

Anti-TNF tedavilerin tetiklediği otoimmünite**Anti-TNF therapy-induced autoimmunity**Songül Çildağ¹ Taşkın Şentürk¹ Berna Gültekin² Gökhan Sargın¹¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye**Öz**

Amaç: Anti-TNF tedaviler günümüzde romatizmal hastalıkların tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Kullanımının artması ve uzun süreli takiplerde tedavi ile ilişkili bazı yan etkiler de ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkilerden birisi de otoimmünite gelişimidir. Bu çalışmanın amacı romatizmal hastalıkları nedeniyle anti-TNF tedavi alan hastalarda otoimmünite gelişim sıklığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalıkları nedeniyle anti-TNF tedavi almakta olan 67 hasta dahil edildi. Otuz iki hasta romatoid artrit, 35 hasta ankilozan spondilit idi. Otuz beş hasta infliximab, 16 hasta adalimumab, 16 hasta etanercept almaktaydı. Hastalık gruplarına ve anti-TNF tiplerine göre hastalar gruplara ayrıldı. ANA ve anti-dsDNA immünfloresan metodla, ACA ise ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: ANA pozitifliğinde anti-TNF tedavi öncesi %10.4 iken, tedavi sonrasında %40.3 olarak anlamlı bir artış tespit edildi. Yalnızca bir hastada anti-dsDNA pozitifliği saptandı. ACA ise hastaların hiçbirinde pozitif değildi. Diğer iki anti-TNF'ye kıyasla ANA pozitifleşmesi infliximab kullanan hastalarda belirgindi. ANA pozitifliği saptanan hastaların hiçbirinde lupusa ait klinik mevcut değildi. ANA pozitifleşmesi ile anti-TNF tedavi ile birlikte kullanılan metotrexat ve kortikosteroid kullanımı arasında, romatizmal hastalık tipi arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Anti-TNF tedaviler, otoantikör gelişimini belirgin olarak arttırmaktadır. Ancak anti-TNF tedavilerin tetiklediği lupus gelişimi nadirdir.

Anahtar Sözcükler: Anti-TNF tedavi, otoimmünite.

Abstract

Aim: Anti-TNF therapy has recently emerged as an effective therapy for treating rheumatic diseases. With this increasing use and longer follow-up periods of treatment, various adverse effects are emerging. These adverse effects also include autoimmune processes. The aim of this study was to determine the autoimmune processes after anti-TNF therapy for rheumatic diseases.

Materials and Methods: This study included 67 patients who were treated with anti-TNF drugs for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Thirty-two patients with rheumatoid arthritis and thirty-five patients with ankylosing spondylitis were monitored. Thirty-five patients receiving infliximab, sixteen patients receiving adalimumab, sixteen patients receiving etanercept. According to the rheumatic diseases groups and anti-TNF therapies groups, the patients were divided into subgroups. The ANA and anti-dsDNA antibody levels were identified by the immunofluorescence method and ACA antibody levels were identified by the ELISA methods.

Results: In this study, the percentages of ANA positivity in sixty-seven patients range from 10.4% to 40.3%. Only one patient had serum level of anti-dsDNA. No patient had serum level of ACA. ANA induction was more important under infliximab than with the two other anti-TNF blockers. No patient developed clinical symptoms of lupus who had been seroconversion of antibody. ANA was not influenced by the underlying rheumatism or anti-TNF combined therapies with methotrexate and corticosteroids.

Conclusion: Anti-TNF induced autoantibodies are common following therapy with all of the currently available anti-TNF therapies. However the incidence of anti-TNF induced lupus is rare.

Keywords: Anti-TNF therapy, autoimmunity.

Yazışma Adresi: Songül Çildağ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Geliş Tarihi: 02.10.2015 Kabul Tarihi: 17.11.2015

Giriş

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), T hücre aracılı doku hasarına neden olan inflamasyonda rol alan önemli bir sitokindir. TNF- α inhibisyonu yapan ilaçlar (anti-TNF) birçok romatizmal ve otoimmün hastalığın tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. TNF- α inhibisyonu yapan ilaçların hepsi rekombinan proteinlerdir. İnfliximab ve adalimumab anti-TNF- α antikorları iken, etanercept TNF- α p75 reseptörü ile insan IgG1 Fc kısmının füzyon proteininden oluşmuştur (1,2).

Kabul edilebilir düzeyde güvenilirliği ve tolerabilitesi olan bu ilaçların kullanımı sırasında gelişebilen yan etkiler arasında enfeksiyonlar, cilt kanseri, demyelinizan hastalıklar, kalp yetmezliğinde kötüleşme sayılabilir. Diğer önemli bir yan etki ise anti-TNF ilaç kullanımına bağlı otoimmünite gelişimi olup, asemptomatik immünolojik değişikliklerden yaşamı tehdit eden sistemik otoimmün hastalıklara kadar gelişebilen geniş bir yelpaze oluşturur (3-6). Şimerik moleküler yapıya sahip olması nedeniyle infliximab kullanımında belirgin olmak üzere her üç tip anti-TNF kullanımında da otoantikorlar gelişebilmektedir (7-9). Bu otoantikorlar içerisinde anti-nükleer antikorlar (ANA) başta olmak üzere antifosfolipid antikorlar, antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA), organ spesifik otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikorlar gibi farklı otoantikorlar yer almaktadır (10). Anti-TNF ilaç kullanımına bağlı gelişebilen otoimmün hastalıklar ise çoğunlukla olgu raporlarına dayanmaktadır. Hastalığın klinik belirtileri ve tedavisine ilişkin bilgiler sınırlıdır.

Bu çalışmada, romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) hastalıkları nedeniyle kliniğimizde takip edilmekte olup anti-TNF tedavi alan olgularımızda ANA, *anti-double stranded DNA* (çift sarmallı DNA, anti-dsDNA), antikardiyolipin antikor (ACA) düzeylerine bakarak anti-TNF tedavi ile ilişkili otoimmünite ve otoimmün hastalık gelişme sıklığını, kullanılan anti-TNF ilaç ve hastalık tipi ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalıkları nedeniyle anti-TNF ajan kullanan 35'i kadın 32'si erkek toplam 67 hasta dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı ve hastalardan aydınlatılmış onamlar alındı. Hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra dosya bilgileri incelendi. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı, tanı süresi gibi demografik özellikleri ile kullanmakta oldukları anti-TNF ajan tipi, anti-TNF tedavi süresi, anti-TNF tedavi ile birlikte metotrexat ve kortikosteroid kullanıp kullanmadıkları, anti-TNF tedavi öncesi mevcutsa ANA, anti-dsDNA, ACA-IgM ve IgG düzeyleri kayıt edildi. Anti-TNF tedavi öncesi mevcut olan antikor düzeyleri ile tedavi sonrası antikor düzeylerini karşılaştırmak amacıyla hastalardan alınan kan örneklerinden ANA, anti-dsDNA IgG, ACA IgM ve IgG antikorları çalışıldı. Anti-TNF tedavinin otoantikor gelişimini arttırdığı, otoantikor gelişimi üzerine

kullanılan anti-TNF ilaç tipinin, altta yatan hastalık tipinin, beraberinde MTX veya kortikosteroid kullanımının etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Anti-TNF tedaviye bağlı ANA titrasyon düzeyleri ve ANA paterni belirlendi.

Antinükleer antikorlar (ANA) aynı kuyucukta Hep-20/10 ve karaciğer (maymun) dokusu içeren kit (Euroimmun, Almanya), dsDNA antikorları *Crithidia luciliae* içeren kit (Euroimmun, Almanya) kullanılarak indirekt floresan antikor yöntemi ile üretici firma önerilerine göre çalışıldı.

Serumlarda anti-kardiyolipin IgG ve IgM antikorları *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile üretici firma önerilerine göre (Euroimmun, Almanya) çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak sunuldu. Niteliksel verilerin karşılaştırılması McNemar ki-kare, Pearson ki-kare, continuity correction ki-kare testleri ile yapıldı.

Bulgular

Yaşları 18 ile 69 arasında değişen (ortalama 47.13 ± 13.02), 35'i kadın (%52.2) 32'si erkek (%47.8) toplam 67 hasta değerlendirildi. Hastalık süresi ortalama 120.01 ± 89.77 ay, hastaların almakta oldukları anti-TNF tedavi süresi ortalama 38.49 ± 30.65 ay idi. 67 hastanın 32'si RA ve 35'i AS idi (Tablo-1).

Tablo-1. Hastaların Demografik Özellikleri.

	Hasta sayısı (n=67)
Kadın / erkek	35/32
Ortalama yaş	47.13 ± 13.02
Hastalık süresi (ay)	120.01 ± 89.77
Anti-TNF tedavi süresi (ay)	38.49 ± 30.65
Hasta sayısı (RA)	32
Hasta sayısı (AS)	35

Tedavide kullanılan Anti-TNF ilaç tipleri; 35 hastada infliximab (%52.2), 16 hastada adalimumab (%23.9), 16 hastada etanercept, hastalık gruplarına göre anti-TNF ilaç tipleri sırasıyla RA'da 17 (%53.2), AS'de 18 (%51.4) infliximab, RA'da 8 (%25), AS'de 8 (%22.8) adalimumab, RA'da 7 (%21.8), AS'de 9 (%25.8) etanercept şeklinde idi. Gerek RA'da gerekse AS'de en fazla kullanılan ajan infliximab olmakla birlikte adalimumab ve etanercept kullanım oranları birbirine oldukça yakındı.

ANA pozitiflik oranları; toplam 67 hastanın tedavi öncesinde 7'sinde (%10.4) ANA pozitifliği mevcutken tedavi sonrasında 27 hastada (%40.3) ANA pozitifliği saptandı. Anti-TNF tedavinin anlamlı olarak ANA pozitifliğine neden olduğu tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo-2).

Tablo-2. Anti-TNF Öncesi ve Sonrası ANA Değerlerinin Karşılaştırması.

	Anti-TNF sonrası ANA (-)	Anti-TNF sonrası ANA (+)	Toplam	p*
Anti-TNF öncesi ANA (-)	39	21	60	<0.001
Anti-TNF öncesi ANA (+)	1	6	7	
<i>Toplam</i>	40	27	67	

*: McNemar ki-kare testi.

Tedavi öncesi RA'da 7 hastada ANA (%22) pozitif iken tedavi sonrası 18 hastada (%56), AS'de ise hastaların hepsinde tedavi öncesi ANA negatif iken tedavi sonrası 9 hastada (%26) ANA pozitifliği saptandı. ANA pozitifleşme oranlarının hastalık tipi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı gözlemlendi (p=0,083).

Anti-TNF ilaç tiplerine göre ANA pozitifliği karşılaştırıldığında; tedavi öncesi infliximab kullanan 2 hastada (%6) ANA pozitif iken, tedavi sonrası 18 hastada (%51), adalimumab kullanan 3 hastada (%19) ANA pozitif iken tedavi sonrası 4 hastada (%25), etanercept kullanan 2 hastada (%13) ANA pozitif iken tedavi sonrası 5 hastada (%31) ANA pozitifliği saptandı. Yeni oluşan ANA pozitiflik oranları, infliximab kullanımında anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,040) (Tablo-3).

Tablo-3. Anti-TNF İlaç Tiplerinin ANA Pozitiflik Oranlarına Etkisinin Karşılaştırması.

	Anti-TNF öncesi ANA (-) Anti-TNF sonrası ANA (-)	Anti-TNF öncesi ANA (-) Anti-TNF sonrası ANA (+)
İnfliximab	17	16
Adalimumab	12	2
Etanercept	11	3

Anti-TNF tedavi ile birlikte kullanılan MTX ve kortikosteroidlerin tedavi sonrası ANA pozitifleşmesi üzerine etkisi incelendiğinde; ANA'sı negatif olan MTX kullanmayan 38 hastadan 10'unda, MTX kullanan 23 hastadan 11 tanesinde tedavi sonrası ANA pozitifliği saptandı. Anti-TNF tedavi ile birlikte ANA'sı negatif olan kortikosteroid kullanmayan 42 hastadan 12'sinde, kortikosteroid kullanan 19 hastadan 9'unda tedavi sonrası ANA pozitifliği saptandı. MTX ve kortikosteroid kullanımının Anti-TNF tedavi sonrası oluşan ANA pozitifliğine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi (p=0.151; p=0.254) (Tablo-4).

Anti-TNF tedavi sonrasında yeni oluşan ANA'sı (+) 21 hastanın 20'sinde homojen patern, 1'inde granüler patern saptandı. Hastaların 17'sinde ANA titrasyonu 1/100, 4'ünde ise 1/320 idi. Tedavi ile ilişkili en sık homojen paternde ve 1/100 titrasyonda ANA pozitifliği saptandı.

Tablo-4. MTX ve Kortikosteroid Kullanımının Anti-TNF Tedavi Sonrası ANA (+)liği İle İlişkisi

	Anti TNF öncesi ANA (-) Anti-TNF sonrası ANA (-)	Anti TNF öncesi ANA (-) Anti-TNF sonrası ANA (+)	p*
Metotrexate (-)	28	10	0.151
Metotrexate (+)	12	11	
Kortikosteroid (-)	30	12	0.254
Kortikosteroid (+)	10	9	

*: Continuity correction ki-kare testi.

Anti-TNF tedavi sonrasında ACA-IgM ve IgG düzeyleri hastaların hepsinde negatif, anti-dsDNA yalnızca bir hastada pozitif.

Tartışma

Romatoid artrit ve prototipi ankilozan spondilit olan spondiloartropatiler (SPA) romatizmal hastalıklar içerisinde en sık görülen hastalık grubudur. Her iki hastalık grubunun ortalama prevalansı %0.3 civarındadır (11). Bu hastaların %10-15 kadarı konvansiyonel tedavilere dirençli olup, hastalık aktif ve progresif seyretmektedir. Bu hastalarda hastalık sürecinin herhangi bir döneminde anti-TNF tedavi ihtiyacı doğmaktadır. Biyolojik ajanların gerek RA'da gerekse AS'de klinik aktiviteyi ve yapısal hasarı düzeltmede oldukça etkin olduğu bilinmektedir (7-9,12,13).

Anti-TNF tedavilerin kullanımı ile birlikte, bu tedavilerin otoantikör gelişimini tetiklediği gösterilmiştir. Şimerik moleküler yapıya sahip olması nedeniyle infliximab kullanımında belirgin olmak üzere, her üç tip anti-TNF kullanımında da otoantikörler gelişebilmektedir (7-9). Bu otoantikörler içerisinde ANA başta olmak üzere antifosfolipid antikörler, antinötrofilik sitoplazmik antikörler (ANCA), organ spesifik otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikörler gibi farklı otoantikörler yer almaktadır (10).

Anti-TNF ajanlar arasında kıyaslamalı ilk çalışma Eriksson ve ark. (14) tarafından yapılmış olup, infliximab ve etanercept kullanan RA'lı hastalardan yalnızca infliximab kullanan grupta ANA pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada ANA pozitifliği infliximab sonrası %24'ten %69'a çıkmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda da RA'lı ve SPA'lı hastalarda anti-TNF ilişkili ANA pozitifliği olduğunu ve ANA pozitifliğinin her iki hasta grubunda da infliximab kullanımına bağlı olduğunu göstermiştir (15-17).

Benzer çalışmalarda da ANA pozitifliğinin her iki hastalık grubunda da özellikle infliximab kullanımı ile ilişkili olduğu gözlenirken daha az sıklıkla olmak üzere sırasıyla adalimumab ve etanercept kullanımının da geliştiği gösterilmiştir. İnfliximab kullanan hastalarda bu kadar yüksek oranda ANA pozitifliğine rağmen çoğunlukla bağ dokusu hastalığı ile ilişkilendirilebilecek klinik bulgular gözlenmemiştir (10,14,17-20). Biz de

çalışmamızda ANA pozitifliğinin anti-TNF tedavi ile %10.4'ten %40.3'e yükseldiğini, anti-TNF tedavinin anlamlı olarak ANA pozitifliğine neden olduğunu gözlemledik ($p < 0.001$). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık infliximab kullanan hastalarda ANA pozitifliği saptadık ($p = 0.049$). ANA pozitifliğinin daha az sıklıkla sırasıyla etanercept ve adalimumab kullanan hastalarda da gözlendiğini ancak anlamlı bir artışa neden olmadığını tespit ettik. Bunu açıklayan bazı hipotezler mevcuttur. Bunlardan birisi her ikisinin de monoklonal antikor olmasına rağmen infliximabın yapısının şimerik, adalimumabın ise insan monoklonal antikoru olmasıdır. Etanerceptte ise diğerlerinden farklı olarak IgG'nin Fc kısmına TNFR2'nin hücre dışı parçası füzyon proteini olarak eklenmiştir. Bu yapısal farklılık nedeni ile etanercept ve infliximabın farklı T hücre fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir. Etanercept artmış IF- γ üretimini sağlarken IL-4, IL-10 seviyelerini etkilemez. İnfliximab ise IL-2, IF- γ gibi Th1 tipi sitokin üretimini azaltırken, IL-4, IL-10 gibi Th2 tipi sitokin üretimini artırır. Böylece otoantikor üretimine neden olabilmektedir (14,21,22). Diğer bir hipotez; transmembranöz TNF- α aktivitesinin bloke edilmesidir. Şimerik yapıda bulunan infliximab yalnızca *soluble* TNF- α 'yı değil aynı zamanda transmembranöz TNF- α 'yı da güçlü bir şekilde inhibe eder. Transmembranöz TNF- α 'nın anti-TNF ilaçlarla bağlanması hücre apoptozisine ve dolayısıyla otoantijenlerin açığa çıkmasına neden olur. Böylece otoantikor gelişimi tetiklenir (23). Etanerceptin asıl olarak *soluble* TNF- α 'yı bloke etmesi nedeniyle infliximab kullanımında gelişen T lenfosit ve monositlerdeki apoptozis etanercept kullanımında gözlenmez. İnfliximab'a benzer şekilde adalimumab kullanımında da periferik kan monositlerinde apoptozis gözlenir. Etanercept ile monoklonal antikorların farklı mekanizma ile TNF- α 'yı bloke etmesi otoantikorların infliximab kullanımında neden daha fazla olduğunu açıklamaktadır. Diğer bir hipoteze göre ise; anti-TNF tedavi ile fizyolojik olarak otoreaktif B hücrelerini inhibe eden T sitotoksik hücrelerde fonksiyon kaybı olması böylece B hücreler üzerindeki süpresyonun ortadan kalkması otoantikor gelişimini uyarmaktadır (24). ANA sentezi plazmasitoid dentritik hücreler tarafından salınan IFN- α sentezine bağlıdır. TNF- α 'nın bloke edilmesi ile dentritik hücrelerde proliferasyon gelişir ve IFN- α sentezi artar. Lupus gelişiminde rolü iyi bilinen artmış IFN- α sentezi de plazmositlerden ANA sentezini indükler (21). Çalışmamızda ayrıca, ANA pozitifliği olan hastaların hiçbirinde lupusa ait klinik belirti ve bulgu saptamadık. Yapılan çalışmalarda daha spesifik bir otoantikor olan anti-dsDNA pozitifliğine bakıldığında her üç tip anti-TNF kullanımında da oldukça düşük oranda (%5-15) anti-dsDNA pozitifliği bildirilmiştir. Düşük oranda pozitifleşebilen anti-dsDNA'nın çoğunlukla lupusun kliniğiyle ilişkili olmadığı gözlenmiştir (25). Biz de çalışmamızda yalnızca bir hastada anti-TNF tedaviye bağlı anti-dsDNA IgG pozitifliği saptadık ve bu hastada da lupusla ilişkili

herhangi bir klinik mevcut değildi. Bu nedenle anti-TNF tedavilerin özellikle lupus için anlamlı olan anti-dsDNA IgG pozitifliği üzerine belirgin bir etkisi olmadığını düşündük.

Yapılan çalışmalarda hastalık grupları arasında otoantikor gelişimi açısından bir fark gözlenmemiş ve otoantikor oluşumunda alta yatan hastalıktan çok anti-TNF'lerin asıl rolü olduğu düşünülmüş (26). Bizim çalışmamızda da gerek RA, gerekse AS gurubunda otoantikor gelişimi üzerine hastalık açısından bir farklılık gözlenmedi ($p = 0.083$). Bu nedenle ANA pozitifliğinin hastalık tipinden ziyade kullanılan anti-TNF ilaçlara bağlı olduğunu düşündük.

Anti-TNF ilaçlarla birlikte kullanılan MTX veya kortikosteroidlerin ANA ve anti-dsDNA oluşumunda etkili olup olmadığı tartışmalıdır. De Rycke ve ark. (18), anti-TNF ile kombine MTX kullanımında otoantikor gelişimi daha az gözlerken, Bacquet-Deschryver ve ark. (26) ile Ferraro-Peyret ve ark. (10), MTX veya kortikosteroid kullanımının otoantikor gelişimine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda gerek MTX kullanımının gerekse kortikosteroid kullanımının otoantikor gelişimine bir etkisi olmadığını gözlemledik. ($p = 0.151$ ve $p = 0.254$).

Çalışmamızda ayrıca anti-TNF sonrası yeni oluşan ANA paternleri incelendiğinde 21 hastadan 20' sinde homojen patern ve sadece birinde granüler patern saptadık. Literatürle uyumlu olarak biz de çalışmamızda en sık homojen paternde ANA pozitifliği olduğunu gözlemledik (27). ANA titrasyonları açısından bakıldığında De Rycke ve ark. (17), anti-TNF kullanımının ANA titrasyonunda artışa neden olduğunu, infliximab kullanan hastaların %61.8'inde, etanercept kullananların ise %5'inde titrasyonda belirgin artış olduğunu göstermiş. Bacquet-Deschryver ve ark. (26) da infliximab kullanımında ANA titrasyonunun belirgin arttığını, adalimumab ve etanerceptte ise daha az sıklıkla olmak üzere ANA titrasyonlarında artış olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ise ANA testi tedavi öncesi pozitif olan 7 hastadan 4'ünde titrasyonda bir değişiklik gözlenmedi, bir hastada titrasyonda azalma, bir hastada titrasyonda artış, bir hastada ise ANA'nın negatifleştiği gözlendi. Titrasyonda artış gözlenen bir hasta ise adalimumab kullanmakta idi. Sonuç olarak anti-TNF kullanımı ile ANA titrasyonunda bir artış gözlemlenmedi.

Anti-TNF kullanımına bağlı antifosfolipid antikor üretimi ile ilişkili sınırlı veri bulunmaktadır. Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte Elliot ve ark. (28), anti-TNF kullanan 20 RA hastasından yalnızca bir tanesinde ACA pozitifliği saptamış. Ferraccioli ve ark. (29), etanercept kullanan hastalarda ACA gelişiminin birlikte görülen bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olabileceğini antibiyotik tedavisi ile ACA titrelerinde azalma olduğunu göstermiş. Jonsdottir ve ark. (30) yaptıkları çalışmada, anti-TNF kullanımı ile (infliximab ve etanercept) ACA antikor gelişimi arasında ilişki olduğunu ve kötü klinik sonuçlara neden olduğunu

tanımlamışken diğer iki çalışmada bu ilişki gösterilememiş (28,29). Yine başka bir çalışmada adalimumab ile tedavi edilen RA'lı hastalarda ACA veya β -2 glikoprotein-1beta oluşumu açısından bir ilişki gösterilememiş (31). Geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalar sonucunda ACA titreleri takiplerde artmaya devam ederse ve trombotik olay eşlik ederse klinik olarak anlamlı kabul edilebileceği gösterilmiştir. Ancak anti-TNF kullanımı altında ACA tespit edilen hastalarda çok nadiren trombotik olay geliştiği bildirilmiştir (32). Çalışmamızda anti-TNF tedavi öncesi hiçbir hastada ACA düzeyleri bakılmamıştı. Tedavi sonrası ise hastaların hiçbirinde ACA IgM ve/veya IgG pozitifliği saptanmadı.

Sonuç

Araştırmamızda anti-TNF tedavinin ANA oluşumunu anlamlı olarak arttırdığı, anti-dsDNA IgG ve ACA IgM ve IgG oluşumunu etkilemediği saptandı. Anti-TNF ilaçlardan en sık infliximab kullanımında otoantikör

geliştiği daha az sıklıkla ve birbirine benzer oranlarda etanercept ve adalimumab kullanımında da otoantikör gelişebildiği gösterildi. Ancak çalışmamızda hasta sayısının az olmasının özellikle etanercept ve adalimumab kullanan hasta sayısının az olmasının olası bir farkın gösterilmesini engellemiş olabileceği de düşünüldü. Otoantikör gelişiminde altta yatan hastalık tipinin önemli olmadığı, otoantikör gelişiminin anti-TNF tedaviye bağlı olduğu gözlemlendi. Ayrıca anti-TNF tedavi ile birlikte MTX veya kortikosteroid kullanımının otoantikör gelişimini etkilemediği gösterildi. Anti-TNF tedaviye bağlı oluşan ANA'nın sıklıkla homojen paternde olduğu ve genellikle 1/100 titrasyonda olduğu, oluşan otoantikörlerin tedaviye yanıtı etkilemediği gözlemlendi. Ayrıca otoantikör pozitifliği saptanan hastalarda lupusa ait hiçbir klinik belirti ve bulgu olmaması anti-TNF ilaçların otoimmün hastalıktan ziyade sadece otoimmünite gelişimini tetiklediğini düşündürdü.

Kaynaklar

1. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(5Suppl 1):7-11.
2. Nurmohamed MT, Dijkmans BA. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005;65(5):661-94.
3. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Long term safety, efficacy and radiographic outcomes with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1232-42.
4. Lebowitz M, Gottlieb A, Wallis W, Zitnik R. Safety and efficacy of over 7 years of etanercept therapy in a global population of patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(3): 195.
5. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(1):96-100.
6. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005;209(2):135-47.
7. Maini RN, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate. A randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.
8. Van Der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1063-74.
9. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
10. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations. A two-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2004;6(6):535-43.
11. Pincus T. Longterm outcomes in RA. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl2):59-73.
12. Moreland LW, Margolies G, Heck LW Jr, et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: Toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23(11):1849-55.
13. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337(3):141-7.
14. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):403-7.
15. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, et al. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6):756-8.
16. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, et al. Anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int* 2006;26(3):209-14.
17. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab but not etanercept, induced IgM anti-double stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: Biological and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2192-201.
18. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1015-23.
19. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. The effect of TNF α blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: Biological and clinical implications. *Lupus* 2005;14(12):931-7.

20. Sellam J, Allanore Y, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A. Autoantibody induction in patients with refractory spondylarthropathy treated with infliximab and methotrexate. *Joint Bone Spine* 2005;72(1):48-52.
21. Catrina AI, Trollmo C, af Klint E, et al. Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):61-72.
22. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62(6):561-4.
23. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha; findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2383-90.
24. Via CS, Shustov A, Rus V, et al. In vivo neutralization of TNF-alpha promotes humoral autoimmunity by preventing the induction of CTL. *J Immunol* 2001;167(12):6821-6.
25. De Bandt M, Vittecoq O, Deschamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF alpha induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 2003;22(1):56-61.
26. Bacquet-Deshryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNF α biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol* 2008;28(5):445-55.
27. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004;6(3):264-72.
28. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor- α . *Arthritis Rheum* 1993;36(12):1681-90.
29. Ferraccioli G, Mecchia F, Di Poi E, Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: Direct and indirect evidence for a possible association with infections. *Ann Rheum Dis* 2002;61(4):358-61.
30. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, et al. Treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1075-8.
31. Fabiola A, Maurizio T, Franco C, Andrea D, Pierluigi M, Piercarlo SP. Autoimmunity and anti-TNF- α agents. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:559-69.
32. Nosbaum A, Goujon C, Fleury B, et al. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. *Eur J Dermatol* 2007;17(6):546-7.