



Psoriatik Artritte Sekukinumab Klinik Deneyimi ve Enflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi

Clinical Experience with Sekukinumab and Evaluation of Inflammatory Parameters in Psoriatic Arthritis

Zübeyde UĞURLU^{1*}, Atalay DOĞRU¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

*Corresponding author: drzubeydeugurlu@hotmail.com

ÖZ

Amaç: Sekukinumab İnterlökin-17A' ya bağlanan insan immünoglobulin G1 kappa monoklonal antikorudur. Bu çalışmada sekukinumab tedavisi kullanan psöriyatik artrit (PsA) hastalarının dermografik, klinik ve inflamatuvar parametrelerini, tedaviye devam sürelerini ve yan etki profilini değerlendirmeyi amaçladık. **Materyal-Metot:** Çalışmaya 2006 CASPAR sınıflandırma kriterlerine göre PsA tanısı almış ve sekukinumab tedavisi kullanan hastalar dahil edildi. Tedavinin etkinliği ve güvenliği değerlendirildi. İlaç sağkalımı analiz edildi. Tedavi öncesi ve sonrası monosit/lenfosit oranı (MLO), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) (trombosit sayısı x nötrofil sayısı/ lenfosit sayısı), sistemik inflamatuvar cevap indeksi (SIRI) (nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı) inflamatuvar parametreleri hesaplandı. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 41 PsA hastasının 45 ay süresince 29 (%70,7)' unun sekukinumab tedavisine devam ettiği görüldü. Hastaların 12 (%29,3) tedaviyi bıraktı. Tedaviyi en sık bırakma nedeninin ilaç etkisizliği olduğu, yan etki olarak da dispeptik yakınmalar ve gastrointestinal yan etkiler olduğu tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrasında bakılan inflamatuvar parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmında daha önce bir biyolojik ajan kullanmış olmasına rağmen sekukinumab tedavisinde kalım oranlarının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Tedavi altında iken mortaliteyi artıran herhangi bir yan etki görülmemiştir. Sekukinumab, PsA tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olarak klinik kullanımımızda yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sekukinumab, İnterlökin-17A, Psöriyatik artrit

ABSTRACT

Objective: Secukinumab is a human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody that binds to Interleukin-17A. The objective of this study was to evaluate the dermographic, clinical and inflammatory parameters, treatment duration and side effect profile of patients with psoriatic arthritis who were treated with secukinumab. **Material-method:** Patients diagnosed with PsA according to 2006 CASPAR classification criteria and receiving secukinumab treatment were included in the study. The efficacy and safety of the treatment were evaluated. Drug survival was analyzed. The pre- and post-treatment monocyte/lymphocyte ratio (MLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), systemic immune inflammation index (SII) (platelet count x neutrophil count / lymphocyte count), and systemic inflammatory response index (SIRI) (neutrophil count x monocyte count / lymphocyte count) were calculated as inflammatory parameters. **Results:** Of the 41 patients with PsA who were included in the study, 29 (70.7%) continued with secukinumab treatment for 45 months. Twelve patients (29.3%) discontinued treatment. The most common reason for discontinuation was drug ineffectiveness, and dyspeptic complaints and gastrointestinal side effects were found to be side effects. No statistically significant difference was identified in the inflammatory parameters analysed before and after treatment. **Conclusion:** In the present study, despite the fact that the majority of patients had previously undergone treatment with a biological agent, the survival rates observed in those receiving secukinumab were found to be relatively high. No side effects that increased mortality were observed during treatment. Secukinumab is currently being employed in clinical practice as an efficacious treatment option for the management of PsA.

Keywords: Secukinumab, Interleukin-17A, Psoriatic arthritis

GİRİŞ

Psöriyatik artrit (PsA) artrit, spondilit, daktilit, entesit, sedef hastalığı ve tırnak hastalığı dahil olmak üzere çok çeşitli semptomlarla karakterize, kas-iskelet sistemini tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1, 2). PsA' nın patogenezi çok yönlü olup genetik yatkınlık, çevresel faktörler, doğal ve kazanılmış bağışıklık aktivasyonu arasındaki etkileşim sonrasında ortaya çıkan otoinflamasyon gibi çeşitli faktörler patogeneze rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda TNF, İnterlökin-23 (IL-23), IL-17 gibi sitokinlerin rol aldığı immün-inflamatuvar yollar hastalık patogenezinde tanımlanmıştır (3).

PsA' da farmakolojik tedavi olarak non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve metotreksat (Mtx) gibi geleneksel hastalık modifiye edici sentetik anti-romatizmal ilaçlar (csDMARD) kullanılır (2,4). Son yıllarda, biyolojik DMARD' ların (bDMARD) kullanımı ile PsA tedavisinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir (2). Bu grupta ilk önce hastalık patogenezinde TNF- α majör etkisinden dolayı TNF- α inhibitörleri (TNFi) kullanılmıştır. Daha sonra TNF- α ' nın yanında IL-12, IL-17, IL-23 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin de PsA' nın patogenezinde rol oynadığı anlaşılmışla birlikte hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Hastaların sinoviyal sıvısında ve ciltte IL17-A nın tespit edilmesi ve hastalığın ve ekstraartiküler bulguların patogenezinde IL-17A nın rolünün anlaşılması anti-IL-17 tedavisi geliştirilmesine sebep olmuştur. Sekukinumab, yüksek afiniteli IL-17A' yı hedefleyen insan monoklonal rekombinant bir antikordur (5). FUTURE-3 çalışmasında, NSAID' ler, bDMARD' lara rağmen aktif hastalığı olanlarda 150 veya 300 mg sekukinumab, plaseboya kıyasla PsA' nın klinik belirti ve semptomlarını düzelttiği görülmüştür (6). FUTURE 1 ve 5 'te sekukinumabın yapısal eklem hasarını engellediği görülmüş ve 1-3 yıllık tedavi boyunca düşük radyografik ilerleme oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (7,8). Adalimumab ile bire bir karşılaştırmalı çalışmada sekukinumab, eklem bulgularında adalimumab' a benzer etkinlik göstermiştir (9). Sonuç olarak, sekukinumab PsA tedavisinde etkilidir ve genellikle iyi tolere edilir bir tedavidir. Dolayısıyla aktif PsA' lı yetişkin hastalarda özellikle cilt bulguları baskın hasta grubunda ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmesi önerilmektedir. Aktif PsA' lı yetişkin hastaların tedavisi için birçok ülkede kullanım onayı mevcuttur (5).

PsA kronik immün aracılıklı inflamatuvar bir hastalık olduğu için nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuvar cevap indeksi (SIRI) gibi inflamatuvar parametreler yüksek olması beklenmektedir. Özellikle inflamasyonun yüksek olduğu aktivasyon döneminde inflamatuvar belirteçler ve indeksler yüksek tespit edilmektedir. Yapılan bir çalışmada NLO ve PLO' nun PsA olan hastalarda daha yüksek olduğu, NLO' nun hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu ve 12 aylık immünsüpresif tedavi ile iki parametrenin de gerilediği gösterilmiştir (10). Ayrıca psöriyazisli hastalarda yapılan bir çalışmada SII ve SIRI yüksek olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışma da tedavi ile NLO, PLO, SII değerlerinde gerileme olduğu saptanmıştır (10,11).

Bu çalışmada, sekukinumab kullanılan PsA hastalarında tedavi yanıtı, tedavide kalım oranları ve inflamatuvar belirteçlerindeki değişim oranlarını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Romatoloji Bölümünde Ocak 2020-Haziran 2023 tarihleri arasında, 2006 CASPAR sınıflandırma kriterlerine göre PsA tanısı almış ve en az bir kez sekukinumab tedavisi kullanılan 50 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 9 hasta takipsiz olduğu için çalışma dışı bırakıldı. 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler, klinik özellikler, tedavide kalım süreleri ve tedaviyi bırakma nedenleri kaydedildi.

Dahil edilme kriterleri:

1. PsA ile takip edilen ve sekukinumab tedavisi alan 18 yaş ve üzeri hastalar
2. Sekukinumab tedavisini en az 6 ay kullanmış olmak
3. Romatoloji bölümünde takipli olmak
4. Tedavi öncesi ve sonrası sosyo-demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları alınan hastalar.

Dışlama kriterleri:

1. Sekukinumab tedavisini 6 aydan önce bırakmış olmak
2. Tedavi öncesi ve sonrası sosyodemografik verileri, klinik ve laboratuvar bulgularına erişilemeyen hastalar

Tedavide kalım süresi en az altı ay olan hastaların tedavi başlangıcı, tedavinin üçüncü ve altıncı ayında bakılan inflamatuvar parametreleri kaydedildi. İnflamatuvar parametreler: NLO, PLO, MLO, SII, SIRI kullanıldı. NLO, PLO, MLO değerlerin birbirine oranlaması ile hesaplandı. Sistemik immün inflamasyon indeksi; trombosit sayısı x nötrofil sayısı/ lenfosit sayısı, sistemik inflamatuvar cevap indeksi; nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı şeklinde hesaplandı.

Veriler Windows IBM SPSS yazılım sürümü 25.0 kullanılarak (SPSS, Chicago,IL,ABD) analiz edilmiştir. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak; kantitatif veriler ise ortanca, minimum ve maksimum değerler verilerek özetlenmiştir. Bağımlı gruplar karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kliniğimizde sekukinumab tedavisi 41 PsA hastasına başlandı. Tedavi alan hastaların 33 (%80,5)'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması $49,2 \pm 11,1$ yıl olarak hesaplandı. Tedavi başlanan hastaların ortanca psöriyazis süresi 15 yıl, PsA süresinin 9 yıl olarak bulundu. Poliartiküler tutulumun 15 (%36,6), oligoartiküler tutulumun 21 (%51,2), aksiyel tutulumun 5 (%12,2) hasta da olduğu saptandı. Hastaların 13 (%31,7)'ünde daktilit, 10 (%24,4)'ünde entezit, 20 (%48,8)'sinde tırnak değişikliği görüldü. Mtx (%90,2) En çok kullanılan konvansiyonel DMARD idi. Bir hastanın sülfasalazin, 14 hastanın Mtx+lef, 3 hastanın leflunomid, 10 hastanın Mtx+lef+sülfasalazin kullandığı saptandı. Biyolojik ajan naif olan üç hasta (%7,3) mevcut idi. Daha önceden en az bir biyolojik tedavi alan 38 hasta tespit edildi. Medyan sekukinumab kullanım süresi 16 (1-45) aydır. Hastaların medyan steroid dozu 7,5 (0-16) mg olarak hesaplandı. Hastaların 29 (%70,7)'unun tedaviye devam ettiği, 12 (%29,3)'sinin de tedaviyi sonlandırdığı görüldü. romatoid faktör (RF) değeri pozitif olan 2 hasta (%4,9) saptandı (Tablo 1).

On iki hastanın ilacı bırakma nedeni incelendi. Bir hasta pnömoni, 1 hasta pelvik inflamatuvar hastalık (PIH), 3 hasta gastrointestinal yan etki, 2 hasta inflamatuvar barsak hastalığı aktivasyonu (İBH), 1 hasta gebelik, 1 hasta tedavi uygulamada zorluk nedeniyle tedaviyi bıraktı. Üç hastada ilaç etkisizliği saptanarak tedaviyi sonlandırdı.

Biyolojik naif olmayan 38 hasta (%92,7) mevcut idi. Psöriyazis nedeniyle sekukinumab başlanılan 3 (%7,3) hasta ise biyolojik naifti. Biyolojik naif olan hasta sayısının azlığı nedeniyle iki grup arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tedaviye devam eden 25 hastanın inflamatuvar indeksleri kaydedildi. SII tedavi başlangıcı $661,52 \pm 655,66$, tedavinin üçüncü ayında $605,88 \pm 375,58$, tedavinin altıncı ayında $617,56 \pm 497,76$ idi. SIRI tedavi başlangıcında $1,32 \pm 1,00$, tedavinin üçüncü ayında $1,28 \pm 0,79$, tedavinin altıncı ayında $1,13 \pm 0,61$ idi. NLO tedavi başlangıcında $2,47 \pm 1,82$, tedavinin üçüncü ayında $2,17 \pm 0,82$, tedavinin altıncı ayında $2,33 \pm 1,07$ idi. MLO tedavi başlangıcında $0,25 \pm 0,12$, tedavinin üçüncü ayında $0,28 \pm 0,15$, tedavinin altıncı ayında $0,30 \pm 0,25$ idi. PLO tedavi başlangıcında $137,52 \pm 63,81$,

tedavinin üçüncü ayında $151,24 \pm 76,61$, tedavinin altıncı ayında $153,20 \pm 86,96$ idi. CRP tedavi başlangıcında $5,39 \pm 4,69$, tedavinin üçüncü ayında $5,56 \pm 4,80$, tedavinin altıncı ayında $6,06 \pm 3,29$ idi. ESR tedavi başlangıcında $17,76 \pm 15,54$, tedavinin üçüncü ayında $13,72 \pm 13,46$, tedavinin altıncı ayında $13,76 \pm 9,62$ idi. Hastaların tedavi başlangıcında, tedavinin üçüncü ayında ve altıncı ayında bakılan NLO, PLO, MLO, SII, SIRI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 1: Sekukinumab Kullanan Hastaların Demografik Özellikleri

	Tüm hastalar (n=41)	Sekukinumab devam (n=29)	Sekukinumab kesilen (n=12)	p
Kadın, n (%)	33 (%80,5)	23 (%79,3)	10 (%83,3)	1,000
Yaş, yıl, (ort, min-max)	49,2 (24-70)	50 (24-70)	45(29-59)	0,800
Psöriyazis süresi, yıl (ort, min-max)	15 (2-40)	13 (2-33)	21 (6-40)	0,228
PsA süresi, yıl, (ort,min-max)	9 (1-30)	8 (1-30)	11 (4-30)	0,442
Tutulum tipi, n (%)				
Poliartiküler	15 (%36,6)	11 (%37,9)	4 (%33,3)	
Oligoartiküler	21 (%51,2)	15 (%51,7)	6 (%50)	
Aksiyel	5 (%12,2)	3 (%10,3)	2 (%16,7)	
Daktilit	13 (%31,7)	6 (%20,7)	7 (%58,3)	
Entezit	10 (%24,4)	6 (%20,7)	4 (%33,3)	
Tırnak değişikliği, n (%)	20 (%48,8)	15 (%51,7)	5 (%41,7)	0,808
Tedavi, n (%)				
Mtx	10 (%24,4)	8 (%27,6)	2 (%16,7)	
Lef	3 (%7,3)	3 (%10,3)	0 (%0)	
Mtx- Lef	14 (%34,1)	8 (%27,6)	6 (%50)	
Mtx-Slz	3 (%7,3)	3 (%10,3)	0 (%0)	
Mtx-Slz- Lef	10 (%24,4)	6 (%20,7)	4 (%33,3)	
Slz	1 (%2,4)	1 (%3,4)	0 (%0)	
Sekukinumab tedavi, ay, (ort, min-max)	16 (1-45)	29 (2-45)	12 (1-38)	0,637
Biyolojik naif, n (%)	3 (%7,3)	3 (%10,3)	0 (%0)	0,680
Steroid, mg, (ort, min-max)	7,5 (0-16)	6,4 (0-16)	10 (4-16)	0,109
RF pozitif, n (%)	2 (%4,9)	2 (%6,9)	0 (%0)	1,000

Cdmard; konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, mtx: metotreksat, min; minimum, max; maksimum, lef; leflunomid, ort; ortalama, psa; psöriyatik artrit, rf: romatoid faktör, slz: sülfasalazin.

Tablo 2: Sekukinumab Tedavisi Altında Hastaların Enflamatuvar Parametreleri

	Tedavi Başlangıcı (ort, ss)	Tedavinin 3. Ayı (ort, ss)	Tedavinin 6. Ayı (ort, ss)	p
SII	661,52±655,66	605,88±375,58	617,56±497,76	0,906
SIRI	1,32±1,00	1,28±0,79	1,13±0,61	0,208
NLO	2,47±1,82	2,17±0,82	2,33±1,07	0,662
MLO	0,25±0,12	0,28±0,15	0,30±0,25	0,291
PLO	137,52±63,81	151,24±76,61	153,20±86,96	0,226
CRP	5,39±4,69	5,56±4,80	6,06±3,29	0,083
ESR	17,76±15,54	13,72±13,46	13,76±9,62	0,067

CRP; c-reaktif protein, ESR; eritrosit sedimantasyon hızı, MLO; monosit/lenfosit oran, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, ort; ortalama, PLO; platelet/lenfosit oranı, SII; sistemik immün inflamasyon indeksi (trombosit sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı), SIRI; sistemik inflamatuvar cevap indeksi (nötrofil sayısı x monosit sayısı / lenfosit sayısı), ss; standart sapma.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamız PsA hastalarında sekukinumab tedavisinin etkinliğinin, ilaca devam durumunun ve inflamatuvar parametrelerin değerlendirildiği tek merkezin gerçek yaşam deneyimidir.

Sekukinumab tedavisinde kalım süresi ilk bir yılda literatürde AS ve PsA %55 ile %86 arasında değişmektedir (12–15). Bizim çalışmamızda 41 hastanın 10 tanesine son bir yıl içinde tedavi başlanmıştır. 31 hastanın ise bir yıllık tedavide kalım oranı %61 olarak kaydedilmiştir. Bu oran literatürle benzer aralıkta olup, literatürde bahsi geçen yüksek kalım oranlarına ulaşamamasının nedeni ise, tedavi başlanılan grubun birçoğunun TNF’i naif olmaması ve dirençli hasta grubu olması ile ilişkilendirildi. ASTURias çalışması gibi literatürdeki birçok çalışmada, TNFi dirençli grupta, TNFi naif gruba göre tedavide kalım süresi daha az olduğu görülmüştür (14,15). PsA sınıflama kriterlerinden biri RF negatifliği olsada, yapılan çalışmalarda PsA olan hastalarda yaklaşık %8,3-11 oranında artmış RF prevalansından bahsedilmektedir (16,17). Bizim çalışmamızda ise bu oran %4,9 olarak bulunmuştur.

Sekukinumab kullanımı ile mukokutanöz kandida enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit ve gibi enfeksiyöz durumlara yatkınlığı artırabilmektedir. Çalışmaya alınan hastalardan bir hasta pnömoni bir hasta da PIH nedeniyle ilacı bıraktı (5). Hasta sayısının az olması nedeniyle bu veriyi literatür ile karşılaştırmak uygun değildir.

Sekukinumab ile İBH arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 1380 hastada değerlendirilmiş. 7 hastada yeni başlangıç olmak üzere 8 hastada İBH tespit edilmiştir (18). Çalışmamızda 2 hastada İBH aktivasyonu görüldü ve tedavi sonlandırıldı. Hasta sayısının az olması nedeniyle yapılan çalışmaya oranla daha yüksek bir oranda kliniğimizde İBH aktivasyonu görüldü. Bu durum hasta sayısının yetersiz olması ile ilişkilendirildi.

Sekukinumab tedavisi alan hastalarda yapılan tüberküloz (TB) reaktivasyonu çalışmasında aktif TB veya latent TB enfeksiyonu reaktivasyonu vakası bildirilmemiştir. Bizim takipli hastalarımızda da TB reaktivasyonu görülmemiştir (19).

Günümüzde birçok çalışmada hematolojik parametrelerden hesaplanan bazı indeksler sistemik inflamasyonun göstergesi olarak birçok alanda kullanılmaktadır. Çalışmamızda bakılan NLO, MLO, PLO, SII, SIRI oranlarının birçok çeşitli çalışmada inflamasyon durumlarında arttığı doğrulanmıştır (20, 21, 22, 23). Crp ve ESH düzeyleri PsA hastalarında inflamasyonun bir göstergesi olarak yüksek bulunabilir (24,25). PsA ve ankilozan spondilit (AS) hastalarında yapılan bir çalışmada sekukinumab tedavi başlangıcı ve altıncı ayda bakılan hemogram değerlerinde, CRP ve ESH düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (26). TNFi ve sekukinumab kullanan iki grup arasında yapılan başka bir çalışmada NLO ve PLO oranları bakılmış olup sekukinumab alan grupta daha yüksek bulunmuştur (27). Psöriyazisde yapılan bir çalışmada sekukinumab tedavisi sonrası CRP, NLO ve PLO' da düşüş olduğu görülmüştür (28). Kırk dört hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada CRP değerlerinde anlamlı düşüş saptanmazken, ESH değerlerinde düşüş saptanmıştır (29). Bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Tedavi ile inflamatuvar parametrelerde anlamlı azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmasına rağmen herhangi bir fark olmadığını belirten de yayınlar mevcuttur. Ancak sekukinumab ile ilgili 5' i PsA olmak üzere (2475 hasta) 19 klinik çalışmanın (9197 hasta) analiz edildiği bir derlemede tedavinin 16. haftasında PsA hastalarında CRP ve NLO' da anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür (30). Ancak bizim çalışmamızda herhangi inflamatuvar bir parametrede düşüş saptanmamıştır.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı inflamasyon belirteçlerinin sadece hastalık klinik olarak remisyonda olduğu dönemde bakılması ve hastalık aktivite skorları ile birlikte değerlendirilmemesi, kesitsel bir çalışma olması, hasta sayısının az olmasıdır. Buna bağlı olarak inflamatuvar parametrelerde anlamlı bir fark görülmediği düşünülmektedir.

Sekukinumab, TNFi kullanmamış ve TNFi dirençli PsA hastalarında güvenli ve etkilidir (6,7, 8). Çalışmamızda ortalama 16 aylık takip süresinde ciddi malignite ve mortalite görülmemiştir. Bu durum mevcut literatürle uyumludur. Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmında daha önce bir biyolojik ajan kullanmış olmasına rağmen sekukinumab tedavisinde kalım oranlarının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Sekukinumab, PsA tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olarak klinik kullanımımızda yer almaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada, “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz. Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 17.09.2024 tarihinde E-87432956-050.99-838809 sayı numarası ile onay almıştır.

KAYNAKÇA

1. Oddie, A. Coates, L.C. Gladman, DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. 2020. Rheumatology;59: i37–46.
2. Hackett, S. Coates, L. 2020. Psoriatic arthritis: An up to date overview. Indian J Rheumatol; 15:45.
3. Azuaga, AB. Ramírez, J. Cañete, JD. 2023. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. Int J Mol Sci; 24:4901.
4. Toussi, A. Maverakis, N. Le, ST. Sarkar, S. Raychaudhuri, SK. Raychaudhuri, SP. 2020. Updated therapies for the management of Psoriatic Arthritis. Clinical Immunology; 220:108536.
5. Blair, HA. 2021. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. Drugs; 81:483–94.
6. Nash, P. Mease, PJ. McInnes, IB. Rahman, P. Ritchlin, CT. Blanco, R. et al. 2018. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). Arthritis Res Ther; 20:47.
7. Mease, PJ. Kavanaugh, A. Reimold, A. Tahir, H. Rech, J. Hall, S. et al. 2020. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Psoriatic Arthritis: Final 5-year Results from the Phase 3 FUTURE 1 Study. ACR Open Rheumatol; 2:18–25.

8. Mease, P. van der Heijde, D. Landewé, R. Mpofu, S. Rahman, P. Tahir, H. et al. 2018. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*;77: 890–7.
9. McInnes, IB. Behrens, F. Mease, PJ. Kavanaugh, A. Ritchlin, C. Nash, P. et al. 2020. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*;395: 1496–505.
10. Asahina, A. Kubo, N. Umezawa, Y. Honda, H. Yanaba, K. Nakagawa, H. 2017. Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol*;44: 1112–21.
11. Ma, R. Cui, L. Cai, J. Yang, N. Wang, Y. Chen, Q. et al. 2024. Association between systemic immune inflammation index, systemic inflammation response index and adult psoriasis: evidence from NHANES. *Front Immunol*;15.
12. Eviatar, T. Zisman, D. Gendelman, O. Reitblat, T. Balbir-Gurman, A. Mashiach, T. et al. 2022. Secukinumab real world drug retention compared to TNF-alpha inhibitors in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*;40: 15–23.
13. Michelsen, B. Lindström, U. Codreanu, C. Ciurea, A. Zavada, J. Loft, AG et al. 2020. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD Open*;6.
14. Michelsen, B. Georgiadis, S. Di Giuseppe, D. Loft, AG. Nissen, MJ. Lannone, F. et al. 2022 Real-World Six- and Twelve-Month Drug Retention, Remission, and Response Rates of Secukinumab in 2,017 Patients With Psoriatic Arthritis in Thirteen European Countries. *Arthritis Care Res (Hoboken)*;74: 1205–18.
15. Alonso, S. Villa, I. Fernández, S. Martín, JL. Charca, L. Pino, M. et al. 2021. Multicenter Study of Secukinumab Survival and Safety in Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis: SECukinumab in Cantabria and ASTURias Study. *Front Med (Lausanne)*; 8 :679009.
16. Alenius, GM. 2006. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis*; 65:398–400.
17. Vander Cruyssen, B. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. 2005. *Ann Rheum Dis*;64:1145–9.
18. Schreiber, S. Colombel, J-F. Feagan, BG. Reich, K. Deodhar, AA. McInnes, IB. et al. 2019. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis*; 78:473–9.
19. Elewski, BE. Baddley, JW. Deodhar, AA. Magrey, M. Rich, PA. Soriano, ER. et al. 2021. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol*; 157:43.
20. Hua, Y. Sun, J-Y. Lou, Y-X. Sun, W. Kong, X-Q. 2023. Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population. *Int J Cardiol*;379: 118–26.
21. Liu, B. Wang, J. Li, Y-Y. Li, K-P. Zhang, Q. 2023. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999-2018. *Arthritis Res Ther*; 25:34.
22. Gasparyan, AY. Ayvazyan, L. Mukanova, U. Yessirkepov, M. Kitas, GD. 2019. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*;39: 345–57.
23. Zahorec, R. 2021. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal* ;122:474–88..
24. Beygi, S. Lajevardi, V. Abedini, R. 2014. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 700–11.
25. Dhir, V. Aggarwal, A. 2013. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*;44:141–8.
26. Karataş, A. Gerçek, AN. Öz, B. Gözel, N. Pişkin, Sağır R. Gür, M. et al. 2020. The effect of secukinumab treatment on hematological parameters in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol* ;7:169–72.
27. Yorulmaz, E. Geler Külcü, D. 2023. The effect of IL-17 blockage on the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with axial spondylarthritis: a comparative study with anti-TNF. *The European Research Journal* ;9 :8–13.
28. Tamer, F. Avcı, E. 2020. Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study. *Croat Med J*; 61: 333–7.
29. Bektaş, M. Çetin, Ç. Uğurlu, ÇB. Kemik, F. Çiftçi, AC. Yalçınkaya, Y. et al. 2021. Real life data of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: Analysis of 44 patients in a single center. *Ulusal Romatoloji Dergisi*; 13:116–20.
30. Merola, JF. McInnes, IB. Deodhar, AA. Dey, AK. Adamstein, NH. Quebe-Fehling, E. et al. 2022. Effect of Secukinumab on Traditional Cardiovascular Risk Factors and Inflammatory Biomarkers: Post Hoc Analyses of Pooled Data Across Three Indications. *Rheumatol Ther* 2022; 9: 935–55.