğer klinik özellikleri tanımlamak için kullanılır. Aksiyal SpA, bir de ankilozan spondilit (AS) ve nonradyografik aksiyal SpA olarak da alt sınıflara ayrılır (3,4).

SpA patofizyolojisi romatoid artrit (RA) farklı olsa da hem SpA hem de RA tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa inhibitörleri gibi biyolojik tedavilerden fayda görürler. TNF inhibitörleri, infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol etkinliği AS hastalarında gösterilmiştir (5). Ancak hastaların bir kısmı bu tedavilere yanıt vermemektedir veya zaman içinde etkinlikleri azalmaktadır. Bir kısmında da tedaviyi kesmek zorunda bırakan yan etkiler ortaya çıkmaktadır (6).

Anti-TNF ilaçlar inflamatuvar artrit tedavileri için oldukça önemli bir gelişme ve tedavi seçeneğidir. Bu ilaçların etkinliği ve güvenilirliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7,8) Anti-TNF ilaçlar enfeksiyon risklerini, özellikle tüberküloz reaktivasyonu ve diğer oportünistik enfeksiyon risklerini artırır. Bu ilaçlara cevabı etkileyecek prediktörlerin belirlenmesi, klinik pratikte tedavi seçimlerini etkileyecek kararlarda hekimlere fayda sağlaması açısından önemlidir. RA hastalarında biyolojik tedavilere cevabı gösteren çeşitli klinik ve serolojik belirteçler tanımlanmıştır (9,10). Ancak AS hastalarında tedaviye cevabı öngörececek belirteçler hakkında bilgi azdır (11).

HLA-B27 aleli, AS gelişimiyle ilişkili en güçlü genetik faktördür. AS hastalarının sadece %10-25'i HLA-B27 (-)'tir. HLA B27 (+)'liğinin anti-TNF tedavisini yanıtlarında prediktif değeri ile ilgili yayınlar tartışmalıdır. HLA B27 (+)'liğinin tedaviye yanıtı pozitif etkilerinin olduğuna ya da etkisiz olduğuna dair yayınlar mevcuttur (12,13). Bu çalışmanın amacı HLA-B27 (+) ve (-) hastalar arasında, anti-TNF tedavisine yanıtlarında, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

## MATERYAL VE METOD

Kliniğimiz Romatoloji polikliniğinde Mayıs 2014 ve Haziran 2018 tarihleri arasında düzenli olarak takip edilen, AS tanısı almış, HLA-B27 gen analizi yapılmış, anti-TNF tedavisi alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Aksiyal AS tanısı modifiye New York kriterleri ve/veya Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) kriterlerine göre konuldu (14,13). Hastaların aldığı Anti-TNF tedaviler kaydedildi. Anti-TNF tedavisi başlanmadan önceki demografik veriler kaydedildi. Çene-sternum mesafesi, Schoeber testi, parmak-zemin mesafesi kaydedildi. Hastalarda

laboratuvar aktivitesi eritrosit sedimantasyon hızı ile belirlendi.

Aktif hastalığı olan 18 yaşını geçmiş AS hastaları ,yani en az 3 aydır, en az 1 steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç almalarına rağmen Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASHAI)  $\geq 4$  olan vakalar anti-TNF tedavi alabiliyordu. Anti-TNF tedaviler, infliksimab 5 mg/kg 6 haftada bir, adalimumab 40 mg 2 haftada bir, etanercept 25 mg haftada 2 veya 50 mg haftada 1, golimumab 50 mg ayda 1 ve sertolizumab pegol yükleme dozunun ardından 200 mg 2 haftada 1 veya 400 mg ayda 1 şeklinde uygulandı.

Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) fiziksel fonksiyonu değerlendirmek için kullanıldı ve 0-10 vizuel analog skala (VAS) ile belirlendi (0=en iyi, 10=en kötü). BASFI skoru hasta tarafından dolduruldu ve skor 10 sorunun toplamı 10'a bölünerek hesaplandı. Hastalar Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş versiyonu kullandılar (15).

Hasta tarafından rapor edilen hastalık aktivitesi ölçmek için BASHAI'nin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş versiyonu kullanıldı (16). Hastalıkla ilgili bazı bulgular 6 soruyla (boyun, bel ve kalça ağrısı, yorgunluk, eklem ve entesis ağrısı, sabah tutukluğunun süresi ve ciddiyeti) VAS ile 0-10 üzerinden değerlendirildi (0=en iyi, 10=en kötü).

## İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 15.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı veriler içindeki sürekli değişkenler ortalama (standart sapma) olarak sunuldu, nominal değişkenler hasta sayısı veya yüzde olarak bildirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Ki-kare testi ile her iki grup arasında kullanılan ilaçlar arasında fark olup olmadığı değerlendirildi. Sayısal veriler için normal dağılım göstermedikleri belirlendikten sonra non-parametrik testler yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında nonparametrik Mann Whitney U testi kullanıldı. Wilcoxon testi grup içi karşılaştırmalarda kullanıldı. İlaçların etkinliği ile değerlendirme one-way ANOVA ve posthoc Bonferoni düzeltmesiyle yapıldı. Korelasyon analizi nonparametrik Spearman testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı düzey kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 erkek AS hastasının 19'u HLA-B27 (-) (yaş ortalaması  $40.57 \pm 5.8$ ) ve 11'i HLA B27 (+) (yaş ortalaması  $38.18 \pm 8.18$ ) idi. Her iki grubun demografik verileri, klinik özellikleri ve kullandığı ilaçlar **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Gruplar yaş, klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

HLA B27 (+) ve (-) hastaların anti-TNF tedavisi başlanmadan önceki BASHAI ve BASFI değerleri benzerdi

**Tablo 1: Her iki grubun demografik ve klinik karakteristikleri ve kullandığı ilaçlar.**

	HLA B27 (+)	HLA B27 (-)	p
Yaş (yıl) (min-maks)	38.18±8.18(24-50)	40.57±5.89 (28-48)	p>0.05
Hastalık Süresi (yıl) (min-maks)	15.9±7.4 (5-25)	15.89±4.71 (8-22)	p>0.05
Shoerber (cm)	3.63±2.05 (1-8)	3.92±1.25 (1-6.5)	p>0.05
Çene-sternum mesafesi (cm)	1.81±2.31 (0-7)	1.92±2.09 (0-8)	p>0.05
El parmak-zemin mesafesi (cm)	21±14.06 (0-50)	23.36±16.56 (1-50)	p>0.05
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa)	41.45±30.2 (6-108)	31.36±27.74 (5-112)	p>0.05
<b>Anti-TNF İlaç (n(%))</b>			
Etanersept	5(45.5)	6(31.6)	p>0.05
Adalimumab	3(27.3)	2(10.5)	
İnfliksımab	2(18.2)	5(26.3)	
Golimumab	1(9.1)	4(21.1)	
Sertolizumab pegol	-	2(10.5)	

(p>0.05) (Tablo 2). Anti-TNF tedavisinin 12. ayında yapılan değerlendirmede her iki grupta da hem BASHAİ ile ölçülen hastalık aktivitesinde, hem de BASFİ ile ölçülen fonksiyonel durumda anlamlı iyileşme gözlemlendi.

Gruplararası değerlendirmede, anti-TNF tedavisinin başlangıcı ile 12 ay sonraki BASHAİ'deki değişim karşılaştırıldığında, HLA B27 (+) grupta rakamsal olarak daha belirgin düzelme olduğu saptansa da, bu yükseklik istatistiksel anlamlı düzeye ulaşamadı (p>0.05).

**Tablo 2: Her iki grubun başlangıçtaki BASHAİ ve BASFİ değerleri**

	HLA B27 (+)	HLA B27 (-)	p
<b>BASHAİ Başlangıç</b>	6.15±1.41 (4.7-8.7)	6.72±1.1 (4.4-8.6)	>0.05
<b>BASFİ Başlangıç</b>	5.59±1.9 (3.1-9.8)	5.97±1.49 (1.9-8.5)	>0.05

\*BASHAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

\*BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

BASFİ açısından ise HLA B27 (+) grupta, HLA B27 (-) gruba göre iyileşmenin daha belirgin olduğu görüldü (p=0.016) (Tablo 3).

İlaçların etkinliği karşılaştırıldığında infliksımab, etanersept, adalimumab ve golimumab alanlar arasında, başlangıç ve 1. yıl BASHAİ ve BASFİ değerlerinde fark bulunamadı (p>0.05).

Yapılan korelasyon analizinde HLA-B27 (+) ve (-) hastalarda yaş arttıkça 1. yıl BASFİ değerleri artıyordu (sırasıyla r=0.630, p=0.038, r=0.475, p=0.40). Ancak başlangıç sedimentasyon düzeyi, schoeber testi, çene-sternum mesafesi ve parmak zemin mesafesi ile başlangıç ve 1 yıl sonraki BASHAİ ve BASFİ değerleri arasında her iki grupta da anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

### TARTIŞMA

Yapılan bu retrospektif analizde HLA-B27(+)'liğinin hastaların anti-TNF tedavisine verdiği yanıtlarında hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum açısından fark olup olmadığı araştırıldı. Anti-TNF tedavisinin 12. ayında yapılan değerlendirmede her iki grupta da hastalık aktivitesi ve

**Tablo 3: Her iki grubun 12. aydaki BASHAİ ve BASFİ değerleri ve bu süredeki değişim.**

	HLA B27 (+)			HLA B27 (-)			pb
	12. Ay	Değişim	pa	12. Ay	Değişim	pa	
<b>BASHAİ</b>	2.58±1.39	3.57±1.94	0.003	3.08±1.71	3.63±1.91	0.000	>0.05
<b>BASFİ</b>	2.11±1.09	3.47±2.03	0.003	3.86±1.84	2.11±1.51	0.000	0.016

\*pa: Grup içi tedavi öncesi ve 12. ay karşılaştırma

\*pb: Gruplararası değişimin karşılaştırması

\*BASHAİ: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

\*BASFİ: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks

fonksiyonel durumda önemli oranda iyileşme gözlemlendi ancak fonksiyonel durumdaki iyileşme HLA B27(+) grupta daha belirgindi ve istatistiksel anlamlı düzeye ulaştı.

AS kronik bir hastalıktır. Biyolojik tedaviler son yıllarda AS tedavisinde önemli ilerleme sağlamıştır ancak hastalığın HLA-B27 ile ilişkisinden başka patogenezi hakkında bilinenler çok azdır. HLA-B27 ile AS'nin ilişkisi bilinmemekte ancak patogenezi rol oynadığı mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (17,18). Hastaların %90'ı bu geni taşımaktadır, bu geni taşıyanların %1-6'sı AS hastalığını geliştirir ve sağlıklı bireylerin %5'inde de HLA-B27 (+)'tir (19,20). Chen ve ark. anti-TNF ilaçlardan İnfliksımabın AS hastalarında HLA-B27 serum düzeylerine etkisini araştırmışlar, infliksımabın CRP, sedim değerleri yanında serum HLA-B27 düzeylerini de azalttığını göstermişler ve HLA-B27'nin hastalık aktivitesini belirlemede kullanışlı bir belirteç ve anti-TNF ilaçların etkinliğini göstermede etkin bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir (19). Biz de HLA-B27 (+) ve (-) hastalar arasında anti TNF ilaçların etkinliğini karşılaştırdığımız bu çalışmada HLA-B27(+) hastaların fonksiyonel durum açısından tedaviye daha etkin yanıt verdiğini gözledik. AS patogeneziinde etkin olduğu bilinen HLA-B27'nin anti TNF tedavi yanıtında da rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan bir çalışmada aktif AS'li hastaların adalimumab tedavisine yanıtları incelenmiş ve iyi klinik yanıt için prediktör faktörlerin genç yaş, CRP yüksekliği, HLA-B27 pozitifliği ve daha önce anti TNF tedavisi almamış olmak olarak bildirilmiştir (21). Bir başka çalışmada 4 geniş çaplı etanersept çalışması derlenmiş ve tanı yaşı, HLA B27 (+) liği ve başlangıçtaki CRP düzeyi anti-TNF tedavisine yanıtta prediktif faktörler olarak değerlendirilmiştir (22). Bizim çalışmamızda HLA-B27 (+) ve (-) hastaların başlangıç BASHAİ ve BASFİ değerleri arasında fark yoktu ve HLA B27 (+) hastaların 1 yıl sonraki BASHAİ ve BASFİ değerleri, HLA-B27 (-) hastaların değerlerinden daha fazla düzelmeye göstermişti. Biz de HLA B27(+)'liğinin anti TNF tedavisine yanıtta prediktif olabileceğini düşünmekteyiz.

Bir diğer çalışmada sadece erkek cinsiyet ve daha önce anti TNF tedavi almamış olmak, remisyonun prediktörleri olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamıza sadece TNF tedavisi almamış olan erkek hastaları dahil etmiş olmamız daha diffüz bir grup oluşmasını sağlamıştır. Ayrıca daha önce belirtilen tedavi prediktörlerini elemeye çalışmamız da çalışmanın daha az hasta sayısı ile tamamlanmış olmasına ve diğer prediktörlerin etkisinden sıyrılıp HLA B27 etkisine odaklanmamızı sağlayarak çalışmamızın güçlenmesine neden olmuştur.

Rudwaleit ve ark. yayınladıkları genişletilmiş raporda 99 hastanın etanercept ve infliksımaba yanıtını değerlendirmişler ve genç AS'lilerin, hastalık süresi kısa olanların anti-TNF ilaçlara daha iyi yanıt verdiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca iyi fonksiyonel düzey, artmış akut faz reaktanları ve yüksek hastalık aktivitesinin de iyi tedavi yanıtıyla birlikte olduğunu bildirmişlerdir

(23). Bizim çalışmamızda HLA B27(+) ve (-) hastaların yaş ve hastalık süreleri, hastalık aktiviteleri ve fonksiyonel düzeyleri arasında tedavi öncesinde fark yoktu. Ancak hem HLA B27 (+) hastalarda hem de HLA B 27 (-) hastalarda yaşla 1. Yıl BASFİ değerleri arasında ilişki mevcuttu. Biz de Rudwaleit ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi yaş azaldıkça fonksiyonel durumun anti TNF tedavisiyle daha iyileşeceği, tedaviye cevabın artacağını gözlemledik. Ancak sedimentasyon düzeyi veya omurga mobilitesi ile ilgili ilişki tespit edemedik.

Kronik romatolojik hastalıklarda en önemli sonuç ölçüğü fiziksel fonksiyondur. Tedavinin de en önemli amacı fiziksel fonksiyonları iyileştirmek ve kabul edilebilir bir düzeyde bu fonksiyonları sürdürmektir. Fiziksel fonksiyonları ölçmeye yönelik en bilinen fiziksel fonksiyon ölçüğü romatoid artrit için sağlık değerlendirme ölçüğü (SDÖ), AS için BASFİ'dir. Hastanın BASHAİ'si düşük olsa da (hastanın şikayeti olmasa), yapısal hasar nedeniyle hastanın fiziksel fonksiyonları oldukça kısıtlanmış olabilir (24). Rudwaleit ve ark. fonksiyonel durum (BAS-Fİ) ve hastalık aktivitesi (BASHAİ) ile ilgili olarak, fonksiyonel durumun anti TNF cevabını daha iyi yansıttığını, hastalık aktivitesinin ise tedavi cevabından daha az etkilendiğini bildirmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda her iki grupta da anti-TNF tedavisinden sonra ilerleme kaydedilmiş ancak HLA-B27 (+) hastalardaki fonksiyonel durum iyileşmesinin HLA-B27 (-) hastalardan daha fazla olduğu gözlenmiştir. Biz de fonksiyonel durumun anti TNF tedavisine yanıtta, hastalık aktivitesinden daha hassas olduğunu düşünmekteyiz.

Etanersept ve infliksımabın AS'li hastalarda etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki ilaç arasında fark bulunamamıştır (7,25). 2015 yılında yayınlanan bir Cochrane sistematik derlemesinde anti-TNF ilaçlar arasında etkinlik ya da yan etki açısından fark bulunamadığı bildirilmiştir (26). Biz de 4 anti-TNF ilacın etkinliğini değerlendirdiğimizde, ilaçlar arasında 1. yıl sonunda fark tespit edemedik.

Çalışmamızın en büyük eksikliği retrospektif dizaynı ve vaka sayısının azlığıdır. Kullanılan, bırakılan veya değiştirilen steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar değerlendirilmeye alınmamıştır. Diğer önemli eksiklerimiz remisyonu ve anti-TNF ilaçlarda remisyon nedeniyle yapılan doz değişikliklerini değerlendirememiş olmamızdır.

Sonuç olarak anti-TNF tedavilerinin HLA-B27 (+) hastalarda, özellikle de genç hastalarda daha etkili olabileceğini, ilaçların fonksiyonel duruma hastalık aktivitesinden daha fazla fayda sağladığını düşünmekteyiz. Sonuçlarımız ayrıca anti-TNF ilaçlarının birbirlerine üstünlükleri olmadığını da düşündürmektedir. Bulgularımız daha fazla sayıda hasta ile yapılan prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

## KAYNAKLAR

1.)Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*

AYKUT ve Ark. Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. 2018 ; 51/2 : 140-144

- 2017;47(3):343-350.
- 2.)Stolwijk C, Boonen A, vanTubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:441-76.
- 3.)Rudwaleit M, vanderHeijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
- 4.)Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:282-98.
- 5.)Braun J, Baraliakos X, Heldmann F, Kiltz U. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:647-59.
- 6.)Lie E, vander Heijde D, Uhlig T, Mikkelson K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157-63.
- 7.)Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-75.
- 8.)Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
- 9.)Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:495-9.
- 10.)Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, et al; GISEA group. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol* 2007;34:1670-3.
- 11.)Maneiro JR(1), Souto A(1), Salgado E(1), Mera A(2), Gomez-Reino JJ(2). Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;1(1):e000017.
- 12.)Rudwaleit M, Vanden Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R117.
- 13.)Paccou J, Baclé-Boutry M, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo R. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2012;39:1418-1423.
- 14.)Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
- 15.)Yanik B, Gürsel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):41-7.
- 16.)Ay S, Kutlay Ş, Kurtaiş Y, Yanik B. Adaptation and validation of the Turkish version of the Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI). *Arch of Rheum* 2004;19(3):139-146.
- 17.)Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, Su Z, Harvey D, Kocchan G, Oppermann U et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011;43(8):761-7.
- 18.)Chen B, Li J, He C, Li D, Tong W, Zou Y, Xu W. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Mol Med Rep* 2017;15(4):1943-1951.
- 19.)Chen X, Zhou X, Li X, Tang J, Hu X, Wang J, Xu C. Effects of tumor necrosis factor inhibitor on serum level of HLA-B27 and PDCD-1 in patients with ankylosing spondylitis. *Cell Biochem Biophys* 2014;70(2):1453-7.
- 20.)Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;1(7809):904-7.
- 21.)Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M et al. Effectiveness, safety and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:801-808.
- 22.)Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol* 2015;42(8):1418-26.
- 23.)Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor  $\alpha$  blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-670.
- 24.)Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, vander Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009;68:863-867.
- 25.)Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
- 26.)Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandu M, Tugwell P, Wells GA. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;18(4):CD005468.