T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA RETROSPEKTİF OLARAK TOFASİTİNİB'İN ETKİ, YAN ETKİ İLE TAM KAN SAYIMI, LİPİT PROFİLİ VE KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Doğan Bayram

ANKARA

2019

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA RETROSPEKTİF OLARAK TOFASİTİNİB'İN ETKİ, YAN ETKİ İLE TAM KAN SAYIMI, LİPİT PROFİLİ VE KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Doğan Bayram

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şükran ERTEN

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimimde büyük katkısı olan, değerli fikirleriyle bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Osman ERSOY'a, rotasyonunu yaptığım yan dallarda, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimde katkısı olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Doç. Dr. Oya Topaloğlu'na, Dr. Öğr. Üyesi Kamile Sılay'a

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Şükran ERTEN'e

Tezin her aşamasında yol gösteren ve yardım eden Dr. Abdülsamet Erden'e, veri toplama aşamasında yardım eden Romatoloji polikliniği çalışanlarına,

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyip, her zaman yardımıma koşan ve tezin her aşamasında yanımda olan çok sevgili dostlarım Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU ve Oğuzcan GÜMÜŞÇUBUK'a; beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince beraber çalıştığım şu an uzman olmuş ve halen çalışmakta olan asistan arkadaşlarıma,

Her zaman dostluklarıyla yanımda olan can kardeşlerim Dr.Berkan DURAN, Serkan ESKİZARA'ya

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen, her koşulda yanımda olan babam Süleyman BAYRAM'a, annem Nilgün BAYRAM'a, abim Ali BAYRAM'a

Sevgisini, saygısını, sabrını ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, mutluluk ve huzur kaynağım, çok değerli yol arkadaşım Gözde Sevgi Kart Bayram'a ve sevgili ailesine en içten teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Doğan BAYRAM

ÖZET

Amaç: Romatoid Artrit (RA) otoimmun, kronik ve sistemik bir hastalık olup birçok organı etkilemektedir. Sinovyal inflamasyon sonucu oluşan kıkırdak ve eklem hasarı hastalığın temelini oluşturmaktadır. Prevalansı yaklaşık %1-2 olan RA'nın insidansı da yaş ve kadın cinsiyet ile birlikte artmaktadır. Etiyolojisinde pek çok faktörün rol oynadığı RA'nın patogenezisinin her geçen gün daha da aydınlanmasıyla birlikte tedavisine de yeni ajanlar eklenmektedir. Yeni bir ilaç olan Tofasitinib, janus tirozin kinaz inhibitörü olup RA tedavisinde yerini almıştır. Bu çalışmanın amacı RA tanılı hastalarda Tofasitinib'in etkinliğini ve laboratuvar değerleri üzerindeki etkisini belirlemek ve Tofasitinib'e bağlı gelişebilecek yan etkileri göstermektir.

Materyal ve Yöntem: Bu çalışmada Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde takipli, 18 yaşından büyük, 2010 ACR klasifikasyon kriterlerine uygun Romatoid Artrit tanısı olan ve RA tanısı sebebiyle en az üç ay Tofasitinib kullanan toplam 66 hasta; hastanenin bilgi işlem biriminden destek alınarak retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane bilgi işlem birimi aracılığıyla romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, laboratuvar tetkikleri incelendi ve hastalar ile görüşülerek edinilen anamnez ve muayene bilgileri ile veriler oluşturuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, RA tanı yılı, RA tanı yaşı, hastalık tanısı konulduğu dönemdeki otoantikor varlığı ve eşlik eden ko-morbiditeleri kaydedildi. Tofasitinib tedavisi öncesi ile tedavi sonrası üçüncü ve altıncı ay tam kan sayımı, lipit profili, karaciğer transaminaz düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri tespit edildi. Ayrıca Tofasitinib tedavisi öncesi ve sonrası; sabah tutukluluğu süresi, DAS 28-ESH, VAS skoru belirlendi. Elde edilen veriler SPSS veri tabanına yüklendi ve istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda 2010 ACR klasifikasyon kriterlerine uygun Romatoid Artrit tanısı olan ve RA tanısı sebebiyle en az üç ay Tofasitinib kullanan toplam 66 hasta yer almaktaydı. Çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması 54.7±12.0 yıl olup %84.8'i kadındı. Hastaların Tofasitinib kullanma ortalama süresi 19.0±13.5 aydı. Hastaların %19.7'si Tofasitinib'i monoterapi olarak alırken %80.3'i en az bir

ksDMARD ile kombine olarak alıyordu. Hastaların Tofasitinib tedavisi sonrası sabah tutukluğu süresi ile DAS-28(ESH) ve VAS(Hasta) puanları öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı($p<0.001$). Hastaların tedavi sonrası 6.aydaki lökosit sayısı tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı ($p=0.015$) fakat hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, ESH, CRP, AST, ALT, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hastaların %33.3'ünde Tofasitinib'e bağlı yan etki gelişmişti. En sık gelişen yan etkiler döküntü, öksürük ve bulantıydı. Hastaların %13.6'sında Tofasitinib ilişkili Herpes Zoster enfeksiyonu gelişmişti. İncelenen hastaların %48.5'inde ilaç etkinsizliği, hastalık aktivasyonu ve yan etkiler sebebiyle Tofasitinib tedavisi kesilmişti.

Sonuç: Romatoid Artrit tedavi kılavuzlarında ksDMARD'lara yanıtsız hastalarda hedefe yönelik sentetik, biyolojik veya biyobenzer ajanlar önerilmektedir. Tofasitinib'in oral formunun olması diğer ilaçlara göre kullanım kolaylığı sağlamaktadır fakat etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Tofasitinib, Etkinlik, Yan Etki

ABSTRACT

Aim: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune, chronic and systemic disease that affects many organs. Cartilage and joint damage caused by synovial inflammation is the basis of the disease. The incidence of RA increases with age and female gender, with a prevalence of approximately 1-2%. As the pathogenesis of RA, which is influenced by many factors in its etiology, is further elucidated each passing day, new agents are added to the treatment. Tofacitinib, a novel drug, is a Janus tyrosine kinase inhibitor and it has taken place in the treatment of RA. The aim of this study was to determine the efficacy of Tofacitinib and its effects on laboratory parameters of RA patients and to show the possible side effects of Tofacitinib.

Materials and Methods: In this study, total of 66 patients older than 18 years of age who were diagnosed with rheumatoid arthritis according to 2010 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria and followed at the Yildirim Beyazit University Medical Faculty-Ankara City Hospital Rheumatology Outpatient Clinic and who were using Tofacitinib for at least three months were evaluated retrospectively with the support of the IT unit of the hospital. The rheumatology polyclinic epicrisis, re-evaluation notes, laboratory tests were examined through the hospital IT unit and data were collected through anamnesis and examination information obtained by interviewing the patients. Age, sex, year of RA diagnosis, age of RA diagnosis, presence of autoantibody at the time of diagnosis and co-morbidities were recorded. Complete blood count, lipid profile, liver transaminase levels, erythrocyte sedimentation rate and CRP levels were determined before tofacitinib treatment and at third and sixth month after the treatment. In addition, before and after tofasitinib treatment; the duration of morning stiffness time, DAS 28-ESR, VAS score were determined. The obtained data were uploaded to the SPSS database and analyzed statistically.

Results: A total of 66 patients with rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR classification criteria, who were taking Tofacitinib for at least three months, were included in our study. The mean age of the patients in our study was 54.7 ± 12.0 years and 84.8% were female. The mean duration of Tofacitinib use was 19.0 ± 13.5 months. While 19.7% of the patients received Tofacitinib as monotherapy, 80.3%

received it in combination with at least a csDMARD. The duration of morning stiffness time , DAS-28 (ESR) and VAS (Patient) scores were significantly decreased after Tofacitinib treatment ($p < 0.001$). The leukocyte count of the patients at the 6th month after treatment was significantly decreased compared to the pre-treatment ($p=0.015$), but hemoglobin level, platelet count, ESR, CRP, AST, ALT, total cholesterol, HDL, LDL and triglyceride values were not statistically significant ($p > 0.05$). Tofacitinib related side effects developed in 33.3% of the patients. The most common side effects were rash, cough, and nausea. Tofacitinib related Herpes zoster infection developed in 13.6% of the patients. In 48.5% of the patients, Tofacitinib was discontinued due to drug ineffectiveness, disease activation, and side effects.

Conclusion: In the treatment guidelines for rheumatoid arthritis, targeted synthetic, biological or biosimilar agents are recommended in patients unresponsive to csDMARDs. The oral form of Tofacitinib provides easy of use compared to other drugs, but more extensive studies are needed on it's on effectiveness and safety.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Tofacitinib, Efficacy, Side Effect

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……..…….....i

ÖZET ……..... ii

ABSTRACT …….. iv

İÇİNDEKİLER ……...……..……...vi

KISALTMALAR ……. viii

TABLOLAR DİZİNİ ……...……..... xi

ŞEKİLLER DİZİNİ ……...…….. xiii

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……... 1

2. GENEL BİLGİLER ……...…. 4

2.1. Romatoid Artrit …….4

2.1.1. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi ……..…… 4

2.1.2. Romatoid Artrit Etyolojisi ve Risk Faktörleri…….……...…… 5

2.1.3 Romatoid Artrit Patogenezi……..…….. 9

2.1.4 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi …….……..……. 16

2.1.5. Klinik Seyir ve Prognoz…….…….. 17

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı …….18

2.2. Romatoid Artrit Tedavisi……...……. 20

2.2.1. Analjezik Ajanlar ……...……. 21

2.2.2.Kortikosteroid……..…. 22

2.2.3.Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar …….....22

2.3.JAK-STAT Sinyal Yolağı……. 28

2.3.1 Sitokin Sinyal Süpresörleri……...…32

2.4. Tofasitinib…….…...33

2.4.1 Tolerabilite…….…. 35

2.4.2 Güvenirlik ……..…. 36

3. MATERYAL VE YÖNTEM ……39

4. BULGULAR ……. 43

5. TARTIŞMA ……...……... 59

6. SONUÇLAR…….……. 73

7. KAYNAKLAR ……..75

8. EKLER …….. 96

9. ÖZGEÇMİŞ …….. 98

KISALTMALAR

ACPA	:	Anti Sitrüline Protein Antikor
ACR	:	Amerikan Romatoloji Cemiyeti
AFR	:	Akut faz reaktanı
ALT	:	Alanin Amino Transferaz
ANA	:	Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP	:	Anti Siklik Sitrülinize Peptid Antikoru
AST	:	Aspartat Amino Transferaz
Bb	:	Biyo-benzer
BID	:	Günde İki Defa
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
CK	:	Kreatinin kinaz
CMV	:	Sitomegalovirüs
CRP	:	C-Reaktif Protein
DAS	:	Hastalık Aktivite Skoru
DİF	:	Distal İnter Falengeal
DMARD:	:	Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç
DVT	:	Derin Ven Trombozu
ESH	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	:	The European League Against Rheumatism
GM-CSF	:	Granülosit / Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV	:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	:	Human Lökosit Antijen
Hys	:	Hedefe Yönelik Sentetik
IFN-y	:	İnterferon Gama
Ig	:	İmmunglobulin
IL	:	İnterlökin
JAK	:	Janus Tirozin Kinaz
KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Ks	:	Konvansiyonel Sentetik
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MHC	:	Major histokompatibilite kompleksi
MTF	:	Metatarsofalengeal
MTX	:	Metotreksat
NK	:	Doğal Öldürücü
Ob	:	Orijinal biyolojik
PAD	:	Peptidil Arjinin Deaminaz
PTE	:	Pulmoner tromboemboli
PTPN22	:	Protein Tirozin Fosfataz N22
RA	:	Romatoid Artrit
RANKL	:	Nükleer Faktör-KB Ligand Reseptör Aktivatörü
RF	:	Romatoid Faktör

SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
SOCS	:	Supressors of Cytokine Signalling
STAT	:	Transkripsiyon Sinyal İleticileri ve Aktive Edicileri
TGF-β	:	Transforming Growth Factor β
Th	:	T Helper Hücre
TLR:	:	Toll-like reseptörler
TRAF1	:	TNF Reseptör İlişkili Faktör-1
TNF-α	:	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TYK2	:	Tirozin Kinaz 2
VAS	:	Vizüel Analog Skala

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 1987 American College of Rheumatology RA sınıflandırma kriterleri ... 19

Tablo 2.2 2010 American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) Romatoid Artrit sınıflandırma kriterleri …….....19

Tablo 2.3 DMARD'ların sınıflandırılmas……...……..... 22

Tablo 4.1 Romatoid Artrit tanılı hastaların dermografik ve klinik özellikleri….....43

Tablo 4.2 Eşlik eden ko-morbidite dağılımı ……..…….……..... 44

Tablo 4.3 Tofasitinib öncesi alınan tedavilerin dağılımı …….…….……46

Tablo 4.4 Tofasitinib öncesi biyolojik veya biyobenzer DMARD kullanım oranlarına göre dağılım…….…….. 46

Tablo 4.5 Tofasitinib öncesi kullanılan biyolojik veya biyobenzer ilaç dağılımı..... 46

Tablo 4.6 Tofasitinib Tedavi Rejimleri……. 47

Tablo 4.7 Tofasitinib tedavisi öncesi ve sonrası arasında sabah tutukluğu süresi ile DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerlerinin dağılımı ….…… 47

Tablo 4.8 Tedavisi sonrasında sabah tutukluğu süresi, DAS28-ESH ve VAS(Hasta) skorlarının tedavi öncesine göre değişimi…….. 48

Tablo 4.9 Erkek-kadın hastalarda Tofasitinib tedavisi öncesi ve sonrası arasında sabah tutukluğu süresi ile DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerlerinin dağılımı….……. 49

Tablo 4.10 Cinsiyete göre sabah tutukluğu süresi ile DAS ve VAS(Hasta) değerlerinin tedavi öncesine göre değişimlerinin dağılımı...…… 51

Tablo 4.11 Hastaların Tofasitinib tedavisi öncesi sabah tutukluğu süresi ile DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerlerinin cinsiyete göre dağılımı 52

Tablo 4.12 ob/bbDMARD naiv hastalar ile daha önceden ob/bbDMARD kullanmış hastalarda Tofasitinib sonrası sabah tutukluğu süresi , DAS28-ESH ve VAS(Hasta) skorları arasındaki ilişki……...……...……52

Tablo 4.13 Tofasitinib öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin dağılımı ….……54

Tablo 4.14 Tofasitinib öncesi ve sonrası sabah tutukluğu süresi, DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerlerindeki değişim ile biyokimya parametrelerindeki değişim miktarı arasındaki ilişki……...55

Tablo 4.15 Hastalarda yan etki gelişme durumu ve gelişen yan etkiler ……56

Tablo 4.16 Tedavi sonrası Herpes enfeksiyon sıklığı …...…….. 57

Tablo 4.17 Tofasitinib kesilme nedenleri ……..57

Tablo 4.18 Tofasitinib sonrası tedavi tercihleri …...…….……58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 JAK/STAT sinyal yolağı …..……..……... 29

Şekil 2.2 JAK molekülünün yapısı……...…….…… 30

Şekil 2.3 JAK/STAT yolağını kullanan sitokinler ……...……. 31

Şekil 2.4 JAK/STAT yolağını kullanan sitokinler 2 …….…… 32

Şekil 2.5 Tofasitinib Sitrat'ın Kimyasal Yapısı ……..... 35

Şekil 4.1 DAS28-ESH cinsiyete göre değişimi …...…… 49

Şekil 4.2 Sabah tutukluluğu süresinin cinsiyete göre değişimi …….....… 50

Şekil 4.3 VAS(Hasta) skorunun cinsiyete göre değişimi ……..... 50

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid Artrit (RA), eroziv sinovit ile karakterize, kronik ve inflamatuvar bir otoimmun hastalık olup kıkırdak ve kemikte ilerleyici hasar ile seyreder (1). Romatoid Artrit kliniği değişken olup bazı hastalarda küçük eklem hasarı ve oligoartrit ile seyredebilirken bazı hastalarda ilerleyici poliartrit görülebilir(2). Kalıcı eklem hasarına bağlı olarak günlük yaşamsal aktivitelerin sürdürülmesinde yetersizlik gelişebilir (3). Bununla birlikte RA multisistemik bir hastalık olup, cilt, kan, akciğer, kalp ve böbrek gibi birçok eklem dışı organı da etkileyebilmektedir(4).

Tüm toplumlarda görülebilen RA'nın prevalansı yaklaşık %1-2'dir (5). İnsidansı ileri yaş ve kadın cinsiyeti ile artmasına rağmen her yaşta görülebilmektedir. Başlama yaşı 4-5. dekatlarda pik yapar. Romatoid Artrit'in etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel, immünolojik faktörler etyolojide rol oynar(6).

Romatoid Artrit patogenezinde; doğal bağışıklık sistemi ile kazanılmış bağışıklık hücrelerinin ($CD4^+$ T ve B lenfositler) etkileşimi ve bu etkileşim sonucunda salınan sitokin ve otoantikorlar ana rolü oynamaktadır(7). Sinovyal intimal hücre hiperplazisi ve mikrovasküler hasarının sonucunda oluşan sinovit, hastalığın patogenezisinde ana rolde yer alır (8). Sinovyal inflamasyon sonucu oluşan kıkırdak hasarı ve eklem bütünlüğündeki değişiklikler hastalığın ilerlemesine sebep olur.

Romatoid Artrit genellikle simetrik, poliartiküler eklem tutulum ile seyreder. Özellikle metakarpofalengeal (MKF), proksimal interfalengeal (PİF), metatarsofalengeal (MTF) ve el bileği gibi küçük eklemlerde tutulum görülür (9). Hastaların yaklaşık %40'ında ise eklem dışı tutulumlar da olabilmektedir. Romatoid nodül, vaskülit, cilt lezyonları, osteoporoz gibi eklem dışı tutulumlara ek olarak; oküler, nörolojik, kardiyak, hematolojik, renal ve akciğer patolojileri görülebilir.

Romatoid Artrit'te hastalık aktivitesini, prognozu belirlemede ve uygulanan tedavilerin etkisini değerlendirmede birçok laboratuvar testi kullanılmaktadır (10). C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) bu amaçla kullanılan testlerin başında gelir. Romatoid Faktör (RF) ve Anti-Siklik Sitrülinize Peptid Antikoru (Anti-CCP) ise RA tanısında kullanılan serolojik testlerdir (9).

Romatoid Artrit tanısı için klinik bulgular ve laboratuvar verileri ile oluşturulmuş kriterler ilk olarak 1958 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) derneği tarafından ortaya koyulmuştur ve 1987 yılında bu kriterler revize edilmiştir(11). Erken tanı ve tedavi açısından 2010 yılında ACR ve The European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni hastalık sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (9).

Romatoid Artrit tedavisinde amaç inflamasyonu baskılayarak eklem hasarını önlemek ve eklem dışı tutulumların önüne geçmektir. Hastalığın farmakolojik tedavisinde analjezik ajanlar, glukokortikoidler, hastalık modifiye eden anti romatizmal ilaçlar (DMARD), ve immunosupresif ajanlar kullanılmaktadır. Hastalık modifiye eden anti romatizmal ilaçlar(DMARD) sentetik veya biyolojik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Sentetik DMARD'lar konvansiyonel sentetik (Metotreksat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hidroksiklorokin) ve hedefe yönelik sentetik (Tofasitinib, Barisitinib) olmak üzere iki gruptan oluşurlar. Biyolojik DMARD'lar ise orijinal biyolojik (Tümör Nekrozis Faktör-*Alfa blokörleri)* ve biyobenzer ajanlardan oluşur.

Hedefe yönelik sentetik grubunda yer alan Tofasitinib; janus tirozin kinaz (JAK) inhibitörü olup, primer olarak JAK1 ve JAK3'ü, daha az olarak da JAK2'yi inhibe eder. Janus tirozin kinaz inhibisyonu sonucu sitokin sinyalizasyonunu engellenir ve sitokin bağımlı immun yanıt baskılanmış olur (12).Yapılan çalışmalar, Tofasitinib'in RA hastalarında fonksiyonel durumu iyileştirdiğini ve hastalık aktivasyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalmalara yol açtığını gösterilmiş. Ayrıca Tofasitinib'in eklemlerdeki yapısal hasarın ilerlemesini engellediği görülmüş. Bu sebeplerden dolayı Tofasitinib hastalık modifiye edici ilaçlar içinde yer almaktadır.

Tofasitinib ilk olarak; orta derecede ve aktif RA tanısı olan ve metotreksata yetersiz cevap veren veya intoleransı olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere 6 Kasım 2012'de Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsat almıştır. Ülkemizde de çoğu

ülkede olduğu gibi 5 mg tablet formu bulunmaktadır. Yapılan Faz III çalışmalar, RA'lı hastalarda Tofasitinib'in günde iki defa 5mg ve 10mg olarak monoterapi veya metotreksat ve diğer biyolojik olmayan DMARD'larla kombine olarak güvenli bir biçimde kullanılabileceğini göstermiştir (13). Romatoid Artrit dışında inflamatuar barsak hastalıkları ve psöriatik artritte de kullanımı söz konusudur (14).

Literatürde Tofasitinib'in hastalık aktivasyonu üzerine etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda Tofasitinib'in hastalık aktivasyon indekslerinde yapmış olduğu düşüşler gösterilmiş. Yine bu çalışmalarda Tofasitinib kullanımına bağlı gelişen yan etkilere (ilaç reaksiyonları, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, tromboembolik olaylar, maligniteler) geniş yer verilmiştir.

Romatoid Artrit kronik bir hastalıktır ve hastalar çoğu zaman ömür boyu tedavi almak zorundadır. Biyolojik DMARD'ların oral formunun bulunmaması ve hastaların enjeksiyon tedavilerden ziyade oral tedavileri tercih etmesi, ksDMARD'lara dirençli RA hastalarında problem yaratabilmektedir. Tofasitinib'in ise oral yolla kullanılabiliyor olması hastaların tedaviye uyumunu arttırabilmektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız Tofasitinib'in RA hastalık aktivasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek ve tedaviye bağlı oluşabilecek yan etkileri görmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA), eroziv sinovit ile karakterize, multisistemik, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Sinovyal inflamasyon sonucu oluşan kıkırdak hasarı ve eklem bütünlüğündeki değişiklikler hastalığın temel özelliğidir (15). Romatoid Artrit kliniği değişkendir. Bazı hastalarda küçük eklem hasarı ve oligoartrit ile seyredebilirken bazı hastalarda ilerleyici poliartrit ve belirgin işlev bozukluğu görülebilir (15). Birçok eklemi aynı anda etkilemesi ve kalıcı hasara bağlı eklemlerde şekil bozukluklarının gelişmesi sonucu günlük yaşamsal aktivitelerin (yemek kişisel bakım, yürüyüş, merdiven inip-çıkma, tuvaleti kullanma, sandalyeden kalkma, kavanozları açma, kapılar açma, yazma vb.) sürdürülmesinde yetersizliğe ve önemli iş gücü kaybına neden olmaktadır (3). Romatoid Artrit cilt, kan, akciğer, kalp ve böbrek gibi birçok eklem dışı organı da etkileyebilmektedir (4).

2.1.1.Romatoid Artrit Epidemiyolojisi

Görülme sıklığı etnik ve coğrafik farklılıklar göstermek ile birlikte RA dünyanın her yerinde ve her toplumda görülebilmektedir. Prevalansı yaklaşık %1-2 gibi bildirilmektedir (5-16). İnsidansı da yaş ve kadın cinsiyet ile birlikte artmaktadır. Minnesota (Amerika Birleşik Devletleri) çalışmasında; RA insidansı 18 yaş ve üzeri popülasyonda 1985-1994 yılları arasında 32.7/100.000 bulunmuştur. Aynı dönemde kadınlar arasındaki insidansı 40/100.000 erişkin erkeklerdeki insidansı 25-30/100000 olarak rapor edilmiştir (17).

Ülkemizde RA epidemiyolojisini araştıran ilk çalışma 1968 yılında İstanbul Sağmalcılar bölgesinde yapılmıştır. Bu çalışmada yaklaşık 10.000 kişi taranmış ve kaba prevalansı %0.22 olarak bulunmuştur ancak bu araştırmada çalışma evreninin

yaklaşık %70'inin Balkan ülkelerinden yakın zamanda göç edenler olduğu akılda tutulmalıdır (18). Daha yakın dönemde Karadeniz bölgesinden bildirilen bir çalışmada ise RA sıklığı 20 yaş ve üzeri popülasyonda %3.7 gibi oldukça yüksek bulunmuştur. Fakat bu çalışmada olgu tanımlaması ile ilgili problemler mevcuttur(19). Yine İzmir ili Balçova ve Narlıdere ilçelerinde yürütülen bir çalışmada ise bu bölgede kaba RA prevalansı %0.49 bulunmuştur. Aynı çalışma sonuçlarının 2000 yılı genel nüfus sayımı verilerine göre Türk toplumuna genellendiğinde prevalans rakamı %0.36 olup elde edilen sıklık figürü diğer Akdeniz toplumlarına benzerdir (20). Antalya'da yapılan bir diğer çalışmada kaba prevalans hesaplanmış ve % 0,35 olup bir önceki çalışmayı destekler niteliktedir(21).

2.1.2. Romatoid Artrit Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Romatoid Artrit'in etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel immünolojik ve enfeksiyöz faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sosyoekonomik koşullar, sigara gibi yaşam biçimine ilişkin faktörler de hastalığın gelişimini ve seyrini etkilemektedir (6-22). Hastalığın etiyopatogenezini anlamak hastalığın oluşumunu engellemeye yönelik önlemlerin alınması ve yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesinde temel oluşturmaktadır (23). Romatoid Artrit kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni tam açıklanamamak ile birlikte hormonların etkisi üzerinde durulmaktadır. Genel olarak östrojen ve prolaktin immün uyarıcı, testesteron ve progesteron immünsüpresif rol oynamaktadır (24). Östrojen hormonun T-supresör hücre fonksiyonlarını inhibe ettiği tersine T-helper fonksiyonlarını ise artırdığı gösterilmiştir (25). Yaş ilerledikçe değişen hormon düzeyleri ile birlikte hastalık gelişme riskinde cinsiyet farklılığı önemini kaybetmektedir.

Romatoid Artrit enfeksiyöz bir hastalık değildir ancak geçirilmiş bazı enfeksiyonların hastalık açısından risk oluşturduğu ileri sürülmektedir. Enfeksiyonların moleküler benzerlik yoluyla tolerans kaybı ve otoimmunite gelişimine neden olarak RA gelişiminde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. Romatoid Artrit patogenezinde mikrobiyal ajanların etkisini destekleyen bazı

mekanizmalar tanımlanmıştır. 'Toll-like' reseptörler (TLR) bakterinin yapısındaki bazı bölgeleri tanımakta, antijen sunan hücreyi ve kazanılmış immün yanıtı uyararak inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımını artırmaktadır (26). Özellikle TLR3-TLR4 olmak üzere sinovyal dokudan birçok TLR salınmaktadır (27). Ayrıca RA sinoviyumundaki peptoglikanların TLR'leri aktive etme potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmektedir (28). Suçlanan bir diğer mekanizma da İnflamazomların enfeksiyöz patojenleri tanımada kritik rol oynadığıdır (29).

Sigara kullanımı RA ile ilişkisi tanımlanmış en önemli risk faktörüdür (30). Seropozitif, özellikle de anti siklik sitrülinize peptid antikoru (anti-CCP) pozitif RA hastalarında Human Leukocyte Antigen (HLA)-DRB1 ve sigara içimi arasında belirgin ilişki rapor edilmiştir. Ortak epitopa sahip bireylerde sigara içimine bağlı risk artışı, peptidlerin sitrülinasyonuna bağlanmıştır. Sigara içenlerde ortak epitop varlığı sadece anti-CCP pozitif kişilerde hastalık için risk faktörü olarak suçlanmıştır (31,32). Hastalık gelişme riskinin sigara kullanım süresi ve miktarı ile de arttığı bildirilmiştir (33).

Alkol kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, posttravmatik stres bozukluğu, fazla miktarda kahve tüketim ve vitamin D düzeyi düşüklüğü de RA gelişiminde suçlanan diğer risk faktörleridir ancak bunlarla ilgili fazla çalışma yoktur. Ayrıca Tip 1 diyabetes mellitus (DM), otoimmun tiroid hastalıkları ve atopik dermatit gibi hastalıkların RA ile birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (7).

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Romatoid Artrit gelişiminde genetik faktörlerin risk oluşturduğu birçok aile ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir (34). Monozigot ikizlerde hastalık konkardansı %13-15 iken bu oran dizigot ikizlerde %3,5'a kadar düşmektedir (35). Hastalık aynı ailede birden fazla kişide görülebilmektedir. Romatoid Faktör (RF) pozitif RA tanılı hastaların birinci derece akrabalarında hastalık görülme oranı beklenenden yaklaşık dört kat daha fazladır (36).

Major histokompatibilite kompleksi (MHC), T hücrelerine antijen sunup aktivasyonuna yol açan ve T hücre aracılı immün yanıtın yönünü belirleyen hücre yüzey molekülleridir. Major histokompatibilite kompleksi (MHC) 6. kromozomun kısa kolunda (6p21,3) yer alır ve 3.6 megabazlık dev bir gen kompleksinden oluşmaktadır. İlk lökositlerin yüzeyinde gösterildiği için 'Human Leukocyte Antigen' (HLA) olarak adlandırılmıştır. Major histokompatibilite kompleksi (MHC) üç ana lokustan oluşmaktadır. Bunlar sentromerden telomere doğru MHC Class II, MHC Class III ve MHC Class I lokuslarıdır. Antijen sunumundan sorumlu olan Class I bölgesinde HLA-A, HLA-B, HLA-C ve Class II'de HLA-DR, HLA-DP ile HLA–DQ yer almaktadır. Her ikisinin arasında yer alan, HLA moleküllerini kodlamayan ancak inflamasyonda son derece önemli olan ısı şok proteinleri, C4B, C4A, properdin, C2, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), TNF- β gibi immün ve inflamatuar yolaklarda önemli olan sitokinleri kodlayan genler ise Class III bölgesinde almaktadır (37,39).

Romatoid Artrit ile HLA ilişkisine ilişkin ilk veriler 1970'lerin sonunda yayınlanmıştır. Stastny ve ark 1978 de RA hastalarında HLA-DRW4 serotipinin normal popülasyona oranla daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (39). Bu serotipin HLA-DRB1 gen lokusundaki bir dizi allel ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Daha sonra, RA ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda HLA-DRB1 geninin hastalığa yatkınlık riskini artıran başlıca gen olduğu doğrulanmıştır (40). Serolojik olarak DR alelleri HLA-DR1-DR10 olmak üzere 10 farklı grupta incelenmektedir. Moleküler genetik araştırmalar ayrıca bu alellerin alt gruplarını da ortaya çıkarmıştır. Romatoid Artrit ile ilişkili spesifik aleller popülasyona göre değişmekle beraber en sık bildirilen alleller arasında; HLA-DRB1*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0409, *1001 ve *1402 yer almaktadır. En yüksek risk HLA-DR1*0401 ile ilişkilidir (41-42). 1987'de Gregersen ve arkadaşları, RA ile ilişkili olduğu bildirilen HLA-DRB1 allellerinin, DR molekülünün üçüncü hipervariabl bölgesinde ortak ve yakından ilişkili aminoasitlere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu bölge ortak epitop (OE) olarak adlandırılmıştır. Ortak epitop; glutamin, lösin, arginin, alanin, alanin (QKRAA) şeklindedir. Ortak epitopun kişide bulunması hem hastalığın riskini artırmakta hem de hastalığın ağır seyretmesine neden olmaktadır (27). Bununla birlikte aynı genleri taşıyan tüm bireylerde hastalık ortaya çıkmamaktadır.

Romatoid Artrit'e yatkınlığı artıran genetik bağlantıların yalnızca %30 kadarı HLA genleriyle ilişkili bulunmuştur. HLA dışı başka genlerinde RA için risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Protein tirozin fosfataz N22 (PTPN22) geni hem T hem de B hücrelerinin işleyişinde rol oynamaktadır. Bunlardan PTPN22 lenfosit spesifik fosfatazı kodlamakta ve hücre aktivasyonunda negatif regülatör olarak etki etmektedir. Bu gendeki polimorfizm anormal T hücre aktivasyonuna neden olmaktadır. Gendeki tek bir nükleotid polimorfizmi 620. pozisyondaki aminoasit (R620W) dizilimini etkileyerek, hücre içi sinyal molekülüne bağlanmayı etkiler. Protein tirozin fosfataz N22 R620W (Arjinin/Triptofan değişikliği) polimorfizminin sonucunda otoreaktif T hücrelerinde artış olmaktadır. Özellikle Anti-siklik sitrüline peptit (anti-CCP) ve RF pozitif olgularda PTPN22 polimorfizminin RA gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (44).

Bu konuda suçlanan bir diğer aday gen, Transkripsiyon Sinyal İleticileri ve Aktive Edicileri(STAT)-4 genidir. Lenfoid ve myeloid dokulardan eksprese olan STAT4, interlökin (IL)-12, IL-23 ve tip-1 interferonlar gibi birkaç anahtar sitokin tarafından indüklenen sinyalleri ileten bir transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Bu gendeki alel değişikliğinin, hem RA hem de Sistemik lupus eritamatozus (SLE) gelişimi açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir (45).

Yine 9. kromozom üzerinde yer alan TNF reseptörü ile ilişkili faktör (TRAF)1-C5 gen lokusundaki genetik değişkenlik anti-CCP pozitif kişilerde RA riski ile ilişkili bulunmuştur. TRAF1 geni, TNF reseptörü ile ilişkili faktör-1'i, C5 geni ise kompleman komponenti 5'i kodlamaktadır (46). Ayrıca OLIG3 ve TNFAIP3 genleri arasındaki bir intergenik bölge olan 6q23 kromozomu RA ile ilişkili bulunmuştur (47).

Peptidil arjinin deaminaz (PAD)-2 ve -4 insan sinovyumunda bulunur ve matriks proteinlerinin sitrullinüze olması için potansiyel antijenik peptitleri oluştururlar (48). Argininin sitrüline post-translasyonel modifikasyonundan yer alan enzimleri kodlayan bu genler RA gelişme riskine katkıda bulunurlar. Bundan dolayı sinovyumdaki PAD-2 ve PAD-4 düzeyi, RA'daki inflamasyon düzeyi ile doğru orantılıdır (49).

Romatoid Artrit ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmini gösteren genler de rapor edilmiştir. Bunlar AFF-3, CD28, CD40, IL2RA, IL-21, PRKCQ, TAGAP, REL, TNFAIP3, BLK, CCL21, FCGR2A, PRDM1'dir (50).

2.1.3 Romatoid Artrit Patogenezi

Kronik otoimmun bir hastalık olan RA'nın patogenezinde; doğal bağışıklık sistemi (antijen sunan) ile kazanılmış bağışıklık sistemi ($CD4^+$ T ve B lenfositler) hücrelerinin etkileşimi ve bu etkileşim sonucunda salınan sitokin ve otoantikorlar esas rolü oynamaktadır (7). Romatoid Artrit tanılı hastaların inflamatuar sinovyumunda T hücreleri, B hücreleri, makrofaj benzeri hücreler, mast hücreleri ve endotelyal hücreler bulunmaktadır. T hücreleri makrofaj ve diğer antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan antijenler aracılığı ile tanınır (51).

Sinovyumun en önemli fonksiyonu, eklem kıkırdağının beslenmesini sağlayan ve eklemin sürtünmesiz hareketi için kayganlaştırıcı rol oynayan sinovyal sıvıyı salgılamaktır. Sinovyumda iki hücre katmanı bulunmaktadır. Sinovyal sıvı üretiminden sorumlu olan iç hücre katmanı '*intimal lining'* olarak adlandırılır ve avaskülerdir. Bu katmanda kemik iliği kökenli Tip A hücreleri bulunmaktadır. Bu hücrelerin sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentezi ve sekresyonu, doku yıkımına neden olan enzimlerin üretimi, antijen sunumu, fagositoz gibi birçok görevi bulunmaktadır (8,52). Bu katmandaki diğer hücre tipi fibroblast benzeri Tip B hücrelerdir. Bu hücreler matriks metalloproteinazlar ve katepsin gibi doku yıkımına yol açan enzimleri salgılamaktır. Bağ dokusunun matriks metalloproteinazlar ile parçalanması ve nükleer faktör-kB ligand reseptör aktivatörü (RANKL) aracılığı ile osteoklastogenezin uyarılması eklem hasarını oluşturmaktadır (53). Sinovyumdaki diğer hücre katmanı dış hücre tabakası olup, '*sublining'* olarak adlandırılmaktadır. İç hücre tabakasına göre daha az hücre bulundurur, kan damarları ve fibroblastları içerir. Sinoviyal yüzeyin altında zengin bir mikrovasküler damar ağı mevcuttur. İntimal hücrelerin hemen yakınında da kapiller damarlar mevcuttur.

Sinovyal intimal hücre hiperplazisi ve mikrovasküler hasarının sonucunda sinovit oluşumu başlar. Hücre hiperplazisi Tip B hücrelerin lokal olarak çoğalmasına ve makrofaj benzeri Tip A hücrelerinin kemik iliğinden migrasyonuna bağlıdır (8-53). Sinovyal intimal hücre sayısında artış ile beraber perivasküler mononükleer hücre infitrasyonu görülür. İnflamasyon ilerledikçe dış hücre tabakasında da hiperplazi olur. Bu tabakada T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar birikir. Sinovyal hücre hiperplazisi ve sonrasında gelişen hipertrofi, mikrovasküler hasar, fokal veya segmental vasküler değişiklikler, tromboz, mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem romatoid sinovitin patogenezisinde temel rolü oynamaktadır (8-54).

Eklem kıkırdağı subkondral kemiği koruyan bir bariyerdir. Hipertrofiye olan inflame sinovyum villöz şekil alır ve kıkırdak içine uzanır. Sinovyumun kıkırdağı, kemiği ve bağları erozyona uğratan invazif haline pannus denir. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollegazların ve Tip B hücreler tarafından salgılanan metalloproteinazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte eklem hasarı gelişir. Ayrıca salınımı artan TNF-α, IL-1ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerde bu hasara katkıda bukunur (54,55). Eklem ve kemik matriks yapılarının matriks metalloproteinazlar aracılığı ile yıkılmaları sonrası pannus kıkırdak ve kemiğe invazyon yapar. Sitokinler, nitrik oksit ve prostaglandinler gibi inflamatuar aracı moleküllerin etkileri sonucu eklem kıkırdağında incelme görülür (8-54).

Romatoid Artrit'te sitokinler ve inflamasyon sonucu osteoklastik kemik yıkımı oluşur. Özellikle sinovyumda bulunan RANKL, IL-1, ve TNF-α osteoklastik farklılaşmada önemli rol oynar (55). Aktif T hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilen RANKL osteoklast migrasyon ve farklılaşmasını sağlar. IL-1, ve TNF-α hem osteoklast farklılaşması ve çoğalması sağlar hem de osteoblast apopitozu ile yeni kemik oluşumunu da engeller (56,57). Makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) de osteoklastların çoğalmasında ve farklılaşmasında rol oynamaktadır (58).

Tüm bu inflamatuvar süreç sonunda subkondral kemiklerde fokal erozyonlar olur ve subkondral kemiğin mekanik desteğini kaybeden eklem kıkırdağında da kayıp hızlanır. Artan proinflamatuvar sitokin salınımı, immobilite ve RA tedavisinde kullanılan kortikosteroidler kemik kaybını artırır (59).

Sinovitin yanı sıra RA da tendon tutulumları da sık olur. İnflame sinovyum tendonları infiltre eder ve üretilen matriks metaloproteinaz 1 ve 13 tendon matriks yapısını bozarak skar dokusuna neden olur (60). Diğer taraftan hastalığa bağlı oluşan kemik çıkıntıları da tendonlarda mekanik hasara yol açar. Ayrıca sinovitin ilerlemesine bağlı ligamentöz yapılarda uzama ve kopmalar meydana gelebilir (61).

2.1.3.1.T Hücre İmmünitesi

T hücreleri immün sistemin ana düzenleyicisidir. T hücresi; T hücresi reseptörüne antijenin bağlanması ve sinyal iletimi ile aktifleşir. Antijen önce MHC' ye bağlanıp sonrasında T hücre reseptörüne sunulur. T lenfositler MHC sınıf I ve sınıf II'nin tanımasına göre sırasıyla CD8+ sitotoksik T hücrelerine veya CD4+ yardımcı T hücrelerine dönüşürler. CD4+ yardımcı T hücreleri; naif CD4+, TH1, TH2, TH17 alt gruplarına ayrılır (62). Bunlardan TH1 alt grubu, IL-12 ve transkripsiyon faktörü etkisiyle naif CD4+ hücrelerinden oluşur. Hücre içi patojenlere karşı savunmada önemli rol oynar. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interferon gama (IFN-y), IL-2; TH1'in başlıca salgıladığı sitokinlerdir. Yine TH2 alt grubu da IL-12 ve transkripsiyon faktörü etkisiyle naif CD4+ hücrelerinden oluşur. Parazitik enfeksiyonlara karşı humoral immun yanıtta rol oynar. İnterlökin-4, IL-5, IL-13 başlıca salgıladığı sitokinlerdir. Bir diğer grup da TH17 alt grubu olup IL-1, IL-6, IL-23 etkisi ile naif CD4+ hücrelerden oluşur. Nötrofil ve makrofajların dokulara çekilmesinde rol oynarlar. Başlıca salgıladığı sitokinler IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22'dir. Sitotoksik T lenfositler salgıladıkları granzimleri perforinler ve sitotoksinler ile enfekte veya mutasyona uğramış hücreleri lizise uğratırlar. Fas-FasL aracılı apoptotik hücre ölümüne neden olurlar. Regulatuvar T hücreleri de CD4+ T hücrelerinin bir alt grubudur. Hem CD4 + T hücre eş reseptörünü hem de IL-2 reseptörünün bir bileşeni olan CD25'i eksprese ederler ve bu sebeple CD4 + CD25 + 'tirler. Ayrıca bir transkripsiyon faktörü olan FOXP3 molekülünü yüzeyinde sunarlar. Regulatuvar T hücreleri, CD4 + T hücrelerinin ve CD8 + T hücrelerinin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve sitokin üretimini baskılar. İmmun sistem

baskılayıcı etkisini IL-10 ve TGF- β gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımı, IL-2 lokal konsantrasyonunun tüketimi, apoptozisin tetiklenmesi ile gösterir (63).

T hücre aktivasyonun başlaması için antijen sunan hücrenin yüzeyinde taşıdığı MHC ile antijeni TCR'ye sunması gerkelidir. Aktivasyonun tamamlanması için antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksi ile T hücre yüzeyindeki CD28 molekülünün eşleşmesi gerekmektedir. T hücre aktivasyonu amacına ulaştıktan sonra uzamış ve kontrolsüz T hücre aktivasyonunu inhibe edilmesi gereklidir. T hücre yüzeyinde bulunan Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4, antijen sunan hücre yüzeyindeki CD80/CD86 kompleksine bağlanmak için CD28 ile yarışır. Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4'ün bağlanma afinitesi CD28'e göre daha yüksektir. Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4; CD80/86'ya bağlanınca T hücresinin daha fazla uyarılmasını inhibe eder (64).

Romatoid Artrit patogenezisinde T hücreler ana roldedir. Mononükleer hücre infiltrasyonunda baskın olan hücre T lenfosittir. Sinovyumda yer alan majör T hücre popülasyonu CD4+ bellek hücrelerdir ve postkapiller venüllerin etrafında ve HLA-DR4+ makrofaj ve dendritik hücrelerin yakınında yer alırlar. Diğer taraftan CD8+ T lenfositler ise dokuda dağınık halde bulunurlar. T lenfositler sitokin salınım yolu ile doku hasarı ve inflamasyonda önemli rol oynar. Makrofaj ve diğer antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan antijenler MHC Class II'ye sunulur. MHC- Class II ile kompleks yapan antijenler T lenfositlerce tanınır ve sitokin salınımı başlar. Proinflamatuar sitokinler, özellikle TNF-α, IL-1B ve IL-6, inflamasyonu başlatan ana sitokinlerdir. İnterlökin-16, IL-17A, IL-23 ve interferon-gama (IFN-y) gibi diğer sitokinlerde patogenezde önemli rol oynarlar (65). İnterlökin-4, IL-10, IL-13, IL-20 ise anti-inflamatuar sitokinlerdir. Romatoid Artrit'te pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasında dengesizlik söz konusudur ve pro-inflamatuar sitokinler baskın rol oynar.

2.1.3.2.Sitokinler

Tümör nekrozis faktör-alfa RA'da ana rol oynayan sitokinlerden biridir. Makrofajlar tarafından sentezlenir, B ve T hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını sağlar. Sinovyal hücrelerden kollajenaz, prostoglandin, matriks metalloproteinazlar ve diğer proinflamatuar sitokinlerden olan IL-1 IL-6 IL-8 salınımını arttırır (66,67).

İnterlökin-1, T ve B lenfositler, sinovyal Tip A ile endotel hücrelerinden sentezlenir. İnterlökin-1 ailesi IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33'ten oluşur. Bu sitokin TNF-α'dan sonra RA patogenezinde üzerinde durulan en etkin sitokindir ve T hücre farklılaşmasında rol oynar. Ayrıca matriks metalloproteinazlar için güçlü bir uyarıcıdır. Dolaşımda en çok IL-1β bulunmaktadır. Düşük konsantrasyonda lokal inflamasyon yapar, yüksek konsantrasyonlarda ise ateş, akut faz proteinlerinde artış, kaşeksi gibi etkiler gösterir. Hücre adhezyon moleküllerinin salınımını, vasküler endotelyal hücrelerin aktivasyonu arttır. Yine bağ doku hücreleri ve lökositlerden prostoglandin sentezini arttırır. Kondrosit ve osteoklastların uyarır ve kollajenaz sentezi ile de kemik ve kıkırdak rezorbsiyonunda rol oynar (68).

İnterlökin-6 da RA'nın lokal ve sistemik tutulumunda önemli rol oynar. Bu sitokinin hem membrana bağlı (IL-6R) hem de çözünür (sIL-6R) reseptörleri vardır, bu yüzden IL-6'dan etkilenen hücre sayısı daha geniştir. Interlökin-6 Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) salınımı ile pannus gelişimini uyarır, kemik yıkımına yol açar ve kronik sinovit gelişimine aracılık eder (69). İnterlökin-6 B hücre olgunlaşmasından ve antikor üretiminden sorumludur. Ayrıca karaciğer hepotosit hücrelerinden C-reaktif protein (CRP) salınımında etkilidir. Romatoid Artrit hastalarında akut faz yanıtın önemli bir belirleyicisidir (69).

İnterlökin-12 de doğal öldürücü (NK) hücreleri ve T lenfositlerin aktivasyonunda rol oynar. Dendritik hücre, makrofaj gibi antijen sunan hücrelerden salınır. T hücre yanıtlarının gelişimini destekler, NK ve T hücrelerinden İnterferon Gama (IFN-γ) üretimini indükler (70,71).

İnterlökin-15, T ve NK hücrelerinin aktivasyon ve çoğalmasını düzenler. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 ile yapısal benzerlik gösterir. Monosit, makrofaj, dendritik hücre,

keratinosit, fibroblast, miyozit, sinir hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilir, makrofajları uyarır, CD4+ T hücreleri aktive eder (72).

İnterlökin-16, lenfosit kemoatraktan faktörü (LCF) olarak da bilinir ve CD4+ T lenfositler, monositler ve eozinofilleri için kemotaktik bir profinflamatuar sitokindir. Ayrıca IL-2 reseptörü ve HLA-DR4 ekspresyonunu düzenler. Epitel hücreleri, mast hücreleri, lenfositler, makrofajlar, sinoviyal fibroblastlar, ve eozinofillerden salgılanır. İnterlökin-16, RA hastalarında sinovyal sıvılarında yüksek düzeyde bulunmuştur. Sinovyal sıvının kemotaktik aktivitelerine katkıda bulunur (73).

İnterlökin-17**,** RA hastalarının sinovyal sıvısında yüksek düzeyde bulunmuştur ve TNF-α, IL-1 ve RANKL'ın güçlü bir indükleyicisidir. İnterlökin-17'nin A, B,C,D,E,F olmak üzere altı üyesi vardır. Bunlardan IL-17F, IL-17B ve IL-17E, özellikle artrit sırasında kronik sinovit ve doku yıkımının gelişmesinde rol oynar (74).

Interlökin-18, makrofajlarda, Kupffer hücrelerinde, keratinositlerde, artiküler kondrositlerde ve osteoblastlarda üretilir. T hücresi ve NK hücresinin sitotoksisitesini ve NK hücreleri tarafından IFN-y üretimini IL-12, IL-15 ile birlikte arttırır, sinovyal membranda nitrik oksit üretimini arttırarak kıkırdak hasarına neden olur (75).

İnterferon Gama (IFN-y), CD4+ T helper-1 ve NK hücrelerinden salınır. Proinflamatuar bir sitokin olup makrofaj, sitotoksik T hücreleri ve NK hücrelerinin aktivasyonundan sorumludur. MHC yapımını uyarmaktadır (76).

Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF), kemik iliği öncülü hücrelerinden granülosit ve makrofajların proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyen bir sitokindir. T hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar gibi farklı hücrelerden salgılanır. İnterlökin-1 ve TNF-α tarafından salgılanması indüklenir, nötrofil ve makrofajları aktive eder. Sitokin kemokin, reaktif oksijen ve proteazlar aracılığı ile sinovit oluşumunu tetikler (77).

İnterlökin-4, T helper-2 lenfositlerde sentezlenir. Anti-inflamatuar bir sitokindir. T helper 0'dan T helper-2 lenfosite dönüşümünü uyarır. T helper-2 hücreleri için otokrin bir büyüme faktörüdür (78).

İnterlökin-10, İnsan Sitokin Sentezi İnhibe Edici faktör (CSIF) olarak da adlandırılır. İnterlökin-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28,IL-29'u içeren bir sitokin ailesinin kurucu üyesidir. Monosit, makrofaj, eozinofiller, dentritik, mast ve B hücrelerinden salınır. Antiinflamatuar bir sitokin olup IFN-y yapımını inhibe eder. T helper-1 sitokinlerinin, MHC sınıf II antijenlerinin makrofajlarda ekspresyonunu azaltır. Nükleer Faktörü Kappa B (NF-KB) aktivitesini engeller ve sitokin sinyal yolu düzenlemesinde rol oynar. B hücrelerinden antikor salınımını uyarır (79).

İnterlökin-13, T helper-2 lenfositlerden üretilir. İnterferon Gama anagonisti olup makrofaj aktivasyonunu baskılar. İnterlökin-10, IL-21R, galaktin-3 ve TGF-β ile beraber inhibitör rol oynar (80) .

İnterlökin-20, IL-10 sitokin ailesine ait bir proteindir. Monosit ve keratinositler tarafından üretilir. Kutanöz enflamasyonla ilişkili keratinositlerin hiperproliferasyonuna aracılık eder. Hematopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonunda rol oynar, Monosit kemoatraktan protein-1 salgısının uyararak RA patogenezisine katkıda bulunur (81).

2.1.3.3.B Hücre İmmünitesi

B hücreleri otoimmun hastalıklarda otoantikor salınımı aracılığı ile doku hasarına katkıda bulunmaktadır. B hücre aktive edici faktör (BAFF); B hücrelerini uyarır. B hücreleri, romatoid sinovyumda yaklaşık %5 oranında bulunur. Romatoid sinovyumda bulunan CXCL-13 ve CCl-21 gibi kemotaktik faktör, B hücresini sinovyuma çeker. Sinovyumda bulunan IL-6, B hücre aktive edici faktör ve proliferasyon indükleyici ligand (APRIL) B hücrelerinin proliferasyonunu sağlar (82).

B hücreleri, T hücre aktivasyonu, antijen sunumu, otoantikor üretimi ile patolojik sürece destek verir. B lenfositler tarafından üretilen otoantikorlardan biri RF'dir Romatoid faktör IgG molekülünün Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikordur. İmmünglobulin G, IgM ve IgA yapısında olabilirler. Çoğunlukla IgM türündedir. Romatoid artirtli hastalarda yaklaşık %70-80 oranında

pozitiftir. Anti Sitrüline Protein Antikorlar'ı (Anti-CCP) IgG tipinde bir antikordur özgüllüğü %98 olup yüksektir fakat duyarlılığı %68 olup RF' ye göre daha düşüktür, anti CCP pozitif RA hastalarında hastalık seyri daha hızlı ve erozivdir (83-85).

2.1.4.Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Romatoid Artrit'te aktif hastalık süresi uzadıkça eklem hasarı ve işlev kaybı riski artmaktadır. Tedavinin amacı da hastalık aktivitesini azaltmak ve remisyonu sağlamaktır. Hastalık aktivitesinin düzenli ve kısa aralıklarla izlenmesi, hastalığın kontrolünü sağlamada ve tedavi yanıtını değerlendirmede önemlidir. Ancak hastalık aktivitesini belirlemede tek bir 'altın standart' ölçüm yoktur.

TheEuropean League Against Rheumatism (EULAR), American *College of Rheumatology* (ACR) ve *World Health Organisation/Internationel League Against Rheumatism* (WHO/ILAR), RA ile ilgili klinik çalışmalarda sonuçların değerlendirilmesinde benzerliği sağlamak için, hastalık aktivitesini ölçen çekirdek setler belirlemiştir. Hastalık aktivitesini belirleyen çekirdek setlerde; hassas ve şiş eklem sayısı, Vizüel Analog Skala (VAS) ile hasta ve hekim tarafından hastalığın global değerlendirmesi kullanılmaktadır (86).

TheEuropean League Against Rheumatism (EULAR)'a göre, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt kriterleri, hastalık aktivite skorlarına dayandırılmaktadır (DAS). Hastalık Aktivite Skoru-28 (Disease activity score=DAS28), DAS28-CRP, klinik pratikte sık kullanılmaktadır. DAS28'de 28 eklemdeki (10 PİF,10 MKF, 2 el bileği, 2 dirsek, 2 omuz, 2 diz) şişlik ve hassasiyet değerlendirilir. Hasta global sağlık değerlendirmesi yapılır. Ayrıca ESH veya CRP değeri ölçülür. Eritrosit sedimentasyon hızı ile yapılan ölçümler CRP ile yapılan ölçümlere göre daha yüksek sonuç verebilir. DAS skorunun hesaplanması hesap makinesi veya bilgisayar yardımı gerektiren komplike bir işlemdir.

$$DAS28(ESR)=0.56\times\sqrt{(TJC28)}+0.28\sqrt{(SJC28)}+0.70\times\ln(ESR)+0.014\times GH(range,0–9)$$

ve

DAS28(CRP)=0.56×√(TJC28)+0.28√(SJC28)+0.36×ln(CRP+1)+0.014×GH+0.96(range,1–9) (87,88).

Hastalık aktivitesindeki değişiklikleri saptamada DAS-28'in güvenilirliğinin iyi olduğu saptanmıştır. Örneğin EULAR hastalık remisyon kriterleri:

- DAS-28 ≤ 2.6 remisyon
- DAS-28 3.2- 5.1 orta hastalık aktivitesi
- DAS-28 ≥ 5. 1 yüksek hastalık aktivitesi ile uyumludur (89).

Hastanın ağrısını değerlendirmek için vizüel analog skala (VAS) kullanılır. Hastadan 0-100 mm'lik yatay bir çizgi boyunca algılanan ağrı yoğunluğunu işaretlenmesi istenir (90).

Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) ve Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI), RA hastalığında kullanılan diğer aktivite indeksleridir (88).

Ayrıca ACR20, 50 ve 70 yanıt kriterleri de bulunmaktadır. ACR20, 50 ve 70 en az %20, %50 ve %70 şiş ve hassas eklem sayısında azalma, ayrıca beş değişkenden üçünün en az aynı oranlarda azalmasıdır. Bu beş değişken hasta global hastalık aktivitesi değerlendirmesi, doktorun global hastalık aktivitesi değerlendirmesi, hasta ağrı değerlendirmesi, fonksiyonel kısıtlılık (HAQ) ve akut faz yanıtıdır. Bunlarda ACR50 ve 70 yanıtı olan hastalarda dramatik değişiklikler olmaktadır (89, 90).

2.1.5.Klinik Seyir ve Prognoz

Romatoid Artrit'in klinik seyri çok değişkendir ve her hasta farklı klinik gidiş görülmektedir. Hastaların birçoğunda ilk on yıl içinde eklem hasarı meydana gelir ve yaklaşık %50 hasta çalışamaz hale gelebilir.

Romatoid Artrit'te kötü prognostik faktörler (91,92):

- Kronik, başlangıçta remisyona girmeyen özellikle ileri yaş başlangıçlı hastalık
- Kadın cinsiyet
- Aile öyküsü HLA-DRB1 varlığı
- Sistemik ve eklem dışı tutulum
- Infeksiyon, kardiyovaskuler hastalık, böbrek yetmezliği gibi komorbid hastalıklar
- Erken dönemde radyolojik eklem hasarının görülmesi -erken eroziv hastalık (6-12 ay için genellikle anti-CCP antikorlarıyla ilişkili)
- Devamlı yüksek akut faz yanıtı
- Antikor pozitifliği (yüksek titrede RF ve anti-CCP)
- Erken DMARD ve kortikosteroid kullanımının anlamlı gecikmesi
- Konvansiyonel DMARD sonrası orta-şiddetli hastalık aktivitesi
- İki veya daha fazla konvansiyonel DMARD tedavisine yanıtsızlık
- Sigara
- Düşük sosyoekonomik durum

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene tanıda çok önemlidir. Hastalığı düşündüren eklem bulguları özellikle küçük eklemlerde ağrı, tutukluk ve şişliktir. Sabah tutukluğunun 30 dakikadan, eklem bulgularının da 6 haftadan uzun sürmesi ve fizik muayenede sinovit, tenosinovit gibi bulguların olması ön tanıda RA'yı düşündürür. ilk defa 1958 yılında ACR tarafından oluşturulan sınıflandırma kriterleri 1987 de revize edilmiştir. Bu kriterler daha çok ileri hastalığı işaret etmekte ve erken RA tanısı için uygun değildir. Bu sınıfa giren hastaların bir kısmının başlangıçta da radyolojik eklem erozyonlarının olması tedavide geç kalmaya yol açmaktadır. Erken RA denilen 12 haftadan daha kısa süreli RA'nın tanı alması ve erken tedavinin başlanması prognoz açısından önemlidir. Bu nedenle 2010 yılında kriterler yeniden revize edilmiştir (93,11,9). 2010 ve 1987 tanı kriterleri baz alınarak geriye dönük

yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 1987 tanı kriterlerine göre sınıflandırılamayan veya erken artrit olarak kabul edilen hastaların üçte biri 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı almıştır (94).

Tablo2.1: 1987 American College of Rheumatology RA sınıflandırma kriterleri (93)

	Kriter	**Tanımlama**
1	Sabah tutukluğu	Eklemde ve eklem çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu
2	Üç ya da daha fazla eklemde artrit	Hekim tarafından en az üç eklem bölgesinde saptanan (14 olası alandan; sağ veya sol PİF, MKF, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, MTF eklemleri) yumuşak doku şişliği veya efüzyon varlığı
3	El eklemlerinde artrit	El bileği, MKF ve PİF eklemlerinde en az birinde şişlik
4	Simetrik artrit	Vücudun iki yanında (bilateral) aynı eklem bölgelerinin aynı anda tutulması (PİF, MKF, MTF eklemlerin tutulumu simetri olmaksızın kabul edilebilir)
5	Romatoid nodül	Hekim tarafından belirlenen kemik veya ekstansör yüzeyler veya jukstaartiküler bölgelerde subkutan nodüller
6	Romatoid faktör	Herhangi bir metodla gösterilen anormal miktarda serum RF düzeyi
7	Radyolojik değişiklikler	Posteroanterior el ve el bilek grafilerinde RA için tipik değişiklik olarak kabul edilen erozyon veya eşit olmayan dekalsifikasyon bulguları (tutulan eklemin içinde veya yakın bölgelerinde)

Bu kriterlere göre RA tanısı koymak için en az dört kriterin olması ve ilk dört kriterin en az altı haftadır devam ediyor olması gerekliydi. Bu kriterlerin erken hastalık saptanmasında duyarlılığı azdır (11). Erken tanı ve tedavi açısından 2010 yılında ACR/EULAR tarfından yeni hastalık sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (Tablo-2) (9).

Tablo 2.2: 2010 American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) Romatoid Artrit sınıflandırma kriterleri (9)

Eklem Tutulumu	1 Büyük eklem	0
	2-10 Büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz ayak bileği arasından)	1
	1-3 Küçük eklem (MKF, PİF, başparmak interfalangial, el bileği) büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir	2
	4-10 Küçük eklem, büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir	3

	>10 Eklem (en az bir küçük eklem)	5
Seroloji	Negatif RF ve negatif Anti-CCP	0
	Düşük titrede pozitif RF veya Anti-CCP	2
	Yüksek titrede pozitif RF veya Anti CCP	3
Akut Faz Reaktanları	Normal CRP ve normal ESH	0
	Yüksek CRP veya ESH	1
Semptom Süresi	<6 hafta	0
	≥ 6 hafta	1

Bu kriterlerin en önemli kısıtlılığı seronegatif artritlerin kriterleri daha zor karşılamasıdır.

Romatoid Artrit ayırıcı tanısında sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, Sjögren sendromu gibi diğer bağ doku hastalıkları, psöriatik artrit, polimiyaljia romatika, sarkoidoz, spondiloartropatiler, enfektif ve kristal artritleri düşünülmelidir (9).

2.2. Romatoid Artrit Tedavisi

Romatoid Artrit'te tedavinin amacı inflamasyonu baskılama, eklem hasarını ve eklem dışı tutulumu durdurmaya yöneliktir. Erken ve etkin farmakolojik tedavi esastır. Hasta eğitimi, psikososyal destek, dinlenme, egzersiz, fiziksel ve rehabilitasyon tedavisi, uygun beslenme önerileri, sigarayı bıraktırma, kardiyovasküler hastalık ve osteoporozun engellenmesine yönelik önlemler, immünsüpresif tedavi öncesi enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi ve aşılama da farmakolojik tedavi ile birlikte yürütülmelidir. İleri hastalıkta bazen kaybedilmiş işlevlerin tekrar kazandırılması için cerrahi tedavi gerekmektedir. Hastalığın farmakolojik tedavisinde analjezik ajanlar, kortikosteroid, hastalık modifiye eden anti romatizmal ilaçlar (DMARD), sentetik ve biyolojik hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır.

Farmakolojik tedavi öncesi tüm hastalarda; tam kan sayımı, serum kreatinin değeri, aminotransferaz düzeyi, ESH, CRP bakılmalıdır. Metotreksat, leflunomid,

kortikosteroid ve biyolojik ve sentetik DMARD kullanımı öncesi tüm hastalar hepatit B ve C ve riskli gruplar İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) açısından taranmalıdır (95). Biyolojik DMARD ve Tofasitinib kullanımı öncesi ek olarak tüberküloz deri testi ve/veya quantiferon (interferon gama salınım analizi) yapılmalıdır (96).

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından 2008 yılında RA hastaları için tedavi algoritması ve tedavi önerileri hazırlamıştır. Bu kılavuz 2015 yılında güncellenmiştir. European League Against Rheumatism (EULAR) tedavi önerileri de 2016 yılında güncellenmiştir. Türkiye Romatoloji Derneği tarafından EULAR önerileri esas alınarak Nisan 2017'de ulusal bir kılavuz geliştirilmiştir. Bu kılavuzların hepsinde erken ve sürdürülebilir tedavinin önemi, hangi hastalara hangi ilacın verilip verilemeyeceği ve düşük hastalık aktivitesi veya remisyonun amaçlanması üzerinde durulmaktadır (92,97,98). Her üç kılavuzda da hastaların üç ayda bir tedavi etkinliği açısından değerlendirilmesini ve tedavi yanıtsızlığında üç aydan sonra değişiklik yapılmasını önermektedir.

Her üç kılavuzda da tanı konulur konulmaz mono veya kombine tedavide seçilecek ilk ajan olarak metotreksat (MTX) önerilmektedir. Yanıtsızlık durumunda kötü prognostik faktörler yoksa diğer konvansiyonel DMARD'lar ile kombinasyona gidilebileceği aksi durumda hedefe yönelik tedavilere geçilmesi gerektiği belirtilmektedir. Farklı olarak ACR konvansiyonel DMARD sonrası diğer biyolojik ve sentetik hedefe yönelik tedavilerden önce anti-TNF kullanımını ön koşul olarak önermektedir. Sentetik veya biyolojik DMARD ile birlikte konvansiyonel DMARD'lar başta MTX olmak üzere kombine edilebilir ve duruma göre mono veya kombine tedavi ile beraber düşük doz kortikosteroid kısa süre için kullanılabilir.

2.2.1.Analjezik Ajanlar:

Basit analjezikler, non steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve nadir olarak opioidler hastalarda ağrı kontrolünde kullanılabilirler ancak bu ilaçlar RA'daki inflamatuvar ağrıyı kontrol etmekte yetersizdir (99).

2.2.2.Kortikosteroid

Romatoid Artrit tanılı hastalarda metotreksat başta olmak üzere DMARD'lar ile birlikte kortikosteroid verilmesi, eklem şişliğini ve ağrıyı azaltır, yaşam kalitesini artırır. Geç etkili DMARD grubu ilaçların klinik etkisi ortaya çıkıncaya kadar köprü tedavisi rolü görür. Akut faz yanıtını düşürür ve hastalık remisyonuna katkı sağlar. Düşük doz kortikosteroid tedavisi hastalığın radyolojik ilerlemesini yavaşlattığı için DMARD olarak da kabul edilebilmektedir. Genellikle klinik bulgulara göre, yan etkileri de göz önünde bulundurularak, ≤5-7.5mg/gün prednizon veya eşdeğeri kortizon 2-6 ay süreyle önerilmektedir (92,97,98,100). Ayrıca kortikosteroid eklem içi veya organ tutulumunda intravenöz yüksek dozda da uygulanabilmektedir. Bu hastalarda osteoporoz riskinin saptanması ve koruyucu tedavinin planlanması artan kemik kırık riski açısından önemlidir (101).

2.2.3.Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar

'Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs' kelimelerinin kısaltması olan DMARD hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçları kapsar. Hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularını iyileştiren, radyolojik ilerlemeyi durdurmayı hedefleyen DMARD grubu ilaçlar hastalığın seyrini değiştirirler. Eklem hasarını engellemek için hastalarda DMARD tedavisine ilk üç ay içinde başlamak gereklidir.

Tablo 2.3: DMARD'ların sınıflandırılması

Hastalık seyrine etki eden anti-romatizmal ilaçlar (DMARD'lar)
I.Sentetik DMARD'lar
a. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (ksDMARD): Metotreksat (MTX) Leflunomid

Sulfasalazin Hidroksiklorokin **b. Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (hysDMARD)** Tofasitinib Barisitinib
II.BİYOLOJİK DMARD'LAR
a. Orijinal biyolojik DMARD'lar (obDMARD): TNF inhibitörleri (Adalimumab, Etanersept, İnfliksimab, Golimumab, Sertolizumab) T hücre kostimülatörü blokajı (Abatacept) B hücre delesyonu (Rituksimab) IL-6 blokajı (Tosiluzimab) Il-1 blokojı (Anakinra) **b. Biyobenzeri geliştirilen biyolojik DMARD'lar (bbDMARD):** İnfliksimab Etanercept Adalimumab

2.2.3.1.Metotreksat

Folik asit antagonisti olan metotreksat (MTX); RA tedavisinde DMARD'lar içindeki en önemli ilaçtır ve kullanımına engel bir durum yoksa tüm kılavuzlarda ilk sırada önerilmektedir (92,97,98,102,103). Besinlerle alınan folik asit, dihidrofalat reduktaz enzimi aracılığı ile dihidrofolat ve tetrahidrofolata indirgenir. Bu indirgenmiş folatlar homosisteinin metionine dönüşmesinde rol oynayarak, pürin ve DNA sentezinde gerekli olan timidilatın sentezinde görev alırlar. Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Romatolojik hastalıklarda kullanılan düşük doz (10-25 mg/hafta) MTX, nötrofil migrasyonunu inhibe eder, inflamatuar sitokinlerin (IL-6, IL-8) ve kemokinlerin salınımını ve IgA ve IgM yapısındaki RF'yi baskılar ve akut faz proteinlerinin salınımını inhibe eder. Metotreksat oral, intramuskuler ve subkutan kullanılabilir (104).

Gastrointestinal sistemden emilimi iyi olduğu için öncellikle oral önerilir, tolere edemeyen veya yanıtsız olgularda subkutan veya intramuskuler forma geçilir. Metotreksat serumla eşit miktarda sinovyumda dağılır. Serum düzeyinin yaklaşık %50'si plazma proteinlerine bağlanır, karaciğerde metabolize olur, metabolitleri böbrekten hem glomerüler filtrasyon hem de proksimal tübüler sekresyonla atılır. Etkisi tedaviye başladıktan bir hafta sonra başlar ve altıncı ayda en yüksek düzeye ulaşır. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Hastalarda

iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme ve stomatit görülebilir. Nadir yan etkileri kemik iliği baskılanması, hipersensitivite pnömonisi ve karaciğer fibrozudur. Metotreksat teratojen olduğu için gebelik planlayan kadınlarda gebelikten en az üç ay önce kesilmelidir, laktasyon döneminde önerilmez (105).

2.2.3.2.Leflunamid

Leflunamid mitokondrial bir enzim olan dehidrooratat dehidrogenazı inhibe ederek primidin yapımını ve lenfosit proliferasyonunu engeller. Leflunamid T hücre proliferasyonunu, B hücre çoğalmasını, nötrofil kemotaksisini ve immunglobulin sentezini inhibe eder. Ayrıca inflamasyonda önemli yeri olan tirozin kinazı baskılar. Oral biyoyararlanımı yüksek olan Leflunamid ilk üç gün 100 mg/gün yükleme dozunda verilir. Sonrasında 10-20 mg/gün dozunda devam edilir Romatoid Artrit tedavisinde metotreksat ile benzer klinik etkinlik gösterdiği ve radyolojik progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir. Metotreksat kullanamayan hastalarda MTX yerine veya MTX yanıtsız olgularda MTX ile kullanılabilir. En sık görülen yan etkileri diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı ve karaciğer enzimlerinde yükselme olup bazı hastalarda döküntü, alerjik reaksiyonlar, geçici alopesi, baş ağrısı, kilo kaybı ve hipertansiyon gelişebilir (106).

2.2.3.3.Sülfasalazin

Sülfasalazin, 5-aminosalisilat ve sülfapiridin molekülünün kombinasyonudur. Antiinflmatuar etkisi 5-aminosalisilat içeriğine bağlıdır. Metotreksat ve diğer DMARD'lar ile kombine kullanılır Hastalığın klinik ve laboratuvar değerleri üzerine olumlu etkisinin yanında radyolojik iyileşmeye de katkısı olduğu bilinmektedir. İlaca başlama dozu genellikle günde iki doz oral 500mg şeklinde olup devamında tedricen arttırılarak 2-3 gr/gün doza çıkılır. İlacın bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve

dispepsi, baş ağrısı gibi yan etkileri olabilir. Ayrıca erkeklerde, sperm sayısında ve motilitesindeki azalmaya bağlı geçici infertilite gelişebilir (107).

2.2.3.4.Antimalaryal İlaçlar (Klorokin ve Hidroksiklorokin)

Klorokin ve hidroksiklorokin, fosfolipaz A2'yi baskılayark antiinflamatuar etki gösterirler. Nötrofil kemotaksisini ve nötrofilden IL-1, TNF-α ve INF-γ yapımını azaltırlar, lenfosit proliferasyonu ile NK aktivasyonunu inhibe ederler, otoantikor ve immunkompleks yapımını engellerler. Etkileri zayıf olması ve geç başlangıçlıdır, başta metotreksat olmak üzere diğer DMARD'lar ile kombine kullanılırlar. Klorokin için 250 mg, hidroksiklorokin için ise 200-400 mg/gün standart dozlardır. Deri döküntüsü, ürtiker, güneş gören yerlerde pigmentasyon, karın ağrısı, miyalji ve göz toksisitesi istenmeyen yan etkilerdir (108).

2.2.3.5.Tümör Nekrozis Faktör-alfa İnhibitörleri

Tümör nekrozis faktör-α; RA patogenezinde önemli rol oynayan bir sitokin olup hedefe yönelik tedaviler açısından önemli bir moleküldür. Bu amaçla geliştirilen İnfliksimab, Adalimumab, Golimumab monoklonal antikordur. İnfliksimab insan-fare kimerik antikoru iken golimumab ve adalimumab rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş insan antikorlarıdır. Etanercept insan immunglobulin 1 (IgG1) füzyon proteinidir. Sertolizumab polietilen glikol ile konjuge humanize Fab fragmanıdır (109,110).

Bu ilaçlar metotreksat ve diğer DMARD'larla kombine olarak kullanılabileceği gibi monoterapi olarak da kullanılabilirler, hedefleri farklı olsa da etkinlikleri benzerdir (92,97,98,110).

- **İnfliksimab**

İnfliksimab'ın yarılanma ömrü 8-10 gün olup tedaviye 3 mg/kg dozunda 0, 2, 6. haftalarda uygulanan intravenöz yükleme ile başlanır. Sonrasında 4-8 haftada bir idame dozu yapılır. Metotreksat ile kombine kullanımında tedavi yanıt oranında artış, hastalığın semptom ve bulgularında azalma ve radyolojik progresyonda belirgin azalma görülmüştür. (110,111,112).

- **Etanersept**

Etanersept, soluble TNF reseptör füzyon proteini olup insan Ig G ile çözünür TNF reseptörü p75'in birleşmesi sonucu oluşmuştur. Etanercept, hücreye bağlı ve serbest TNF-α molekülünü bağlar ve reseptörü ile bağlanmasını engeller. İnfliksimab'ın aksine TNF eksprese eden hücrede lizis yapmaz. Ortalama yarı ömrü yaklaşık 102 saat olan Etanersept haftada iki defa 25 mg olarak subkutan uygulanır. Monoterapiden ziyade özellikle DMARD'larla kombine kullanımında tedaviye daha iyi yanıt verdiği ve radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiştir (110,111).

- **Adalimumab**

İlk tam insan IgG1 monoklonal antikoru olan Adalimumab, diğer biyolojik ajanlara göre daha az immünojeniktir ve yarı ömrü daha uzundur. Yarı ömrü yaklaşık 14 gün olan Adalimumab, 15 günde bir 40 mg dozunda subkutan olarak yapılır. Metotreksat ile kombine veya monoterapi olarak klinik remisyonu sağlamada ve radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiştir (110,113).

- **Golimumab**

İnsan IgG 1 monoklonal antikoru olan Golimumab hem çözünür hem de membrana bağlı TNF'yi bağlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 12 gündür. Ayda bir defa 50 mg dozunda subkutan olarak uygulanır (110, 114).

- **Sertolizumab**

Sertolizumab polietilen glikol ile konjuge humanize Fab fragmanıdır. Bakteride üretilen tek anti-TNF'dir. Yarılanma ömrü yaklaşık 14 gün olup, 0.2.4. haftada 400 mg yükleme dozunu takiben iki haftada bir 200 mg idame şeklinde Romatoid Artrit tedavisinde tek başına veya metotreksat ile kombine olarak kullanılabilir (110, 115).

- **Tümör Nekrozis Faktör-alfa İnhibitörlerinin Yan Etkileri**

Romatoid Artrit hastalarında Anti-TNF kullanımı sonrası en sık karşılaşılan yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları (kaşıntı, kızarıklık, kanama, morarma), başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyon riskinde artış, otoantikor gelişimi, karaciğer transaminaz yüksekliği, konjestif kalp yetmezliğidir (110).

Tedavi öncesi hastalar tüberküloz açısından taranmalıdır. İlaca başlandıktan 3-11 ay sonra tüberküloz enfeksiyonu görülebilir. Olguların yarısı akciğer dışı tüberküloz olup yaklaşık %15 kadarı milier tüberkülozdur. Ülkemizde Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) ve Türk Toraks Derneği (TTD) tarafından 2002 yılında oluşturulan ve 2005 yeniden gözden geçirilen bu konudaki önerilerine uyulmalıdır (116).

.

2.2.3.6.İnterlökin-1 İnhibitörü

İnterlökin-1'İ hedefleyen tedaviler doğal IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 Ra)'nin rekombinant formu olan anakinra ile başlamıştır. İnterlökin (IL)-1, RA'da daha az kullanılan ve etkinliği daha düşük bir ajandır (110).

2.2.3.7.İnterlökin-6 İnhibitörü

Tosilizumab immünoglobulin G1 sınıfı bir humanize IL-6 reseptör antikorudur. Hem membrana bağlı hem de solubl IL-6'yı bloke eder. Yarı ömrü yaklaşık 13 gün olup; ayda bir 4 veya 8 mg/kg dozundan uygulanır. Tosilizumab monoterapi veya

metotreksatla kombine kullanılır. Metotreksatla kombine tosilizumab kullanan hastalarda, metotreksatı monoterapi olarak kullanan hastalara göre hastalık aktivitesi belirgin düşüş göstermiştir (110,117).

2.2.3.8. B Hücre Hedefli Tedavi

Rituksimab B hücrelerin yüzeyindeki CD20 moleküllerine karşı direkt etkili kimerik fare/insan kaynaklı monoklonal antikordur. CD20 molekülü, immatür, matür ve aktive B hücrelerinde bulunurken, kök hücre, pro-B hücreler ve plazma hücrelerinde bulunmaz. Bu sebepten dolayı rituksimab periferal kan ve sinovyal dokudaki B hücrelerini baskılar, 6-12 ayda bir, iki hafta ara ile 1000 mg intravenöz olarak uygulanır (118).

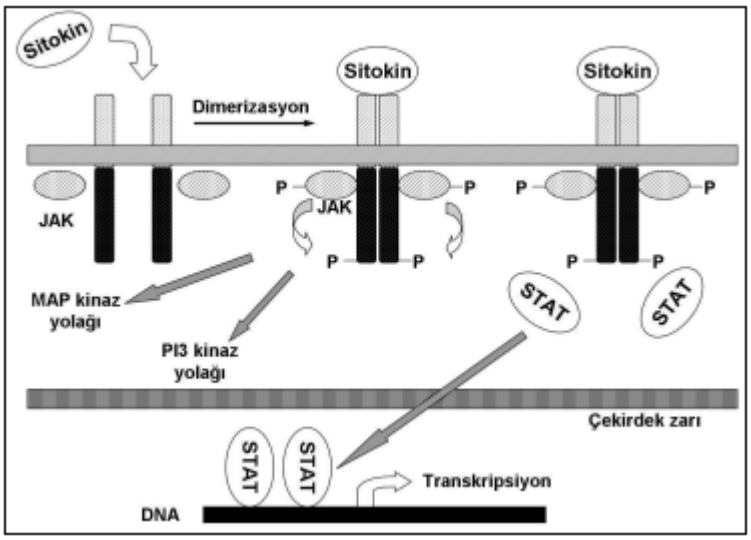
2.2.3.9.T Hücre Hedefli Tedavi

Abatasept, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4'ün ekstraselüler ile insan immünglobulin G1'in Fc kısmının birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir füzyon proteinidir. İlaç 0.2.4. haftalarda 10 mg/kg yükleme dozundan sonra ayda bir iv infüzyon şeklinde ya da haftada bir 125 mg subkutan idame şeklinde uygulanmaktadır (119).

2.3.JAK-STAT Sinyal Yolağı

Sitokinler immun sistem hücrelerinin ve diğer hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve aktivitesini düzenleyen salgısal glikoproteinlerdir. Janus tirozin kinaz (JAK) ve transkripsiyon sinyal ileticileri ve aktive edicileri (Signal Transducers and Activators of Transcription; STAT) sitokin sinyalizasonunda rol oynayak, sitokinlerin biyolojik işlevlerini gerçekleştirmesine olanak sağlarlar (120).

İnaktif JAK molekülleri sitokin reseptörlerinin sitoplazmik tarafında bulunurlar. Sitokinlerin, hedef hücre reseptörüne bağlanmasıyla reseptör dimerize olur. Bunun sonucunda sitokin dört adet JAK'tan birine yaklaşır ve bu yaklaşma ile JAK'lar fosforile olarak tirozin kinaz aktivasyonuna sebep olur. Janus tirozin kinazların aktive olması ile sitokin reseptörleri fosforile olur. Reseptör STAT proteinin Scr homolog 2 uçları tarafından tanınır ve fosforile olarak aktif hale gelen STAT molekülleri dimer oluşturup nükleusa hareket eder (**Şekil 2.1**). Nükleusta sitokinle ilgili genin DNA'sına bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatır(121).

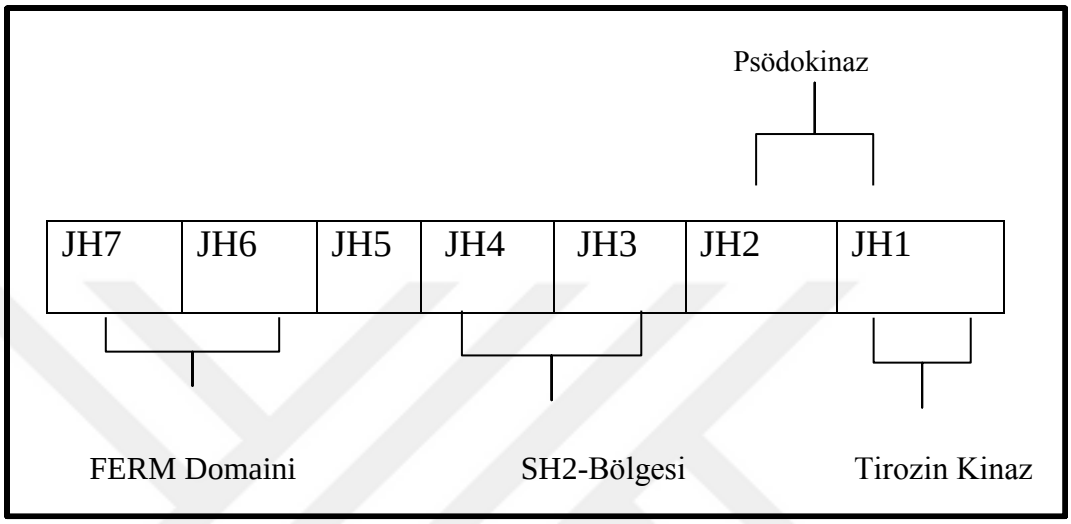


Şekil 2.1 : JAK/STAT sinyal yolağı (Şekil 122 nolu kaynaktan alınmıştır)

Romatoid Artrit patogenezisinde de rol oynayan sitokinlerden IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23 ve interferonlar bu yolağı kullanır(123).

Janus tirozin kinaz (JAK) sitokin aracılıklı sinyal iletiminde rol oynayan, 120-140 kDa büyüklüğünde olan, binden fazla aminoasit içeren bir proteindir. Her bir JAK molekülünün üstünde yedi farklı JAK homoloji domaini bölgesi bulunmaktadır(**Şekil 2.2).** Bunlardan JH1 domaininin tirozin kinaz aktivitesi varken; JH2 domaininin enzim aktivitesi olmayıp JH1 aktivitesini düzenlemede rol oynadığı için psödokinaz domaini olarak adlandırılır. Amino terminal uç (NH2) olan JH6-JH7 ise FERM domain olarak adlandırılır ve JAK'ın transmembran sitokin reseptörüne

bağlanmasına aracılık ederek kinaz aktivitesini düzenler. Arada yer alan JH3-JH4 domaini ise Src-homoloji-2 (SH2) bölgesi olarak adlandırılmaktadır (124).



Şekil 2.2: JAK molekülünün yapısı

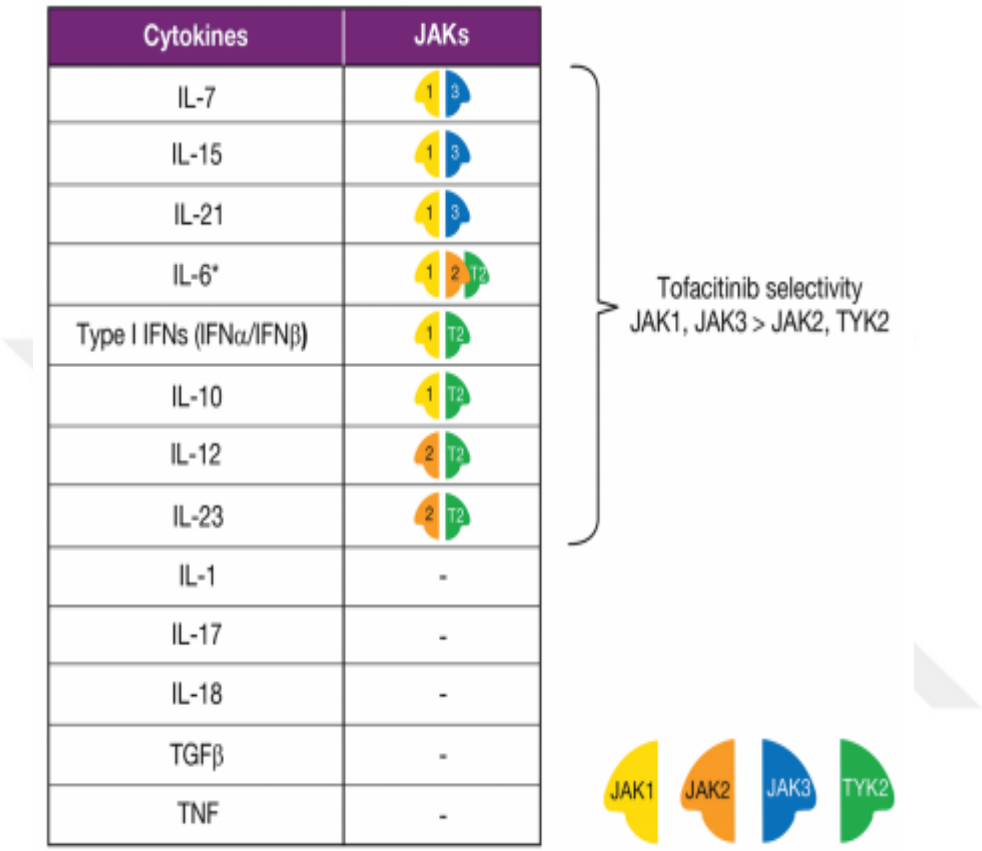
Janus tirozin kinaz (JAK) ailesi JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 (TYK2)'den oluşur. Her bir JAK proteini, farklı sitokin reseptörleri seti içerir. Her bir sitokin reseptörü sinyal iletimi için en az iki JAK molekülü ile eşleşir (12) **(Şekil 2.3).**

Sitokin reseptörlerinde glikoprotein 130 alt birimini içeren sitokinlerden IL6, IL10, IL11, IL19, IL20, IL22 sinyalizasyon için daha çok JAK1 daha az oranda da JAK2 ve TYK2 moleküllerini kullanır. Reseptörlerinde gama alt birimini içeren sitokinlerden IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 ve IL21 ise sinyalizasyon için JAK1 ve JAK3 molekülünü kullanır. Janus tirozin kinaz (JAK)-1 molekülü diğer üç JAK'tan herhangi biriyle eşleşebilir. Janus tirozin kinaz (JAK) -3 molekülü ise genellikle JAK1 molekülü ile eşleşir (12,124).

Janus tirozin kinaz (JAK)-2 molekülü ise IL3, IL5, IFN- γ, eritropoetin, trombopoetin, büyüme hormonu, granülosit / makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) reseptörleri ile ilişkili olup hücresel hemostazda da önemli rol oynamaktadır

(189). Janus tirozin kinaz (JAK)-2 molekülü genellikle yine JAK2 molekülü ile eşleşir (JAK2/JAK2) (12).

Tirozin kinaz 2 (TYK2) molekülü ise tip 1 IFN, IL12 ve IL23 reseptörlerinin sinyalizasyonunda görev alır(12).

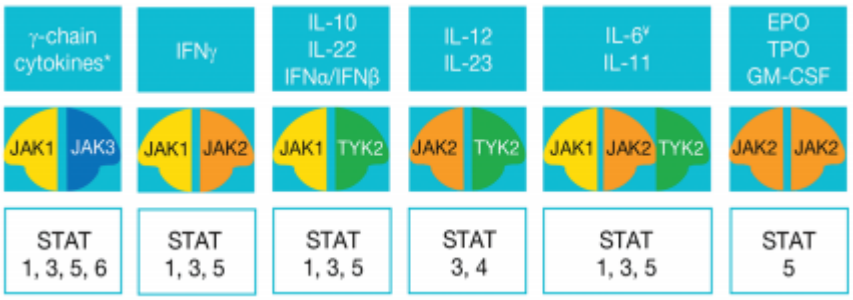


ŞEKİL2.3: JAK/STAT yolağını kullanan sitokinler (Şekil 12 nolu kaynaktan alınmıştır.)

Transkripsiyon sinyal ileticileri ve aktive edicileri(STAT) ailesi ise STAT1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT5a, STAT 5b ve STAT 6'dan oluşur. Sinyal ileticisi olarak görev alan STAT, sitoplazmada bulunur ve JAK'lar tarafından fosforile edildikten sonra nükleusa doğru hareket edip, DNA'ya bağlanıp transkripsiyonu başlatırlar (125).

Transkripsiyon sinyal ileticileri ve aktive edicileri(STAT)-1 IFN-γ sinyalizasyonunda; STAT3 IL6, IL10 sinyalizasyonunda; STAT5 büyüme hormonu,

prolaktin, GM-CSF ve eritropoetin sinyalizasyonunda; STAT4 ve STAT6 ise IL4 ve IL12 sinyalizasyonunda görev alır (126) (**Şekil 2.4).**



ŞEKİL2.4: JAK/STAT yolağını kullanan sitokinler-2 (Şekil 12 nolu kaynaktan alınmıştır.)

2.3.1 Sitokin Sinyal Süpresörleri

Sitokin sinyal süpresörleri (Supressors of Cytokine Signalling; SOCS); JAK/STAT sinyal yolağını regüle eden proteinlerdir. Sitokin sinyal süpresörleri (SOCS) ailesi; SOCS1, SOCS2, SOCS3, SOCS4, SOCS5, SOCS6, SOCS7 ve sitokin indüklenebilen SH2 protein (CIS) proteinlerinden oluşur. Bu proteinlerin ortak özellikleri src homoloji 2 (SH2) domeininden oluşan aminoterminal domeini ve SOCS-box adı verilen 40- aminoasitten oluşan karboksiterminal domeininden oluşmalarıdır (127).

Sitokin sinyal süpresörleri(SOCS); JAK/STAT yolağının negatif regülasyonunda görev alırlar. Sitokin sinyal süpresörleri proteinleri, JAK molekülünün tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder. Bu proteinler, JAK/STAT yolağını aktive eden sitokinler tarafından uyarılırlar. Hem SH2 domen hem de SOCS-box, sitokin reseptörüne veya JAK'lara bağlanarak STAT fosforilasyonunu inhibe ederler (128).

2.4.Tofasitinib

Güncel RA tedavi kılavuzları; RA'da erken tanı ve tedavinin önemini ve tedavi hefenini düşük hastalık aktivitesi ve remisyon olması gerektiğini vurgulamışlardır. Parenteral olarak uygulanan biyolojik DMARD'ların yaklaşık 20 yıl önce piyasaya çıkması ile RA tedavisinde önemli yol katedilmiştir. Özellikle obDMARD'ların kullanımı ile RA hastalarında eklem erezyonları ve hastalık morbiditesi azalmış ve yaşam kalitesi artmıştır fakat bazı hastalarda obDMARD kullanımına rağmen semptomlar gerilememiş ve biyolojik ajanlara bağlı yan etkiler gelişmiştir. Ayrıca hastalarda biyolojik ajanlara karşı direnç gelişimi de söz konusu olabilmektedir (129).

Protein bazlı biyolojik ajanlar büyük moleküller olup hücresel membranın lipit tabakasına penetre olamamaktadır ve hücre içi sinyal kaskadına ulaşamamaktadır. Bu yüzden de hücre içine penetre olup sinyal kaskadını baskılayan ve oral kullanılabilen küçük moleküller biyolojik tedavilere alternatif olarak geliştirilmiştir. Bunun en başarılı örneği ise JAK inhibitörleridir (130).

Romatoid Artrit'te, B hücreleri, T hücreleri, makrofajlar ve diğer lökositler, proinflamatuar sitokin ve kemokinlere cevap olarak sinovyumun içine sızarlar. Bu nedenle, JAK yollarını inhibe ederek proinflamatuar sitokin ekspresyonu inflamasyon bölgelerinde lökosit alımı ve aktivasyonu engellenebilir. Tofasitinib oral olarak kullanılabilen janus tirozin kinaz inhibitörü olup, primer olarak JAK1 ve JAK3'ü, daha az olarak da JAK2 ve TYK2'yi inhibe eder (131).

Tofasitinib, hedefe yönelik küçük molekül olup 312.4 dalton ağırlığındadır (12). İntraselüler etkinlik gösteren Tofasitinib, transselüler difüzyon ile hücre içine giriş yapar. Tofasitinib geri dönüşümlü yarışmalı bir inhibitör olup, JAK molekülünün kinaz bölgesindeki adenozin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesine bağlanır. Bağlanma sonucu JAK fosforilasyonu ve aktivasyonu inhibe olur. JAK fosforilasyonunun inhibe olması ile STAT aktivasyonu ve gen transkripsiyonu da baskılanır. Sonucunda sitokin bağımlı immun yanıt baskılanmış olur (12).

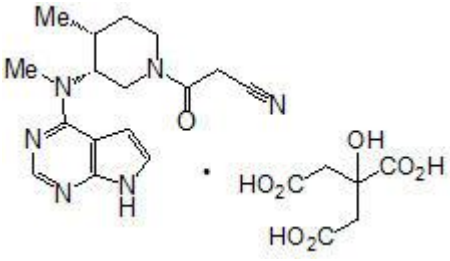
Çalışmalarda Tofasitinib'in, TNF ve IL-6 üretimini inhibe ederken, anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 üretimi arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkisini IL-10 üzerinde inhibe edici özelliği olan IFN γ'yı sinyal blokajı ile inhibe ederek yaptığı düşünülmektedir (131).Tofasitinib'in ayrıca T helper 1 ve T helper 2 hücrelerini bloke ederek patojenik tip T helper 17 oluşumunu engellediği gösterilmiştir (131).

Fare deneylerinde Tofasitinib'in kemokin ve sitokin düzeylerini belirgin oranda azalttığı, makrofaj ve T hücre infiltrasyonunu inhibe ettiği bunun sonucunda eklem şişliğini ve kemik rezorpsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca Tofasitinib'in T lenfosit bağımlı nükleer faktör-kB ligand reseptör aktivatörü (RANKL)'nü doza bağımlı inhibe etmesi, yapısal eklem hasarının baskılanmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (132).

Yapılan yedi faz III çalışmalarında yaklaşık 6000'den fazla hastaya Tofasitinib tedavisi verilmiş ve hastalar yaklaşık sekiz buçuk yıl boyunca takip edilmiş. Bu çalışmalarda, Tofasitinib'in ksDMARD'larla kombine veya monoterapi olarak kullanımı sonucunda hem daha önce tedavi almamış hem de tedaviye dirençli hastalarda etkinliği gösterilmiş (130).

Bunun üzerime Tofasitinib, Amerika Birleşik Devletleri'nde orta derecede ve aktif RA tanısı olan hastaların ve metotreksata yetersiz cevap veya intoleransı olan hastaların tedavisinde kullanılmak için 6 Kasım 2012'de ruhsat almıştır. Mart 2015' e kadar yapılan faz 1, faz 2, faz 3 çalışmalarında, ilacın yan etkilerinin güvenlik riski taşımadığı tespit edilmiştir. Kasım 2015 itibarıyla, Tofasitinib 46 ülkede onaylanmış ve 29 ülkede ilaç pazarına girmiştir. Sonrasında Avrupa Birliği'nde pazarlama ruhsatı alınmıştır ve şuan için 80'den fazla ülkede kullanılmaktadır. Çoğu ülkede, RA için onaylı Tofasitinib dozu günde iki kez 5 mg'dır. Botsvana, İsviçre ve Rusya'da 10 mg'lık dozu onaylanmıştır. Aynı endikasyon için Amerika Birleşik Devletleri'nde günde bir kez 11 mg dozda verilen uzun salınımlı formu onaylanmıştır (133).

Tofasitinib'in preparat ismi Xeljanz / Xeljanz XR'dir ve sitrat tuzu ile formüle edilir. Tofasitinib sitrat beyaz renkli bir toz olup formülü (3R, 4R) -4-metil-3-(metil-7H-pirolo [2,3-d] pirimidin-4-ilamino) -ß- okso-1-piperidinepropanenitril, 2-hidroksi-1,2,3-propanetrikarboksilat (1: 1)'tır (**Şekil 2.5)**. Tofasitinib sitratın toplam molekük ağırlığı 504.5 dalton, suda çözünürlüğü 2.9 mg / mL'dir (14).



Şekil 2.5: Tofasitinib Sitrat'ın Kimyasal Yapısı (Şekil 14 nolu kaynaktan alınmıştır.)

.

Tofasitinib spesifik olarak JAK'lara karşı geliştirilmiştir. Bu sebeple hedefe yönelik sentetik DMARD sınıfında yer alır (134). Romatoid Artrit dışında, psöriatik artrit ve ülseratif kolitte de kullanma endikasyonu mevcuttur(14). Yapılan Faz III çalışmalar, RA'lı hastalarda Tofasitinib'in günde iki defa 5mg ve 10mg olarak monoterapi veya metotreksat ve diğer biyolojik olmayan DMARD'larla kombine olarak güvenli bir biçimde kullanılabileceğini göstermiştir (13). Oral Rheumatoid Arthritis Trial (ORAL-START, ORAL-SOLO, ORAL-SYNC, ORAL-STANDARD, ORAL-SCAN, ORAL-STEP) çalışmalarında, metotreksata, bir veya daha fazla konvansiyonel sentetik DMARD'lara ve bir veya daha fazla biyolojik DMARD'lara cevap vermeyen RA hastalarında Tofasitinib'in klinik olarak etkin olduğu ve hastalık aktivasyon indekslerinde (ACR20, 50, 70, DAS28, VAS gibi) istatistiksel olarak anlamlı azalmalar yaptığı gösterilmiştir (130). Tofasitinib'in ayrıca radyolojik progresyonu da azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir (135).

2.4.1 Tolerabilite

Kısa bir farmakokinetik yarı ömrü olan Tofasitinib, JAK'ları kısmi ve reversible inhibe eder. Gastrointestinal sistemden emilimi iyi olan Tofasitinib'in net biyoyararlanımı yaklaşık %74'tür. Vücuda alındıktan sonra yaklaşık bir saatte pik plazma konsantrasyonuna (Tmax) ulaşır. Yarı ömrü yaklaşık 3 saattir (136).

Yağ içeriği yüksek öğünlerle birlikte alındığında plazma konsantrasyonu yaklaşık %32 azalabilir. Klinik çalışmalarda öğünlerden bağımsız bir şekilde verilmiştir. Günde 2 defa alındığında kararlı durum konsantrasyonuna 24-48 içinde ulaşılır. Plazma ve eritrositler arasında eşit dağılan Tofasitinib başlıca albümin olmak üzere %40'ı plazma proteinlerine bağlı halde bulunur (137).

Tofasitinib'in yaklaşık %70 hepatik (major olarak CYP3A4, minor olarak CYP2C19 üzerinden), yaklaşık %30 renal yolla metabolize olur (136). Tofasitinib, CYP3A4 tarafından metabolize edildiğinden, CYP3A4'ü inhibe eden veya indükleyen ilaçlarla etkileşimi olabilmektedir. Tofasitinib'in hafif hepatik yetmezlikte (Child A) doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta hepatik yetmezlik (Child B), orta ve ileri renal yetmezlikde dozunun günde 5 mg azaltılması önerilmektedir. Ciddi hepatik yetmezlik ve pozitif hepatit C ve hepatit B enfeksiyonlarında kullanımı için çalışmalar halen devam etmektedir (137).

2.4.2 Güvenirlik

Yapılan Faz III çalışmalarda Tofasitinib'e bağlı advers olaylar arasında enfeksiyonlar önemli yer kaplamaktadır. Enfeksiyonların çoğu nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral gastroenteritler gibi hafif ve geçici enfeksiyonlardır. Bunun dışında pnomosistis jirovecii ve bakteriyel pnömoni, mikobakterium tüberkülozis enfeksiyonu, sitomegalovirus enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Yaşlılık, diyabetes mellitus, komorbid hastalıklar ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı da Tofasitinib ilişkili enfeksiyon riskini arttırır (135). Ülkemizde de Tofasitinib tedavi öncesi hastalar tüberküloz açısından taranmaktadır ve gerekli hastalara profilaksi verilmektedir.

Hastalarda Tofasitinib doz ile ilişkili herpes zoster enfeksiyonlarında da belirgin artış saptanmıştır fakat Tofasitinib ilişkili herpes zostere bağlı sistemik enfeksiyon nadir gelişmektedir. Herpes zoster gelişiminde coğrafik varyasyonların da rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle Asya bölgesinde herpes zoster gelişiminin fazla

olduğu, Asya dışı bölgelerde Tofasitinib ile diğer biyolojik ajanlar arasında Herpes Zoster gelişiminde anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (138).

Tofasitinib kullanan hastalarda serum kreatinin, hepatik transaminazlar, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve total kolesterol seviyelerinde artış olabilmektedir. Hastalarda aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) değerlerinde de artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (139).

Literatürde, Tofasitinib kullanımına bağlı serum kreatinin değerlerinde artış görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur fakat bu çalışmalarda Tofasitinib kullanımına bağlı renal yetmezlik görülmemiş. Fleischmann ve ark. Yaptığı, Tofasitinib kullanan 611 hastayı kapsayan bir çalışmada sadece üç hastada serum kreatinin değerinde artış saptanmış fakat bu hastalardaki en yüksek kreatinin değeri bile normal aralıkta tespit edilmiş (139). Bu konuda genel görüş ise Tofasitinib kullanan hastalarda ardaşık iki vizitte kreatinin değerlerinde iki kat artış olur ise tedavi dozu azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir.

Tofasitinib'in JAK1 ve JAK3 inhibisyonuna bağlı olarak interferon sinyalizasyonu ve anti tümoral yanıt azalmıştır. Daha önce yapılan toplam 14 faz 2 ve faz 3 çalışmalarında Tofasitinib alan 5671 hastanın 131'inde malignite geliştiği tespit edilmiştir. Bu hastalardan 39'unda bazal hücreli karsinom, 33'ünde skuamöz hücreli karsinom, 24'ünde akciğer kanseri, 19'unda meme kanseri, 10'unda lenfoma ve 6'sında mide kanseri geliştiği tespit edilmiştir. Fakat bu hastalarda kanser hücrelerinin Tofasitinib tedavisi öncesi de var olma olasılığı olduğu için kanser gelişimi ile Tofasitinib kullanımı arasında net ilişki saptanamamıştır (140).

Tofasitinib kullanımına bağlı hastalarda nötrofil, lenfosit ve hemoglobin düzeylerinde düşüşler olabilmektedir. Azalan nötrofil sayısında Tofasitinib'in etkisi gibi tedavi ile birlikte azalan inflamasyonun da rolü vardır. T lenfosit düzeyindeki düşüşler T hücre gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olan sitokinlerin sinyal blokajına bağlı olabilmekedir. Genel olarak ilaca başlamadan önce lenfosit sayısının 500/mm^3'ün üzerinde, mutlak nötrofil sayısının ise 1000/mm^3'ün üzerinde olması önerilmektedir.

Tofasitinib kullanan hastalarda CD19+ B hücresi sayılarında doza bağımlı olarak artış olabilmektedir. Bu artışın JAK inhibisyonuna sekonder olabileceği

düşünülmüştür ve klnik olarak bir anlamı yoktur. JAK3 eksikliği olan kişilerde de bu artış tesit edilmiştir fakat bu kişilerde serum immunglobulin düzeylerinde azalma vardır (141). Tofasitinib kullanımı sonrası da serum immunglobulin (IgG, IgM ve IgA) düzeylerinde minimal düşüşler olabilir fakat bu Tofasitinib'in B hücrelerine etkisinden ziyade hastalık aktivitesindeki azalmadan kaynaklanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda influenza ve pnömokok için aşılanmış kişilerde Tofasitinib'in immun sistem ve antikorlar üzerine etkisi değerlendirilmiş. Aşı çalışmalarından elde edilen veriler, kısa ve uzun süre Tofasitinib kullanımının aşılara humoral immün yanıtları için gerekli olan B hücresi ve T hücresi işlevi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (142).

Yapılan çalışmalarında 12-24 hafta süresince Tofasitinib kullanımının IL-6 seviyesinde belirgin düşüş yaptığını göstermiştir fakat *TNF*-α, IL-8, IL-10 seviyelerinde de düşüşler gösterilmiş olmasına rağmen anlamlı sonuç elde edilememiştir. Tofasitinib'in bu etkisi CD4 + T hücrelerinden uyarılan sinovyal fibroblastlar ve monositlerden IL-6 ve IL-8 üretimini azaltmasına bağlı olabilmektedir. Ayrıca IL-17 ve IFNγ gibi T hücresi sitokinlerinin de Tofasitinib kullanımı ile seviyesi düşmektedir (143).

Sinovyal fibroblast kaynaklı, TNF bağımlı kemokinlerin (CXCL10, CCL5,CCL2) seviyesinde de azalma saptanmıştır. Bu etkisini de TNF'den kemokin üretimini uyaran IFN β inhibisyonu ile yapmaktadır (144).

İlaç kullanımının dördüncü haftasından sonra akut faz proteinlerinden serum amiloid A ve C ‑ reaktif protein (CRP) seviyelerinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Bu etkide IL-6 inhibisyonunun da rol oynadığı düşünülmektedir (145).

3.MATERYAL METOD

3.1.Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmamızda Romatoid Artrit tanısı olan ve hastalığın herhangi bir döneminde Tofasitinib kullanılan veya halen kullanmakta olan hastalarda retrospektif olarak Tofasitinibin etki, yan etki ve laboratuvar değerleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi- Ankara Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde takipli, 2010 ACR klasifikasyon kriterlerine uygun Romatoid Artrit tanısı olan ve RA tanısı sebebiyle en az üç ay Tofasitinib kullanan hastalar hastanenin bilgi işlem biriminden destek alınarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Dahil olma kriterleri:

1.18 yaş ve üzerinde olan hastalar

2. 2010 ACR klasifikasyon kriterlerine uygun Romatoid Artrit tanısı olan hastalar

3. Romatoid Artrit tanısı ile en az üç ay Tofasitinib kullanmış veya halen kullanmakta olan hastalar

Dışlanma kriterleri:

1.18 yaş altındaki hastalar

2. 2010 ACR klasifikasyon kriterlerine uygun olmayan hastalar

3. Romatoid Artrit tanısı olup Tofasitinib tedavisini hiç almamış veya üç aydan kısa süreli kullanan hastalar

4.Başka hastalık sebebiyle Tofasitinib kullanan hastalar

5. Gebe hastalar

Çalışma protokolü Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunuldu ve 09/05/2019 tarihli toplantı ve 60 sayılı karar ile araştırma onayı alındı.

3.2.Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza, Romatoid Artrit tanısı ile tedavilerinin herhangi bir döneminde, daha sonradan Tofasitinib tedavisi kesilse bile; en az üç ay Tofasitinib 5 mg günde iki defa kullanan ve halen kullanmakta olan 25-78 yaş arası toplam 66 hasta dahil edildi. Çalışmamızda 18 yaşından küçük, üç aydan az süre Tofasitinib kullanan ve başka tanı sebebiyle Tofasitinib kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Veriler, hastane bilgi işlem birimi aracılığıyla romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, laboratuvar tetkikleri incelenerek ve hastalar ile görüşülerek edinilen anamnez ve muayene bilgileri ile oluşturuldu

Her hastada, yaş, cinsiyet, RA tanı yılı, RA tanı yaşı, hastalık tanısı konulduğu dönemdeki RF, anti-CCP, ANA değerleri, eşlik eden ek hastalıkları tespit edilip kaydedildi. Her hastada Tofasitinib başlangıç tarihi öncesi; aldığı tedaviler, Tofasitinib başlama tarihi, Tofasitinib kullanmadan önceki sabah tutukluluğu süresi, Hastalık Aktivite Skoru (Das28-ESH), Visual Analog Skala (VAS) skoru, hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, trombosit sayısı, total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein(LDL) düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri(AST-ALT) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP düzeyi tespit edildi. Ayrıca takip süresinde Toraks Bilgisayarlı Tomografi(BT) çekilen hastalarda tespit edilip, BT raporları incelendi ve Romatoid Artrit -akciğer tutulumları olan hastalar belirlendi.

Tofasitinib tedavisini üç aydan uzun-altı aydan kısa kullanan hastalarda, tedavi başlangıç tarihinden itibaren üçüncü ay, altı aydan daha uzun kullanan hastalarda üçüncü ve altıncı ay, hemoglobin düzeyi, lökosit sayısı, trombosit sayısı , total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein(LDL) düzeyi, karaciğer transaminaz (AST-ALT) düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP düzeyi tespit edilip kaydedildi. Hastaların tedavisi sonrası Hastalık Aktivite Skoru (Das 28-ESH), Visual Analog Skala (VAS) skoru, sabah tutukluluğu süresi tespit edilip kaydedildi.

Hastaların Tofasitinib kullanma süreleri, Tofasitinib kullanım süresince oluşan yan etkileri, Tofasitinib kullanımı süresince gelişen ek hastalıkları, kaç hastada hangi

yan etkilerden dolayı Tofasitinib tedavisinin kesildiği, Tofasitinib tedavisi kesildikten sonra hangi tedaviye geçildiği, Tofasitinib kullanımı ile kaç hastada herpes zoster ve herpes simpleks enfeksiyonu geliştiği araştırıldı. Hastaların son mevcut durumu (sağ/ölü) tespit edilip kaydedildi.

Anti Nükleer Anitkor (ANA) parametresi hastane laboratuvar referans aralıklarına göre negatif, 1+, 2+, 3+, 4+, zayıf+ olarak kaydedildi. . +1 1/80 dilüsyon ,+2 1/160 dilüsyon, +3 1/320 dilüsyon, +4 1/640 dilüsyon olarak değerlendirildi**.**

Romatoid faktör, Anti-CCP parametreleri laboratuvar referans aralıkları ve 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit tanı kritlerlerine uyacak şekilde değerlendirildi. Romatoid faktör için 15 ıu/mL'nin altı negatif, üzeri pozitif; anti-CCP için 5 U/mL'nin altı negatif, üzeri pozitif kabul edildi.

Çalışmamızda VAS-Hasta değeri 100 mm üzerinden puanlanarak veriler kaydedildi. DAS-28 hesaplamaları sedimenatasyon değeri üzerinden, bilgisayar ile hesaplandı.

Tofasitinib kullanımı öncesi, Tofasitinib kullanımı sonrası 3. ay ve Tofasitinib kullanımı sonrası 6. ay verileri birbirileri ile karşılaştırıldı.

3.3.İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için, iki bağımlı grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi, üç bağımlı grup arasında ise Friedman Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımlı grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını bulmaya yönelik yapılan post-hoc ikili

karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası "zayıf düzeyde" ilişki, 0.26-0.50 arası "orta düzeyde" ilişki, 0.51-0.75 arası "güçlü düzeyde" ilişki ve 0.76-1.00 arası "çok güçlü düzeyde" ilişki olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında; 2010 ACR kriterlerine göre Romatoid Artrit tanısı almış, üç ay ve daha uzun süre mono veya kombine ksDMARD veya Tofasitinib dışı obDMARD veya bbDMARD kullanımına yanıtsız olduğu için Tofasitinib verilen toplam 66 hasta retrospektif olarak incelendi. İncelenen hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

İncelenen hastaların yaş ortalaması 54.7±12.0 (min:25-maks:78) yıl olup %84.8'i kadındı. Romatoid Artrit tanılı hastaların şikayetleri ortalama 42.9±11.8 (min:18-maks:70) yaşında başlarken tanı yaşı ortalaması 45.0±12.1 (min:18-maks:71) yıl, tanıya kadar geçen süre ortalaması ise 2.1±3.2 (min:0-maks:16) yıl idi. Hastaların antikorlarına bakıldığında; %59.1'inde ANA negatif iken %39.4'ünde 1 (+), geriye kalan %1.5'inde 3 (+) idi. Hastaların %48.5'inde anti-CCP antikor pozitif iken, %48.5 'ünde RF pozitifti. Romatoid Faktör ortancası 14.8 IU/mL (min:7-maks:1020) idi (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Romatoid Artrit tanılı hastaların dermografik ve klinik özellikleri

	(n=66)
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	54.7±12.0 (25-78)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	56 (84.8)
Erkek	10 (15.2)
Şikayet Başlama Yaşı (yıl), ort±SD (min-maks)	42.9±11.8 (18-70)
Tanı Yaşı (yıl), ort±SD (min-maks)	45.0±12.1 (18-71)
Tanıya Kadar Geçen Süre (yıl), ort±SD (min-maks)	2.1±3.2 (0-16)
ANA	
Negatif	39 (59.1)
+	26 (39.4)
++	0
+++	1 (1,5)

RF n (%)	32 (48.5)
Anti-CCP Pozitifliği, n (%)	32 (48.5)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; RA: Romatoid Artrit, ANA: Anti nükler antikor, RF: Romatoid faktör, Anti-CCP:Anti siklik sitrüline protein

Araştırma kapsamında incelenen RA tanılı hastaların %69.7'sinde (46 hasta) ek hastalık mevcuttu. Bu 46 hastada toplamda 83 ek hastalık bildirilmişti. Ek hastalıklar arasında en sık görüleni hipertansiyon olup hastaların %31.8'inde mevcuttu. Bunu %30.3 ile diyabetes mellitus ve %12.1 ile astım takip ediyordu. (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Eşlik eden ko-morbidite dağılımı

(n=66)	**n (%)**
Ko-morbiditesi Olan Hasta Sayısı	46 (69.7)
Mevcut Olan Ko-morbiditeler	
Hipertansiyon	21 (31.8)
Diyabetus mellitus	20 (30.3)
Astım	8 (12.1)
Demir eksikliği anemisi	3 (4.5)
KOAH	3 (4.5)
Majör depresif bozukluk	3 (4.5)
Kronik böbrek yetmezliği	3 (4.5)
Osteoporoz	3 (4.5)
HBV enfeksiyonu	2 (3.0)
Koroner arter hastalığı	2 (3.0)
Lomber disk hernisi	2 (3.0)
Benign prostat hiperplazisi	1 (1.5)
Bipolar bozukluk	1 (1.5)
Psöriazis	1 (1.5)
Cushing sendromu	1 (1.5)
Serebrovasküler olay	1 (1.5)
Hipotiroidi	1 (1.5)

Konjestif kalp yetmezliği	1 (1.5)
Epilepsi	1 (1.5)
Feokromasitoma	1 (1.5)
Hiperlipidemi	1 (1.5)
Atrial fibrilasyon	1 (1.5)
Obezite	1 (1.5)
Kuru göz sendromu	1 (1.5)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; RA: Romatoid Artrit KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı HBV: Hepatit B virusu

Çalışma kapsamına alınan hastaların %62.1'i ksDMARD ve %37.9'u da ksDMARD ile birlikte biyolojik veya biyobenzer DMARD sonrası yanıtsız olduğu için Tofasitinib'e geçilmişti(**Tablo 4.3**). Hastaların %62.1'inde Tofasitinib öncesi hiç biyolojik veya biyobenzer DMARD kullanmamı söz konusu değilken %21.2'sinde bir, %9.1'inde iki, %4.5'inde üç ve geriye kalan %3.0'ında dört farklı biyolojik veya biyobenzer DMARD kullanım öyküsü vardı(**Tablo 4.4**). Tofasitinib öncesi kullanılan biyolojik biyobenzer ajanlar incelendiğinde; %23.2 ile ilk sırada Etanersept yer alırken bunu %18.6 ile Abatasept ve %10.6 ile Tosilizumab izliyordu. En az kullanılan biyolojik ajanın %3.0 ile İnfliksimab olduğu görüldü **(Tablo 4.5).** Hastaların Tofasitinib kullanma ortalama süresi 19.0±13.5 (min:3-maks:50) aydı. Tedavi rejimleri incelendiğinde %80.3 hastanın Tofasitinib'i en az bir ksDMARD ile kombine geri kalanın monoterapi olarak aldığı gözlendi. Kombine terapi protokollerinden en sık kullanılanı %15.2 ile MTX, Prednizolon ve Tofasitinib kombinasyonu iken bunu %12.1 ile Leflunomid ve Tofasitinib'in izlediği görüldü. Hem Tofasitinib ve MTX hem de prednizon ve Tofasitinib kombinasyonu kullanan her iki grubun yüzdesi %10.6 idi. En az uygulanan kombinasyon protokolü ise %3.0 ile MTX, HCQ ve Tofasitinib kombinasyonu idi (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.3. Tofasitinib öncesi alınan tedavilerin dağılımı

Tofasitinib öncesi uygulanan tedaviler	**n (66)**	**%**
ksDMARD	41	62.1
ksDMARD+biyolojik veya biyobenzer	25	37.9
Toplam	66	100

n:hasta sayısı %:yüzde

Tablo 4.4: Tofasitinib öncesi biyolojik veya biyobenzer DMARD kullanım oranlarına göre dağılım

Tofasitinib öncesi kullanılan biyolojik veya biyobenzer sayısı	**n(66)**	**%**
Hiç kullanmayan	41	62.1
1	14	21.2
2	6	9.1
3	3	4.5
4	2	3

n:hasta sayısı %:yüzde

Tablo4.5: Tofasitinib öncesi kullanılan biyolojik veya biyobenzer ilaç dağılımı

Tofasitinib Öncesinde Alınan Biyolojik-Biyobenzer DMARD	**n**	**%**
Etanercept	10	(23.3)
Abatasept	8	(18.6)
Tosilizumab	7	(16.3)
Sertolizumab	6	(13.9)
Adalimumab	6	(13.9)
Rituksimab	4	(9.3)
İnfliksimab	2	(4.7)

n:hasta sayısı %:yüzde

Tablo 4.6 : Tofasitinib Tedavi Rejimleri

Tofasitinib Kullanma Süresi (ay), ort±SD (min-maks)	19.0±13.5 (3-50)	
Tofasitinib Uygulama Protokolü	N(66)	(%)
Monoterapi	13	(19.7)
Kombine tedavi		
MTX+Prednizolon+Tofasitinib	10	(15.2)
Leflunomid+Tofasitinib	8	(12.1)
MTX+Tofasitinib	7	(10.6)
Prednizolon+Tofasitinib	7	(10.6)
Prednizolon+Leflunomid+Tofasitinib	6	(9.1)
Hidroksiklorin+Tofasitinib	5	(7.6)
Prednizolon+Hidroksiklorin+Leflunomid+Tofasitinib	5	(7.6)
Prednizolon+Hidroksiklorin+Tofasitinib	3	(4.5)
MTX+Hidroksiklorin+Tofasitinib	2	(3.0)
Toplam	66	(100)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; MTX:metotreksat

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası sabah tutukluğu süresi, DAS-28(ESH) ve VAS(Hasta) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (her üçü için de $p<0.001$). Tofasitinib tedavisi sonrası hastaların sabah tutukluğu süresi ile DAS-28(ESH) ve VAS(Hasta) değerleri öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Tofasitinib tedavisi öncesi ve sonrası arasında sabah tutukluğu süresi ile DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerlerinin dağılımı

(n=66)	**Tofasitinib Öncesi**	**Tofasitinib Sonrası**	**p[1]**
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Sabah Tutukluğu (dk)	53.1±35.7 (0-120)	31.1±27.4 (0-120)	**<0.001****
DAS28-ESH	5.4±0.6 (4.2-6.7)	4.3±1.3 (2.0-7.0)	**<0.001****
VAS (Hasta)	72.0±14.4 (20-90)	53.9±22.7 (10-90)	**<0.001****

n: Hasta sayısı;; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [1]Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; *p<0.05; **p<0.01
min: minimum maks: maksimum

Tofasitinib tedavisi sonrası sabah tutukluğu süresinin hastaların %3'ünde arttığı %25.8'sinde değişmediği görüldü. Tedavi sonrasında hastaların %68.2'sinde sabah tutukluluğu süresi azalmıştı. Tofasitinib tedavisi sonrasında hastaların %24.2'sinde DAS28-ESH skoru artmış iken; %75.8'inde DAS28-ESHskoru azalmıştı. Araştırma kapsamında incelenen RA tanılı toplam 66 hastanın %9 (6 hasta)'unda DAS28-ESH skoru 2.6'nın altına düşmüştü. Tedavi sonrasında VAS(Hasta) skoru hastaların %13.6'sında artmış iken, %16.7'sinde aynı kalmış ve %69.7' sinde azalmıştır. **(Tablo 4.8)**

Tablo 4.8. Tedavisi sonrasında sabah tutukluğu süresi, DAS28-ESH ve VAS(Hasta) skorlarının tedavi öncesine göre değişimi

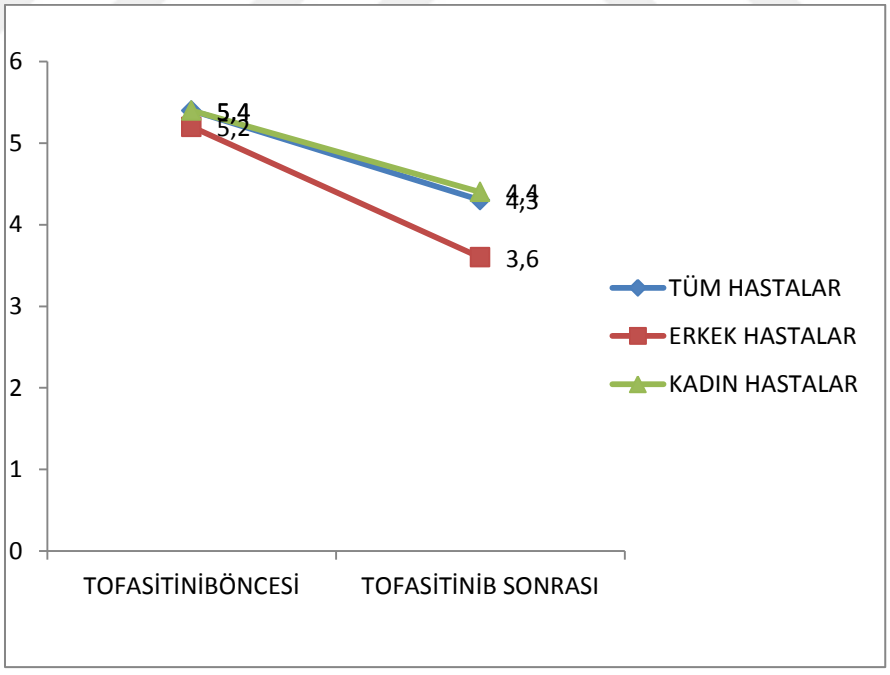
Sabah Tutukluluğunu Süresinin (Dk) Değişimi	**n(66)**	**%**
Tedavi Öncesinde ve Sonrasında ST yok	2	(3)
Artmış	2	(3)
Aynı	17	(25.8)
Azalmış	45	(68.2)
%0.1-%25 Azalmış	2	(3)
%25.0-%50.0 ST süresi azalmış	24	(36.4)
%50.1-%75.0 ST süresi azalmış	5	(7.6)
%75.1-%100.0 ST süresi azalmış	14	(21.2)
DAS28-ESH Skorunun Değişimi	**n(66)**	**%**
Artmış	16	(24.2)
Azalmış	50	(75.8)
%0.1-%25 Azalmış	24	(36.4)
%25.01-%50.0 Azalmış	21	(31.8)
%50.1-%75.0 Azalmış	5	(7.6)
VAS(Hasta) Skorunun Değişimi **n(66)** **%**		
Artmış	9	(13.6)
Aynı	11	(16.7)
Azalmış	46	(69.7)
%0.1-%25 Azalmış	16	(24,2)
%25.01-%50.0 Azalmış	16	(24,2)
%50.1-%75.0 Azalmış	14	(21,2)

Hem erkek hem kadın hastalarda Tofasitinib tedavisi öncesi ve sonrası sabah tutukluğu süresi, DAS-28(ESH) ve VAS(Hasta) skorları karşılaştırıldığında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (her üçü için erkeklerde $p<0.05$; kadınlarda $p<0.001$). (**Tablo 4.9**). Kadın ve erkeklerde sabah tutukluğu süresi, DAS-28(ESH) ve VAS(Hasta) skorlarındaki değişiklikler Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil4.3'te gösterilmiştir.

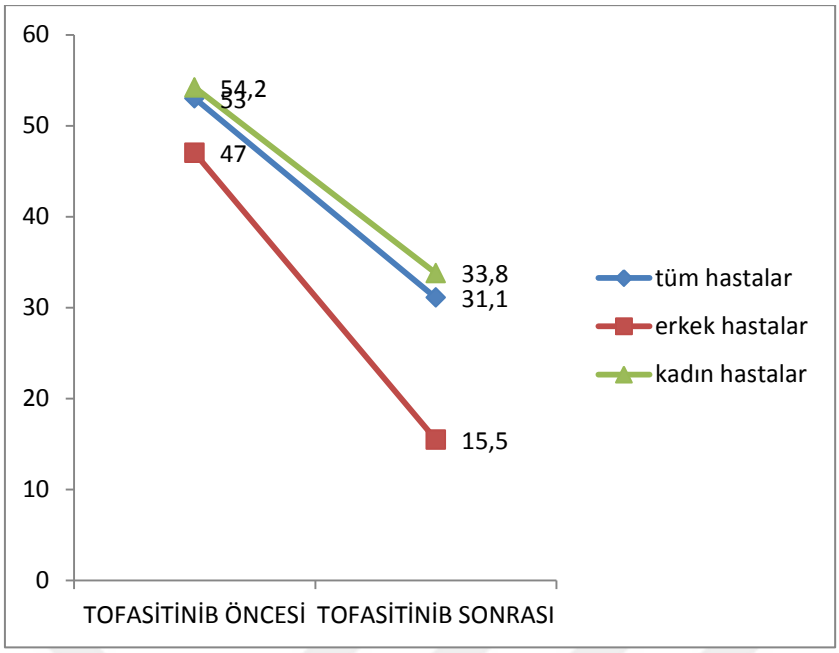
Tablo 4.9. Erkek-kadın hastalarda Tofasitinib tedavisi öncesi ve sonrası arasında sabah tutukluğu süresi ile DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerlerinin dağılımı

	Tofasitinib Öncesi	Tofasitinib Sonrası	p[1]
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Erkek (n=10)			
Sabah Tutukluğu (dk)	47.0±35.8(10-120)	15.5±20.1 (0-60)	<0.008*
DAS28-ESH	5.2±0.6 (4,3-6,2)	3.6±1.4 (2,0-5,9)	<0.009*
VAS(Hasta)	66.0±12.6(50-90)	36.0±24.1 (20-80)	<0.010*
Kadın (n=56)			
Sabah Tutukluğu (dk)	54.2±35.8(0-120)	33.8±27.7 (0-120)	<0.001**
DAS28-ESH	5.4±0.6(4,2-6,7)	4,4±1.2 (2,0-6,9)	<0.001**
VAS(Hasta)	73.0±14.6(20-90)	57.1±21.0 (10-90)	<0.001**

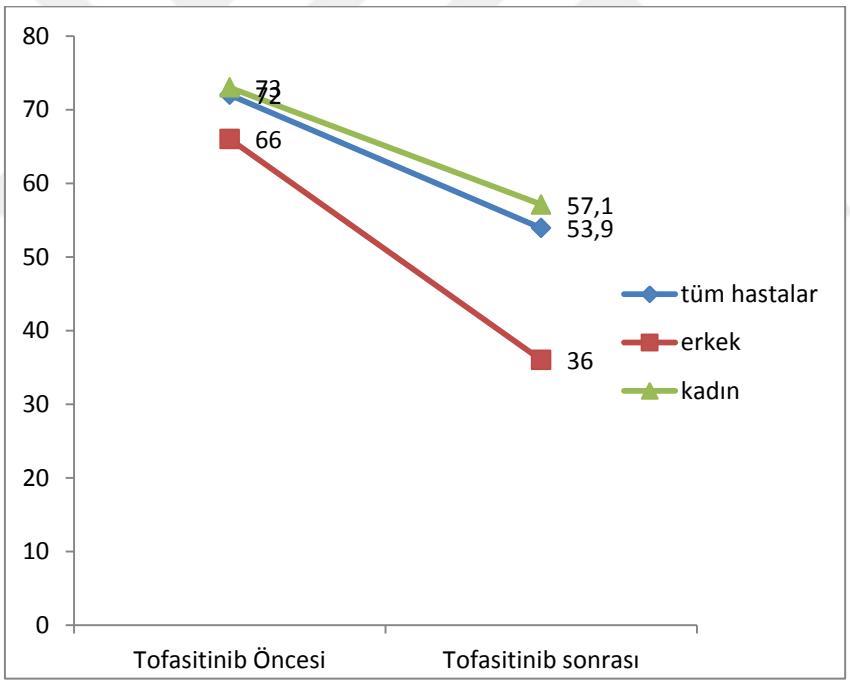
n: Hasta sayısı;; ort: Ortalama; SD: Standart sapma;; [1]Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; *p<0.05; **p<0.01



Şekil 4.1: DAS28-ESH cinsiyete göre değişimi



Şekil 4.2: Sabah tutukluluğu süresinin cinsiyete göre değişimi



Şekil 4.3: VAS(Hasta) skorunun cinsiyete göre değişimi

Romatoid Artrit tanılı hastaların Tofasitinib tedavisi uygulandıktan sonraki sabah tutukluğu süresi, kadınların %64.2'sinde ve erkeklerin %90'nında; DAS-28(ESH) değeri kadınların %62.1'inde ve erkeklerin %90'nında; VAS(Hasta) değeri kadınların %66'sında ve erkeklerin %90'nında azalmıştır. (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Cinsiyete göre sabah tutukluğu süresi ile DAS ve VAS(Hasta) değerlerinin tedavi öncesine göre değişimlerinin dağılımı

	Cinsiyet	
	Kadın (n=56) n (%)	**Erkek (n=10) n (%)**
Tofasitinib Sonrası Sabah Tutukluluğunu Süresinin (Dk) Öncesine Göre Değişimi		
Tedavi Öncesinde ve Sonrasında ST yok	2 (3.6)	-
Artmış	2 (3.6)	-
Aynı	16 (28.6)	1 (10)
%0.1-%25 azalmış	2 (3.6)	-
%25.1-%50.0 ST süresi azalmış	21 (37.5)	3 (30)
%50.1-%75.0 ST süresi azalmış	5 (8.9)	-
%75.1-%100.0 ST süresi azalmış	8 (14.3)	6 (60)
Tofasitinib Sonrası DAS Skorunun Tedavi Öncesine Göre Değişimi		
Artmış	15 (26.8)	1 (10)
%0,1-%25 azalmış	21 (37.5)	3 (30)
%25.1-%50.0 azalmış	16 (28.6)	5 (50)
%50.1-%75.0 Azalmış	4 (7.1)	1 (10)
Tofasitinib Sonrası VAS(Hasta) Skorunun Tedavi Öncesine Göre Değişimi		
Artmış	8 (14.3)	1 (10)
Aynı kalmış	11 (19.6)	-
%0.1-%25 azalmış	15 (26.8)	1 (10)
%25.01-%50.0 azalmış	15 (26.8)	1 (10)
%50.1-%75.0 azalmış	7 (12.5)	7 (70)

n: Hasta sayısı; %: Sutün Yüzdesi; [1]Pearson Ki kare Testi; ST:Sabah Tutukluluğu

Hastaların Tofasitinib tedavisi öncesi ve sonrası sabah tutukluğu süresi, DAS-28(ESH) ve VAS(Hasta) değeri cinsiyete göre karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) **(Tablo 4.11.)**

Tablo 4.11. Hastaların Tofasitinib tedavisi öncesi sabah tutukluğu süresi ile DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerlerinin cinsiyete göre dağılımı

(n=66)	Kadın	Erkek	p[1]
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Sabah Tutukluğu (dk)	54.2±35.8(0-120)	47.0±35.8(10-120)	0.475
DAS28-ESH	5.4±0.6(4.2-6.7)	5.2±0.6 (4.3-6.2)	0.635
VAS(Hasta)	73.0±14.6(20-90)	66.0±12.6(50-90)	0.058

n: Hasta sayısı;; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [1]Mann Whitney U testi

Tofasitinib öncesi biyolojik veya biyobenzer DMARD almayanlarda sabah tutukluluğu süresi, VAS(Hasta) değeri ve DAS28-ESH skorunda düşüş yüzdesi daha yüksek saptanırken; aynı ilaç grubundan bir veya daha fazla ajan kullanılanlarda bu düşüş daha düşük oranlarda bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,705; p=0,057) **(Tablo 4.12)**

Tablo 4.12. ob/bbDMARD naiv hastalar ile daha önceden ob/bbDMARD kullanmış hastalarda Tofasitinib sonrası sabah tutukluğu süresi, DAS28-ESH ve VAS(Hasta) skorları arasındaki ilişki

	Biyolojik Ajan		
	b/bbDMARD naiv (n=41) n (%)	**b/bbDMARD almış olanlar (n=25) n (%)**	**p[1]**
Tofasitinib Sonrası Sabah Tutukluluğunu Süresinin (Dk) Öncesine Göre Değişimi			
Tedavi Öncesinde ve Sonrasında ST yok	1 (2.4)	1 (4.0)	
Artmış	-	2 (8)	
Aynı	11 (26.8)	6 (24)	-
%0,1-%25 Azalmış	1 (2.4)	1 (4)	
%25,0-%50,0 ST süresi azalmış	14 (34.1)	10 (40)	
%50.1-%75,0 ST süresi azalmış	2 (4.9)	3 (12)	
%75,1-%100,0 ST süresi azalmış	12 (29.3)	2 (8)	
Tofasitinib Sonrası DAS Skorunun Tedavi Öncesine			

Göre Değişimi			
Artmış	8 (19.5)	8 (32)	
%0,1-%25 Azalmış	16 (39)	8 (32)	0.705
%25,01-%50,0 Azalmış	14 (34.1)	7 (28)	
%50,1-%75,0 Azalmış	3 (7.3)	2 (8)	
Tofasitinib Sonrası VAS Skorunun Tedavi Öncesine Göre Değişimi			
Artmış	3 (7.3)	6 (24)	
Aynı kalmış	9 (22)	2 (8)	
%0,1-%25 Azalmış	11 (26.8)	5 (20)	0.057
%25,01-%50,0 Azalmış	7 (17.1)	9 (36)	
%50,1-%75,0 Azalmış	11 (26.8)	3 (12)	

n: Hasta sayısı; %: Sutün Yüzdesi; [1]Pearson Ki kare Testi ST:Sabah Tutukluluğu

Araştırma kapsamında incelenen 66 hastanın 57'sinin tedavi öncesi ve sonrası 3. ve 6. aydaki ESH, CRP, lökosit sayısı, hemoglobin trombosit, AST ve ALT değerlerine ulaşıldı. Hastaların 24'ünün total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid değerleri her üç zamanda da mevcuttu.

İncelenen hastaların ölçüm zamanları arasında lökosit sayımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.022). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6.ay arasında olduğu görüldü (p=0.015). Hastaların tedavi sonrası 6.aydaki lökosit sayımı değeri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı (**Tablo 4.13**).

Diğer taraftan ölçüm zamanları arasında hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, ESH, CRP, AST, ALT, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13 Tofasitinib öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin dağılımı

	n	Tofasitinib Öncesi	TS 3.ay	TS 6.ay	p[1]
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
ESH	57	39.0±25.2 (3-110)	38.8±22.5 (1-90)	36.7±22.8 (3-98)	0.724
CRP	57	18.4±18.7 (2.6-83.4)	14.3±17.0 (2.0-93.0)	17.2±18.7 (1.2-83.7)	0.247
Lökosit sayısı	57	8.4±2.8 (3.3-15.8)[c]	8.3±2.5 (4.4-16.6)	7.5±2.5 (2.6-17.1)	**0.022***
Hemoglobin	57	12.3±1.9 (7.8-16.9)	12.3±1.6 (9.2-16.0)	12.1±1.8 (8.0-16.5)	0.296
Trombosit	57	291.6±71.6 (185-534)	295.8±69.2 (168-480)	297.5±79.5 (163-569)	0.612
AST	57	19.2±10.1 (8-68)	20.1±7.9 (11-47)	19.1±7.0 (10-44)	0.995
ALT	57	20.4±12.8 (5-82)	20.6±12.7 (7-87)	19.5±13.7 (7-87)	0.162
T.Kolesterol	24	199.2±57.9 (113-369)	210.6±50.5 (114-295)	226.7±68.3 (144-419)	0.124
HDL	24	54.6±21.6 (29-138)	51.7±12.2 (33.4-76.0)	66.0±28.6 (38.7-175)	0.149
LDL	24	119.9±54.3 (37-296)	125.5±49.8 (12.5-204)	138.0±68.8 (24-332)	0.137
Trigliserid	24	133.4±50.2 (81-262)	149.9±82.2 (68-459)	132.7±48.0 (72-267)	0.545

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; RA: Romatoid Artrit ; TS: Tofasitinib sonrası; *p<0.05;** p<0.01; [1]Friedman Testi; cPost-hoc ikili karşılaştırmada "TS 6.ay" ile anlamlı fark saptandı (p<0.017)

Tedavi altıncı ayındaki sabah tutukluğu süresi, DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerleri tedavi öncesi aynı değerlerden çıkarılarak değişim miktarları hesaplandı.

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası altıncı ayda DAS28-ESH değerindeki azalış ile ESH değerindeki azalış (r=0.35) ve trombosit sayısındaki artış düzeyi (r=0.30) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, AST (r= -026) ve ALT (r= -027) değerlerindeki azalış miktarı arasında ise negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken (p<0.05), tablo 4.13 deki diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.14**).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası altıncı ayda VAS(Hasta) değerindeki azalış miktarı ile lökosit sayısındaki azalış miktarı (r=0.33) ve trombosit sayısındaki artış miktarı (r=0.29) arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken (p<0.05), diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.14**).

Tedavi öncesi ve sonrası altıncı ayda sabah tutukluğu süresindeki azalış miktarı ile söz konusu laboratuvar parametrelerindeki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14. Tofasitinib öncesi ve sonrası sabah tutukluğu süresi, DAS28-ESH ve VAS(Hasta) değerlerindeki değişim ile biyokimya parametrelerindeki değişim miktarı arasındaki ilişki

		DEĞİŞİM MİKTARI (TÖ-TS)		
		Sabah Tutukluğu	DAS28-ESH	VAS
DEĞİŞİM MİKTARI (TÖ-TS)				
ESH	r	0.040	0.351	0.093
	p	0.767	**0.007**	0.491
CRP	r	0.014	0.241	0.137
	p	0.920	0.071	0.309
WBC	r	0.173	0.152	0.331
	p	0.198	0.257	**0.012**
Hemoglobin	r	-0.041	-0.253	-0.250
	p	0.761	0.058	0.061
Trombosit	r	0.112	0.301	0.288
	p	0.406	**0.023**	**0.030**
AST	r	-0.143	-0.265	-0.139
	p	0.290	**0.047**	0.302
ALT	r	-0.020	-0.266	-0.100
	p	0.882	**0.045**	0.460
T.Kolesterol	r	-0.049	-0.011	0.155
	p	0.755	0.944	0.320
HDL	r	0.093	0.016	0.042
	p	0.554	0.916	0.788
LDL	r	0.058	-0.058	0.008
	p	0.710	0.713	0.958
Trigliserid	r	-0.225	0.019	0.037
	p	0.148	0.902	0.816

r: Spearman korelasyon katsayısı; TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası

Araştırma kapsamında incelenen RA tanılı hastaların %33.3'ünde Tofasitinib'e bağlı yan etki geliştiği görüldü. Toplamda 27 yan etki bildirilmişti.

Hastaların %6 sında döküntü gelişmişti, bunu %4,5 ile öksürük, %3 ile bulantı takip ediyordu. (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15. Hastalarda yan etki gelişme durumu ve gelişen yan etkiler

(n=66)	**n (%)**
Yan Etki Gelişme Durumu	
Gelişmemiş	44 (66.7)
Gelişmiş	22 (33.3)
Gelişen Yan Etkiler	**n %**
Döküntü	4 (6.0)
Öksürük	3 (4.5)
Bulantı	2 (3.0)
Akut koroner sendrom	2 (3.0)
Lökopeni	2 (3.0)
Diskoid lupus eritamatozus	1 (1.5)
CMV retiniti	1 (1.5)
DVT	1 (1.5)
Romatoid nodül sayısında artış	1 (1.5)
Halsizlik	1 (1.5)
Transaminaz yüksekliği	1 (1.5)
Anemi	1 (1.5)
Pulmoner tromboemboli	1 (1.5)
Sağ kalp yetmezliği ve akciğer ödemi	1 (1.5)
Kreatin kinaz yüksekliği	1 (1.5)
Malignite	1 (1.5)
Pnömoni	1 (1.5)
Proteinüri	1 (1.5)
Genito-üriner enfeksiyon	1 (1.5)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde

Tofasitinib tedavisi sırasında hastaların %28.8'inde Herpes Simpleks enfeksiyonu gelişmişken; %13.6'sında Herpes Zoster enfeksiyonu gelişmişti **(Tablo4.16)**.

Tablo4.16: Tedavi sonrası Herpes enfeksiyon sıklığı

	n %
Herpes Simpleks Enfeksiyonu	19 (28.8)
Herpes Zoster Enfeksiyonu	9 (13.6)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde

İncelenen hastaların %48.5'inin Tofasitinib tedavisi kesilmek zorunda kalınmıştı. Hastaların %16.7'sinde (11hasta) klinik yanıtsızlık sebebiyle tedavi kesilirken bunu %12.1 ile hastalık aktivasyonu ve %3 ile lökopeni ve akut koroner sendrom izliyordu(**Tablo 4.17**). Tedavisi kesilmek zorunda kalınan 30 hastanın %40.0'ında tofasitinib sonrası prednizolon kullanılırken %36.7'sinde leflunomid, %20.0'ında hidroksiklorokin, %13.3'ünde MTX, %6.7'sinde salazoprin ve %3.3'ünde deflazokort kullanılmıştı. Bu 30 hastanın %36.7'sinde tofasitinib sonrası etanersept kullanılırken %23.3'ünde tosilizumab, %20.0'ında rituksimab, %6.7'sinde abatasept, %6.7'sinde adalimuab ve %3.3'ünde sertolizumab kullanılmıştı (**Tablo 4.18**). Toplam 66 hastadan sadece birinin (%1.5) miyokard infarktüsü nedeniyle 77 yaşında öldüğü öğrenildi.

Tablo 4.17. Tofasitinib kesilme nedenleri

(n=66)	**n**	**(%)**
Tofasitinib Tedavisinin Kesilme Durumu	66	(100)
Kesilmemiş	36	(51.5)
Kesilmiş	32	(48.5)
Tedavi Kesilme Neden Olan Durumlar	66	(100)
Klinik yanıtsızlık	11	(16.7)
Hastalık aktivasyonu	8	(12.1)
Lökopeni	2	(3)
Myokard infarktüsü	2	(3)
Diskoid lupus eritamatozus	1	(1.5)

Malignite	1 (1.5)
Kendi isteği ile	1 (1.5)
Anemi	1 (1.5)
CK yüksekliği	1 (1.5)
Pnömoni	1 (1.5)
Romatoid nodülde sayı artışı	1 (1.5)
Sağ Kalp Yetmezliği	1 (1.5)
Proteinüri	1 (1.5)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde

Tablo 4.18: Tofasitinib sonrası tedavi tercihleri

Tofasitinib kesidikten sonra kullanılan DMARD'lar	
Prednizolon	12 (40.0)
Leflunomid	11 (36.7)
Hidroksiklorokin	6 (20.0)
MTX	4 (13.3)
Salazopyrin	2 (6.7)
Deflazakort	1 (3.3)
Tofasitinib Sonrası Alınan Biyolojik-Biyobenzer Ajan (n=30), n (%)	
Etanercept	11 (36.7)
Tocilizumab	7 (23.3)
Rituksimab	6 (20.0)
Abatasept	2 (6.7)
Adalimumab	2 (6.7)
Certolizumab	1 (3.3)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde

5.TARTIŞMA

Tofasitinib'in RA hastalık aktivasyonuna etkisini ve kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkilerini göstermeyi amaçladığımız bu çalışmamızda, sabah tutukluğu süresi, DAS28-ESH ve VAS(Hasta) skorlarında Tofasitinib kullanımı sonrası anlamlı düşüşler elde edilmiştir. Hastalık aktivasyon indekslerindeki bu düşüşler Tofasitinib'in hastalık üzerindeki etkinliğinin bir göstergesidir fakat hastaların %33.3'ünde yan etki gelişmesi ve %48.5'inde tedavinin kesilmek zorunda kalınması da dikkate değer bir bulgudur.

Amerikan Romatoloji Cemiyeti 2010 sınıflandırma kriterlerine göre Romatoid Artrit tanısı almış ve tedavide Tofasitinib kullanılan 66 hastanın kayıtları bu çalışmada etkinlik ve güvenirlilik açısından retrospektif olarak incelendi.

Romatoid Artrit, her yaşta görülebilmekle beraber en çok 30-50 yaş araları arasında başladığı ve insidansının yaşla birlikte arttığı rapor edilmiştir (17) . Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama tanı yaşı 45.0±12.1 idi. Hastaların yaş ortalaması 54.7±12.0 (min:25-maks:78) idi. Yine cinsiyet açısından kadınlarda hastalık sıklığının 2-3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (24). Çalışmamızda yer alan hastaların %84.8 'i kadındı.

Romatoid Artrit 2010 ACR sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı için önerilen iki serolojik test bulunmaktadır (93). Bunlardan en eski bilinen ve 1987 kriterleri içinde de yer alanı RF olup hastaların yaklaşık %70-80 inde pozitif olarak bildirilmektedir (11,150). Bu oran Anti-CCP için ise %50-75'dir. Çalışmamızda yer alan 66 hastanın 32'sinde (%48,5) RF'nin, yine aynı oranda Anti-CCP'nin pozitif olduğu görüldü. Literatüre göre bu oranlar oldukça düşük bulundu. Diğer taraftan çalışmaya alınan tüm hastalarda Tofasitinib öncesi ksDMARD kullanımı, RF negatif 34 hastanın 15'inde ve anti CCP negatif 34 hastanın 13'ünde ise b/bbDMARD kullanımı öyküsü vardı. Faz III AGREE çalışmasında RA tanısı almış RF ve anti-CCP pozitif 509 hasta rastgele iki gruba ayrılmış, birinci gruba Abatacept ve MTX kombinasyonu ikinci gruba MTX monoterapi olarak verilmiştir. Hastaların 459'u tedavinin birinci, 433'ü ikinci yılını tamamlamıştır. Bu çalışmada kombine

Abatacept ve MTX alan hastalarda MTX monoterapisine oranla RF ve Anti-CCP için serokonversiyonluk daha yüksek bulunmuştur. Hastaların 21'inde (%4.8) Anti-CCP ve 61(%13.2)'inde RF'nin negatifleştiği görülmüştür(146).

Bir başka çalışmada İnfliksimab sonrası anti-CCP titrelerinde değişiklik olmazken RF titrelerinin düştüğü bildirilmiştir(147).

Bizim çalışmamızda da serokonversiyonun bir neden olabileceği düşünülmekle birlikte hastaların ilk tanı dönemindeki laboratuvar değerlerine ulaşılmadığı için bu konuda yorum yapmak mümkün değildir. Seronegatif hastalarda ayrıcı tanıdaki güçlükler de önemli bir diğer konudur. Özellikle cilt döküntüsü olmayan psöriazis, diğer bağ doku hastalıklar açısından bu hastaların iyi değerlendirilmesi gereklidir. Retrospektif bir çalışma olduğu için bu konuda kısıtlılık olabilir (148).

Dikkati çeken bir nokta ise bu hastalarda yüksek oranda görülen ANA pozitifliği idi. Bu sonuç literatürde 1996 yılında yapılan ki bir başka çalışmanın %37.5 oranındaki sonucu ile benzerdi(149). Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak 66 hastanı 25 (%37,9)'unda Tofasitinib öncesi b/bbDMARD kullanıldığı ve bazı hastalarda birden fazla ajan arası değişim yapıldığı ve 22 hastanın anti-TNF kullanım öyküsü olduğuydu. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda anti-TNF sonrası ANA pozitiflik sıklığı %21-80 arasında bildirilmektedir (151).

Yukarıda değinildiği gibi tanı sırasındaki değerlerine ulaşılamadığı için tedavinin ANA değişikliğindeki rolünü saptamak zordur. Ayrıca bu hastalarda Ekstraktabl nükleer antijen (ENA) profili çalışılmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır.

Romatoid Artrit tedavisi konusunda yapılan çalışmalardan yola çıkılarak geliştirilmiş kılavuzlarda ksDMARD yanıtı olmayan hastalarda b/bbDMARD ve hysDMARD önerilmektedir (156,163,164). Romatoid Artrit patogenezinin daha iyi anlaşılması; sitokin, kemokin ve lenfositlerin eklem hasarı üzerine etkilerinin daha net bilinmesi ile birlikte tedavide hedefe yönelik yeni ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Anti-TNF, IL-6 blokajı ve B hücre delesyonunu hedefleyen tedavilerden daha sonra geliştirilen Janus tirozin kinaz inhibitörü olan Tofasitinib sentetik bir DMARD olarak kılavuzlardaki yerini almıştır (131).

Bu çalışmada yer alan 66 hastanın tümü Tofasitinib öncesi ksDMARD kullanmıştı. Bu hastalardan 25(%37,9)'u ksDMARD ve sonrasında b/bbDMARD da kullanmıştı. Bu konuda kılavuzlara bakıldığında hem EULAR hem de Türk Romatoloji Derneği, ksDMARD dirençli hastalarda hastanın özelliklerine göre b/bbDMRAD veya hysDMARD 'a geçilmesini önermektedir. Her iki kılavuzda da 2015 ACR'dan farklı olarak Tofasitinib'in ksDMARDs sonrası ilk seçenek olarak kullanılabileceği yönündedir (92,97,98).

Literatürde, ksDMARD'ların, b/bbDMARD'ların Romatoid Artrit tedavisindeki yeri, etkinliği ve yan etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Diğer ajanlara göre daha yeni bir ilaç olan Tofasitinib ile ilgili veri daha sınırlıdır. Çalışmamızda Tofasitinib tedavisinin klinik etkinliğini değerlendirme parametrelerinden biri kabul edilen ancak sübjektif bir değerlendirme olan sabah tutukluğu süresi hastaların %68.2'sinde azalmış saptandı. Tedavi öncesi ortalama sabah tutukluluğu süresi 53.1±35.7 dakikadan tedavi sonrası 31.1±27.4 dakikaya düşmüştü. Literatürde bu konuda yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda Tofasitinib etkinliğini ölçmek için DAS28-ESH VAS-hasta kullanılmıştır. Tedavi sonrası DAS28-ESR skorunda ortalama %20.3, VAS skorunda ise %25.1'lik düşüş saptandı. Hastaların %75.7'sinde DAS28-ESR ve %69.7'sinde VAS skorunun azaldığı ve 6 (%9) hastada DAS28-ESH skorunun 2.6'nın altına düştüğü görüldü. Tedavi öncesi ortalama DAS28-ESH skoru 5.4±0.6 iken tedavi sonrası 4.3±1.3 olarak tespit edildi. Yine tedavi öncesi ortalama VAS(hasta) skoru 72.0±14.4 iken tedavi sonrası 53.9±22.7 olarak tespit edildi. Hall ve arkadaşlarının yaptığı Faz III çalışmasında Tofasitinib, Adalimumab ve plasebo alan hastalar karşılaştırılmıştır. Tofasitinib alan grubun birinci ve üçüncü ay DAS28-ESH skorlarında plasebo grubuna göre anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Plasebo alan hasta gruba 3. ayda Tofasitinib eklenip 12. ayın sonunda tekrar değerlendirildiğinde yine DAS28-ESH skorlarında anlamlı düşüş görülmüştür. Tofasitinib alan grup, Adalimumab alan grupla karşılaştırıldığında, DAS28-ESH skorlarındaki düşüş benzer bulunmuş fakat Adalimumab alan hastaların sayısal olarak daha düşük bir yüzdesi remisyona ulaşmıştır (152).

Fleischmann ve arkadaşlarının beş adet Faz II çalışmasının verileri ile Tofasitinib'in etkinliği ve güvenliği üzerine çalışmada toplam 1617 hasta

incelenmişti. A3921019, A3921035 ve A3921040 numaralı çalışmalarda bir veya daha fazla DMARD'a dirençli aktif RA'lı hastalarda Tofasitinib monoterapisi ile plasebo karşılaştırılmıştı. A3921035 numaralı çalışmada ayrıca Adalimumab monoterapi kolu da çalışmaya dahil edilmişti. A3921025 ve A3921039 numaralı çalışmalarda MTX kullanan aktif RA'lı hastalarda Tofasitinib ile plasebo karşılaştırılmıştı. Tüm çalışma gruplarında Tofasitinib alan hastalarda DAS28- CRP skorlarında plasebo grubuna göre anlamlı düşüş sağlanmıştı. A3921039 ve A3921040 numaralı çalışmada 12. haftanın sonunda Tofasitinib kullanan hastalar daha yüksek oranda DAS28-ESH skoru 2.6'nın altına düşmüştü ($P \leq 0.05$). A3921035 numaralı çalışmada 24. hafta itibari ile günde iki kez Tofasitinib 10 mg kullanan grupta, Adalimumab ve plasebo alan gruba göre daha yüksek oranda DAS28-ESR skoru 2.6'nın altına düşmüştü ($P \leq 0.05$). Tüm çalışma gruplarında Tofasitinib alan hastalarda plaseboya göre VAS skorlarında anlamlı düşüş olmuştu (153).

Kremer ve arkadaşlarının 19 ülke, 114 merkezde, 792 hasta üzerinden yaptığı çalışmada Tofasitinib günde iki defa 5mg ve 10 mg alan hastalarla plasebo alan hastalar karşılaştırılmış ve Tofasitinib kullanan hastalarda; placeboya göre daha yüksek oranda hastada DAS28-ESH skoru 2.6'nın altına düşmüştü. Günde iki defa 5mg Tofasitinib alan 284 hastanın %8,5'inde(24 hasta); günde iki defa 10 mg Tofasitinib alan 287 hastanın %12,5'inde(36 hasta), DAS28-ESR 2,6'nın altında düşmüştü (154).

Çalışmamızda sabah tutukluluğu süresi, DAS28-ESR ve VAS skorlarındaki düşüşte kadın erkek arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır fakat sabah tutukluğu süresi, kadınların %64.2'sinde ve erkeklerin %90'nında; DAS-28(ESH) puanları kadınların %62.1'inde ve erkeklerin %90'nında; VAS puanları kadınların %66'sında ve erkeklerin %90'nında Tofasitinib tedavisi sonrası azalmıştır. Bunun bir sebebi çalışmada yer alan hastaların %84.8'nin kadın hasta olması ve sabah tutukluluğu, VAS gibi sübjektif parametrelerde kadınların erkeklere oranla daha yüksek puanlar vermesi olabilir.

Lesuis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA, inflamatuar barsak hastalığı ve psöriaziste cinsiyetin tedaviye verilen yanıt üzerindeki etkisi incelenmiştir. Romatoid Artrit tanısı olan 1 912 hastanın 402'si erkek (%21) ve 1 510'u kadın

(%79) hastaymış. Tedavi başlanmadan önceki ESH, VAS(hasta) ve DAS28 değerleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek saptanmış fakat VAS(doktor) ve CRP değerlerinde erkek ve kadın arasında anlamlı fark bulunmamış. Hastalar ob/bbDMARD tedavisi verildikten ölçülen aktivite skorlarında objektif parametrelerde cinsiyetler arasında benzer sonuçlar bulunurken; DAS28 ve VAS(Hasta) aktivite skorları kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş (155).

Bu konu ile ilgili bir hipotez ise; kadınların hastalıkları daha kötü yaşadığı ve hastalıklarında erkeklere göre daha fazla semptom göstermeleridir. Yapılan başka bir çalışmada ise radyolojik eklem tutulumları benzer olmasına rağmen kadınlarda erkeklere göre hastalık aktivite skorları daha yüksek bulunmuş. Bunun bir sebebi olarak da kadınların ağrı algısının daha yüksek, kas kuvvetinin ise daha düşük olması gösterilmiş(156).

Çalışmamızda Tofasitinib öncesi biyolojik-biyobenzer DMARD almayan hastaların daha yüksek yüzdesinde sabah tutukluluğu süresi, VAS skoru ve DAS28-ESH skorunda düşüş varken; Tofasitinib öncesi bir veya daha fazla biyolojik-biyobenzer DMARD alan hastaların daha düşük yüzdesinde düşüş vardı. Daha önce biyolojik-biyobenzer DMARD ‘larla remisyona ulaşamamış hastaların muhmatelen hastalık şiddeti ve ilaç direnci daha yüksek olduğundan dolayı bu hastalarda Tofasitinib’e yanıt daha az görülmüş olabilir.

Literatürde yer alan çalışmalarda Tofasitinib ile ilgili birçok yan etki gösterilmiştir. Bu yan etkiler arasında ciddi olmayan ilaç reaksiyonları (döküntü, bulantı, öksürük gibi) bulunmakla beraber, fırsatçı mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar, kardiyovasküler yan etkiler, tromboembolik olaylar, maligniteler de yer almaktadır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların %33.3’ünde (22 hasta) yan etki gelişmişti. En sık görülen yan etki %6 ile döküntü olurken; öksürük %4.5, bulantı %3, halsizlik %1.5, genito-üriner sistem enfeksiyonu %1.5 oranında görüldü.

Cohen ve arkadaşlarının; Pfizer veri tabanındaki 6 Kasım 2012- 5 Kasım 2015 arasındaki Romatoid Artrit tanısı ile Tofasitinib alan 34 223 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, toplam 25 417 yan etki tespit edilmiştir. Ciddi olmayan yan etkilerden; baş ağrısı %9, diyare %8, halsizlik %6, mide bulantısı %6 oranında

görülmüş. Hastaların %2,4 ünde döküntü, %3'ünde öksürük yan etki olarak gelişmiş (133).

Hall ve arkadaşlarının Avustralya'lı hastalar üzerinde yaptığı Faz III ve Faz IV çalışmalarında Tofasitinib'in etkinlik ve yan etki profillerinin incelenmiştir. Faz III çalışma grubunda toplamda 100 hasta yer almaktaydı. Bu 100 hastanın 33'ü Tofasitinib 5 mg BID, 47'si Tofasitinib 10 mg BID, 13'ü plasebo ve 7' si Adalimumab 40 mg kullanmıştı. Faz IV çalışmasında ise 2'si Tofasitinib 5 mg BID, 97'si Tofasitinib 10 mg BID kullanmakta olan toplamda 99 hasta yer alıyordu. Tofasitinib kullanımı ile ilk üç ay içerisinde Faz III çalışmada yer alan Tofasitinib 5 mg BID kullanan 33 hastanın %6.1'inde bulantı, %6.1'inde ishal %2.9'unda genito-üriner sistem enfeksiyonu gelişmişken, Tofasitinib 10 mg BID kullanan 47 hastanın %6,4'ünde döküntü, %6.4'ünde bulantı, %2.1'inde ishal gelişmişti. Faz IV çalışmasında yer alan Tofasitinib 10 mg BID kullanan hastaların %20.2 cilt lezyonu (aktinik keratozis dahil), %19.2'sinde üriner sistem enfeksiyonu, %7.1'inde döküntü gelişmişti. Bu veriler çalışmamızdaki verilerle benzerlik göstermekteydi (152).

Çalışmamızda yer alan hastaların %3'ünde Tofasitinib kullanımına bağlı lökopeni gelişmişti. Lökopeni gelişen üç hastadan ikisinde Tofasitinib tedavisi kesilmişti. Çalışmamızdaki bir hastada (%1.5) anemi gelişmiş ve Tofasitinib tedavisi kesilmek zorunda kalınmıştı. Ayrıca bir hastada serum kreatinin kinaz yüksekliği sebebiyle Tofasitinib kesilmek zorunda kalınmıştı.

Li ve arkadaşlarının Romatoid Artrit tanısı olan ve Tofasitinib kullanan Çinli hastalar üzerinden yaptığı faz IV (ORAL Sequel) çalışmasında Tofasitinib 5 mg BID kullanan 153 hastanın %5.9'unda (9 hasta), Tofasitinib 10 mg BID kullanan 39 hastanın %5.1inde (2 hasta) lökopeni gelişmişti. Serum kreatinin kinaz yüksekliği ise Tofasitinib 5 mg BID kullanan hastaların %10.5'inde (16 hasta), Tofasitinib 10 mg BID kullanan hastaların %2.6'sında (1 hasta) gelişmişti.(157).

Hall ve arkadaşlarının yaptığı aynı araştırmada Faz IVçalışma grubunda yer alan ve Tofasitinib 10 mg BID kullanan 99 hastanın %5.1'inde anemi gelişmişti (152).

Romatoid Artrit tedavisinde kullanılan diğer immünomodülatör ilaçlar gibi Tofasitinib kullanan hastalarda da gelişen fırsatçı enfeksiyonlar hastalar için ciddi problem yaratabilmekte ve çoğu hastada ilacın kesilmesine neden olmaktadır. Ayrıca hastanın yaşı, eşlik eden kronik hastalıkları, kullandığı diğer ilaçlar da enfeksiyon riskinde rol oynamaktadır. Çalışmamızda yer alan hastalarda genito-üriner enfeksiyon dışında bir hastada (%1.5) pnömoni gelişmişti ve Tofasitinib tedavisi kesilmişti. Literatürde yer alan çalışmalarda Tofasitinib kullanımına bağlı solunum sistemi enfeksiyonu ve enfeksiyöz hastalıklar çok daha yüksek oranlarda görülmekteydi. Bunun bir sebebi çalışmalarda daha çok hasta yer alması ve hastaların daha uzun süre takip edilmesi olabilir. Örneğin Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 34 223 hastanın %2.57'sinde (879 hasta) Tofasitinib kullanımına bağlı gelişen ciddi enfeksiyonlar görülmüş. Enfeksiyon gelişen 879 hastanın 229'unda solunum sistemi enfeksiyonu, 53'ünde üriner sistem enfeksiyonu, 37'sinde divertikülit, 25'inde cilt enfeksiyonu, 31'inde sepsis gelişmiş (133).

Van der Heijde ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise RA tanısı ile Tofasitinib alan 797 hasta incelenmiş. İlk bir yıl içinde bu hastaların 69'unda (%8.6) üst solunum sistemi enfeksiyonu, 48'inde (%6) üriner sistem enfeksiyonu, 36'sında (%4.5) bronşit gelişmiş. Ayrıca bir hastada CMV sialadeniti, bir hastada CMV viremisi ve iki hastada özefagial kandida enfeksiyonu görülmüş (158). Bizim çalışmamızda ise bir hastada CMV retiniti görüldü.

Çalışmamıza dahil olan hastaların %28.8'inde (19 hasta) oral Herpes Simpleks enfeksiyonu, %13.6'sında (9 hasta) Herpes Zoster enfeksiyonu gelişmişti. Herpes Simpleks enfeksiyonu gelişen hastaların yaş ortalaması 55.4'tü ve 17'si kadın hastaydı. Ayrıca bu hastaların dokuzu Tofasitinib ile beraber Prednizolon tedavisi almaktaydı. Çalışmamızdaki hastalardan Herpes Zoster enfeksiyonu geçiren dokuz hastanın yaş ortalaması 50.1'di ve bu hastaların yedisi (%77.7) kadındı. Bu hastalardan beşi Tofasitinib ile beraber Prednizolon tedavisi almaktaydı. Ayrıca geriye kalan dört hastanın birinde diyabetes mellitus, birinde majör depresyon, birinde hipertansiyon tanısı vardı. Herpes Simpleks veya Herpes Zoster enfeksiyonu geçiren hastaların hepsinde Tofasitinib tedavisine devam edilmiş.

Herpes Zoster enfeksiyonu; Varicella Zoster Virus reaktivasyonundan kaynaklanır. İnsidansı her yıl artmakta olan Herpes Zoster enfeksiyonu için risk

faktörleri, ileri yaş (50 yaş üstü), kadın cinsiyet, otoimmun hastalıklar(RA, SLE, inflamatuar barsak hastalıkları), *İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu*, organ nakil alıcısı olmak, majör depresyon, diyabetes mellitus, hipertansiyon, malign hastalıklar, kemoterapi ilaçları ve inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılan immunmodülatör ilaçlardır(159).

Literatürde Tofasitinib kullanımına bağlı Herpes Simpleks enfeksiyonu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktaydı fakat Herpes Zoster enfeksiyonu ile ilgili birçok çalışma yer almaktadır. Bunlardan bir tanesi Winthrop ve arkadaşlarının; altı Faz II, beş FazIII ve iki Faz IV çalışmasının verileri ile yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada RA tanısı ile Tofasitinib alan toplam 4 789 hasta incelenmiş ve 239 hastada (%5) Tofasitinib ilişkili Herpes Zoster enfeksiyonu geliştiği tespit edilmiştir. Bu hastaların %10'unda (25 hasta) Tofasitinib tedavisi kesilmek zorunda kalmış(138).

Lee ve arkadaşlarının faz II, faz III, faz IV çalışmaların verileri ile yaptığı retrospektif çalışmada Tofasitinib 5 mg BID alan 790 hastanın %16,2'sinde (128 hasta); Tofasitinib 10 mg BID alan 674 hastanın %18.1'inde (122 hasta) Herpes Zoster enfeksiyonu kaydedilmiş. Bu oranlar bizim çalışmamızdaki verilere göre daha yüksekti(160)

Hall ve arkadaşlarının çalışmasında ise Tofasitinib 10 mg BID kullanan 99 hastanın %18.2'sinde herpes zoster enfeksiyonu gelişmiş(152).

Romatoid Artrit tanısı ile ks DMARD, anti-*TNF-α* tedavisi alan hastalarda da Herpes Zoster enfeksiyonunda artış görülebilmektedir fakat Tofasitinib'e kıyasla bu ilaçlarda risk daha azdır.

Strangfeld ve arkadaşlarının RA tanısı olan 5 040 hasta üzerinden yaptığı çalışmada ksDMARD ile anti-*TNF-α* tedavisi alan hastalarda herpes zoster enfeksiyonu gelişme oranlarına bakılmış. Mayıs 2001, Aralık 2016 tarihleri arasında takip edilen hastalarda; Etanercept alan 1 252 hastanın %1.7'sinde (21 hasta), İnfliksimab ve Adalimumab alan toplam 2014 hastanın %1.9'unda(39 hasta), ks DMARD alan 1774 hastanın %1.2 sinde(22 hasta) herpes zoster enfeksiyonu gelişmiş (161).

McDonald ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada Ekim 1998 ile Haziran 2005 arasında Romatoid Artrit tanısı olan ve ks DMARD veya anti-*TNF*-α tedavisi alan hastalarda Herpes Zoster enfeksiyon riski incelenmiş. Hidroksiklorokin, sulfasalazin veya altın tuzu kullanan 9 671 hastanın 208'inde (%2,1); Metotreksat, Leflunamid, Azotiyoprin, Siklofosfomid, Siklosporin veya Anakinra kullanan 12 888 hastanın 409'unda (%3.17); etanercept, infliksimab veya adalimumab kullanan 3 661 hastanın 96'sında (%2.6) Herpes Zoster enfeksiyonu gelişmiş. Herpes zoster enfeksiyonu gelişen 713 hastanın %71.8'i (512 hasta) prednizolon kullanıyormuş. Bu hastaların %74.1'inde (528hasta) hipertansiyon, %30'unda (214 hasta) diyabetes mellitus, %24,3'ünde (173 hasta) malignensi özgeçmişi varmış (162).

Herpes zoster enfeksiyon gelişimi ile glukokortikoid kullanımı arasında da anlamlı bir ilişki vardır. Çalışmamızda herpes zoster enfeksiyonu gelişen dokuz hastanın beşi beraberinde prednizolon kullanmaktaydı. Curtis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu konu üzerinde durulmuştur. Tofasitinib kullanan 8 030 hasta üzerinden yapılan çalışmada, Tofasitinib'i monoterapi olarak alan hastalarla; Tofasitinib'i MTX ve oral glukokortikoidler ile kombine olarak alan hastalarda Herpes Zoster enfeksiyonu gelişme oranlarını karşılaştırmış. Tofasitinib'i monoterapi olarak alanlarda Herpez Zoster enfekisyon insidansı 3.4/100 hasta-yılı iken Tofasitinib ve metotreksatı beraber alanlarda insidans 3.7/100 hasta-yılı imiş. Tofasitinib ve glukokortikoidi beraber alanlarda insidans 6/100 hasta-yılı iken; Tofasitinib, metotreksat ve glukokortikoidi beraber alanlarda 6.5/100 hasta yılı imiş. Çalışmanın sonucunda Tofasitinib ve glukokortikoidin kombine kullanımının; Tofasitinib monoterapisine göre herpes zoster enfeksiyon riskini iki kat arttrdığı gösterilmişken aynı etki metotreksat için gösterilememiş (163).

Çalışmaya dahil olan hastalarda Tofasitinib'e bağlı yan etkiler arasında kardiyovasküler yan etkiler önemliydi. Çalışmamızda yer alan hastaların üçünde (%4.5) kardiyovasküler yan etki gelişmişti. Bu hastalardan ikisinde akut koroner sendrom gelişmişti. Bu hastalardan biri ilacı bırakmak zorunda kalırken diğer hasta eksitus oldu. Eksitus olan hasta 77 yaşında kadın hastaydı ve 10 aydır Tofasitinib tedavisi almaktaydı. Hastanın ayrıca hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus tanıları vardı. Akut koroner sendrom gelişen diğer hasta ise 65 yaşında erkek hastaydı; 18 aydır Tofasitinib tedavisi almaktaydı ve diyabetes mellitus tanısı vardı. Çalışmaya dahil olan hastalardan birinde ise sağ kalp

yetmezliğine bağlı akciğer ödemi gelişmişti. Sağ kalp yetmezliği gelişen hasta 72 yaşında kadın olup; hastanın atriyal fibrilasyon, hipertansiyon ve diyabetes mellitus tanıları vardı. Toplamda sekiz ay Tofasitinib tedavisi alan hastada akciğer ödemi sonrası tedavi kesilmek zorunda kalınmıştı. Tofasitinib'in kardiyovasküler yan etkileri ile ilgili birçok çalışma yer almaktadır.

Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tofasitinib alan 34 223 hastanın %0,43'ünde(147 hasta) ciddi kardiyovasküler yan etki görülmüş olup bunların 29'u akut koroner sendrom, 21'i kalp yetmezliği, 17'si atriyal fibrilasyon, 4'ü perikardiyal efüzyon imiş (133).

Charles-Schoeman ve arkadaşlarının altı faz III çalışmanın verileri ile yaptığı çalışmada Tofasitinib'in kardiyovasküler güvenliği, Adalimumab ve MTX ile araştırılmıştır. Tofasitinib alan 3 800 hastanın 23'ünde (%0.6) kardiyovasküler yan etki görülmüş. Bu yan etkilerden beşi miyokard enfarktüsüymüş. Adalimumab alan 204 hastanın 3'ünde (%1.47) kardiyovasküler yan etki görülürken, MTX alan 186 hastanın hiçbirinde kardiyovasküler yan etki görülmemiş. Çalışmada kardiyovasküler yan etki insidansı Tofasitinib ve Adalimumab için benzer bulunmuş (164).

Kivitz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise RA tanısı ile Tofasitinib ve ks DMARD kombinasyonu alan 2 435 hastanın 15'inde (%0.6), Tofasitinib'i monoterapi olarak alan 1365 hastanın sekizinde (%0.59)'unda kardiyovasküler yan etki geliştiği gösterilmiş (165).

Çalışmamızda yer alan hastaların birinde pulmoner tromboemboli (PTE), birinde derin ven trombozu (DVT) gelişmişti ve çalışmamızdaki tromboembolik olay oranı %3 olarak hesaplamıştı. Cohen ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada; Tofasitinib alan 34 223 hastanın 15'inde (%0.04) PTE geliştiği gösterilmiş ve çalışmada yer alan iki hasta PTE sebebiyle hayatını kaybetmiş (133).

Desai ve arkadaşları Tofasitinib ve anti-*TNF*α tedavi alan RA tanılı hastalarda tromboembolizim riskini karşılaştırmış. Toplamda 51 160 hasta üzerinde yapılan çalışmada; anti-*TNF*α tedavi alan 48 255 hastanın 705'inde (%1.46) venöz tromboembolizim gelişirken, Tofasitinib alan 2 905 hastanın 34'ünde (%1.17) venöz tromboembolizim gelişmiş. Çalışmanın sonucunda Tofasitinib ve anti-*TNF*α ajan alanlar arasında tromboembolizim riski açısından anlamlı fark saptanmamış (166).

Çalışmamızda yer alan bir hastada Tofasitinib kullanımı sırasında endometrium adenokarsinomu gelişmişti ve Tofasitinib tedavisi kesilmek zorunda kalınmıştı. Endometrium adenokarsinomu gelişen hasta 60 yaşındaydı ve dört aydır Tofasitinib tedavisi almaktaydı. Bu sebepten dolayı Tofasitinib kullanımı ile endometrium adenokarsinomu gelişimi arasında net ilişki kurulmadı. Literatürde ise Tofasitinib kullanımı sırasında malignite gelişimi ile ilgili birçok araştırma mevcuttur. Özellikle Tofasitinib kullanımı sonrası gelişen non melanom deri kanserleri ile ilgili birçok vaka bildirilmiştir. Örneğin van der Heijde ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada Tofasitinib kullanan 797 hastanın 12'sinde non melanom deri kanseri gelişmişti. Aynı çalışmada yer alan iki hastada mide adenokarsinomu, bir hastada prostat adenokarsinomu, bir hastada akciğer skuamöz karsinom, iki hastada non-Hodgkin lenfoma gelişmişti(158).

Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Tofasitinib alan 34 233 hastada; malignensi %0,45 (154 hasta) oranında görülmüş. 16 vaka non-melanom cilt kanseri olarak kaydedilmiş. Lenfoma 13 hastada, akciğer karsinomu sekiz hastada, meme kanseri altı hastada, beyin tümör beş hastada, prostat kanseri dört hastada, kolon kanseri dört hastada, uterin kanser dört hastada görülmüş(133).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Tofasitinib tedavisi alan 1464 hastanın, altısında akciğer kanseri, beşinde meme kanseri, beşinde gastrik kanser, ikisinde lenfoma gelişmiş (160).

Çalışmamızda yer alan bir hastada (%1.5) Tofasitinib kullanımı sırasında diskoid lupus eritamatozus lezyonu çıkmıştı ve Tofasitinib tedavisi kesilmişti. Literatürde Tofasitinib ilişkili diskoid lupus eritamatozus ile ilgili bir çalışma yoktu.

Çalışmamızda yer alan bir hastada (%1.5) Tofasitinib kullanımı sırasında akciğer romatoid nodül sayısında artış olmuştu ve tedavi kesilmişti. Toplamda 36 ay Tofasitinib tedavisi alan bu hasta ayrıca hidroksiklorokin de kullanmaktaydı. Tofasitinib'in romatoid nodüllerle ilişkisi çok bilinmemekle beraber; metotreksat ve leflunamidlerin romatoid nodüllerin büyümesine katkıda bulunduğu ve hidroksiklorokinin ise bu tam tersi etki yaptığına dair çalışmalar mevcuttur (167) Bu sebepten Tofasitinib kullanan ve akiğer romatoid nodülü olan hastaları daha yakından takip etmekte fayda vardır.

Hastaların % 45.5'inde (30 hasta) Tofasitinib tedavisi kesilmek zorunda kalınmıştı. Hastaların 11'inde (%16.7) klinik yanıtsızlık sebebiyle; 8'inde (%12.1) ise hastalık aktivasyonu sebebiyle Tofasitinib tedavisi kesilmişti. Klinik yanıtsızlık ve hastalık aktivasyonu sebebiyle tedavisi kesilen toplam 19 hastanın ortalama yaşı 56.3 idi. Bu hastaların ortalama tanı yaşı 44.2 idi. Bu sebeple tedavisi kesilen 19 hastanın 18'i kadındı ve 15 hastanın ek hastalığı vardı. Ayrıca bu hastaların hepsi daha önce çeşitli ksDMARD'larla remisyona girememişti ve hastaların 10'u daha önce bir veya birden fazla ob/bbDMARD kullanmıştı. İleri yaş, geç başlangıç yaşı, kadın cinsiyet, ek hastalık ve DMARD tedavisine yanıtsızlık RA'nın kötü prognostik faktörlerindendir (155,156). Bu hastalarda sadece Tofasitinib'e karşı değil, diğer ajanlara karşı da direnç olabilmektedir. Ayrıca bu sebepten Tofasitinib tedavisi kesilen hastaların sadece beşinde hem RF hem de anti-CCP antikoru pozitifti. Yukarıda da tartıştığımız gibi RF ve anti-CCP negatif hastaların sayıca çok olması ve Tofasitinib'e yeterli cevabı verememesi; ayırıcı tanıda başka bağ doku hastalıklarını da düşünmemiz gerektiğini göstermektedir. Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %13.2'sinde ilaç etkinsizliği görülürken %4.5'inde RA aktivasyonu görülmüştü ve bu oranlar bizim çalışmamıza göre daha düşük düzeydeydi (133).

Çalışmamızda yer alan hastaların hemoglobin ve trombosit düzeylerinde Tofasitinib tedavisi sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmadı fakat 6.aydaki lökosit sayısı tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı. Literatürde Tofasitinib'in tam kan sayımı üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur fakat lökosit sayısı üzerine etkisinden ziyade daha çok nötrofil ve lenfosit değerleri üzerine etkisi gösterilmiştir. Fleischmann ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ortalama hemoglobin değerlerinde düşüş tespit edilmiş. Çalışmada 12. haftada ortalama hemoglobin değerlerinde Tofasitinib 5 mg BID alan hastalarda 0.2-4.9 g/L, Tofasitinib 10 mg BID alan grupta 3.4 - 6.1 g/L azalma tespit edilmiş. Yine bu çalışmada ortalama nötrofil sayılarında Tofasitinib dozuna bağımlı azalma tespit edilmiş (153).

Schulze-Koops ve arkadaşlarının 6 merkezde toplam 4271 hasta ile yaptığı Faz 3 çalışmasında; Tofasitinib günde iki defa 5mg ve 10 mg alan hastalarla plasebo, Adalimumab ve MTX alan hastalar karşılaştırılmış. Bu hastalarda nötrofil sayılarındaki ortalama düşüş; Tofasitinib 5 mg BID kullanan grupta $1.09 \times 10^3/mm^3$,

Tofasitinib 10 mg BID kullanan grupta 1.49 × 10^3/mm^3, Adalimumab alan grupta 1.23 × 10^3/mm^3, MTX alan grupta 1.22 × 10^3/mm^3 , plasebo alan grupta ise 0.35 ×10^3/mm^3 imiş. Hiçbir tedavi grubunda hatayı tehdit eden, mutlak nötrofil sayısının 0.5 ×10^3/mm^3 ' ün altına indiği vaka bildirilmemiş. Tofasitinib 5 mg ve 10 mg BID alan hasta gruplarında lenfosit sayılarında ortalama düşüş sırasıyla 0.24 × 10^3/mm^3 ve 0.36 × 10^3/mm^3 olarak tespit edilmiş. Tedavinin 24. ayı sonunda Tofasitinib 5mg ve 10 mg alan gruplarda sırasıyla hemoglobin değerlerinde ortalama 0.47 g/dl ve 0.28 g/dl artış tespit edilmiş. Tofasitinib alan gruplarda hemoglobin düzeyinde 3 g/dl'den fazla düşüş veya hemoglobin düzeyinin 7 g/dl'nin altına inmesi %1'den daha az hastada görülmüşken MTX alan hastalarda bu oran %1.1'miş (168).

Çalışmamızda yer alan hastaların kan lipid değerlerinde Tofasitinib sonrası anlamlı değişiklik olmadı fakat yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlar bizim sonuçlarımızdan farklıydı. Lee ve arkadaşlarının 1464 hasta üzerinden yaptığı aynı çalışmada Tofasitinib tedavisi öncesi ve tedavi sonrası üçüncü ay lipid profilleri karılaştırılmış ve başlangıç seviyelerine göre LDL düzeyinde %16.6, HDL düzeyinde %19.9, total kolesterol düzeyinde %16.7'lik artış meydana gelmiş (160).

Fleischmann ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada ise günde iki defa 5 mg Tofasitinib alan hastalarda 12 hafta sonunda LDL düzeyinde %13.8–18, HDL düzeyinde %12.5–32.7 düzeyinde, total kolesterol düzeyinde %12.9–21.4 oranında artış görülmüşken; günde iki defa 10 mg Tofasitinib alan grupta 6. hafta sonunda LDL düzeyinde %17.4–24.2, HDL düzeyinde %3.5–38.0, total kolesterol düzeyinde %12.2–28.2 oranında artış görülmüş (153).

Kume ve arkadaşlarının 58 hasta üzerinden yaptığı prospektif çalışmada Tofasitinib'in serum kolesterol düzeyi ve ateroskleroz üzerine etkisini araştırılmış. Hastaların serum kolesterol düzeylerinde Tofasitinib tedavisi sonrası anlamlı artış olmuş. Ayrıca hastaların Tofasitinib tedavisi öncesi ve 54 haftalık Tofasitinib tedavi sonrası ana karotis arter intima-media kalınlığı ölçülmüş ve karşılaştırılmış. Hastaların ana karotis arter intima-media kalınlığı ölçümlerinde anlamlı fark bulunmamış (169).

Çalışmamızda yer alan hastaların karaciğer transaminaz düzeylerinde Tofasitinib sonrası anlamlı değişlik saptanmadı fakat hastalarımızın sadece birinde (%1.5) Tofasitinib'e bağlı karaciğer transaminazlarının yüksekliği görüldü. Oysaki

Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tofasitinib 5 mg BID kullanan hastaların %11.1'inde (17 hasta), Tofasitinib 10 mg BID kullanan hastaların %5.1inde (2 hasta) ALT düzeylerinde artış olurken; Tofasitinib 5 mg BID kullanan hastaların %10.5'inde (16 hasta), Tofasitinib 10 mg BID kullanan hastaların %5.1i'nde (2 hasta) AST düzeylerinde artış olmuştu (157).

Yine Fleischmann ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada Tofasitinib 5 mg BID alan hastaların % 12'sinde ALT ve % 12'sinde AST düzeylerinde artış görülmüşken; günde iki Tofasitinib 10 mg BID alan hastaların % 17'sinde ALT ve % 16'sında AST düzeylerinde artış görülmüş (153).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada ise Tofasitinib tedavisi alan 1464 hastanın 34'ünde ALT'de üç kattan fazla artış görülürken; 11'inde AST'de üç kattan fazla artış görülmüş (160).

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda; Tofasitinib'in, ksDMARD'lara dirençli; ob/bbDMARD naiv veya daha önce ob/bbDMARD alan hastalarda tedavideki etkinliği gösterilmiştir. Çalışmamızda yer alan hastalarda, RA hastalık aktivasyonunu belirlemede sabah tutukluluğu süresi, DAS28-ESH ve VAS(hasta) skorları kullanılmıştır. Tofasitinib'in kullanımı sonrası hastaların aktivasyon indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Çalışmamızda baktığımız laboratuvar parametlerinden biri olan tam kan sayımından hemoglobin ve trombosit değerlerinde, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Altıncı ay lökosit değerlerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptanmıştır. Bu azalma; Tofasitinib kullanımına bağlı enflamasyondaki azalmanın bir göstergesi olabilir. Çalışmamızdaki diğer laboratuvar değerlerinden biri olan karaciğer transaminaz (AST-ALT) ve kan lipit düzeylerinde de değişiklik olmaması Tofasitinib'in güvenilirliğini arttırmıştır.

Tofasitinib'e bağlı gelişen yan etkiler incelendiğinde özellikle enfeksiyonlar, kardiyovasküler ve tromboz ilişkili hastalıklar ön plandaydı. Bu sebepten dolayı Tofasitinib tedavisi başlamadan önce hastaların ko-morbiditeleri, tromboza yatkınlıkları, kardiyak patolojileri ve kullandıkları ilaçlar dikkatlice incelenmelidir.

Çalışmamızda yer alan hastalarda Tofasitinib'e bağlı Herpes Simpleks ve Herpes Zoster enfeksiyonu yüksek oranda görülmüştür. Tofasitinib ile beraber kullanılan ilaçların ve ek hastalıkların da bu enfeksiyonların gelişiminde önemli rolü olabilmektedir. Bu sebepten dolayı hastalardan daha detaylı anemnezler alınmalı, hastalara özellikle kullandığı ilaçlar, ek hastalıklar ve daha önce herpes enfeksiyonu geçirip geçirmediği sorulmalıdır. Risk altında olan hastalar daha yakın takip edilip, profilaksi açısından değerlendirilmelidir. Özellikle Tofasitinib kullanımına bağlı gelişen Herpes Simpleks Enfeksiyonu açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yer alan hastalarda Tofasitinib tedavisinin kesilmesinin en büyük nedeni klinik yanıtsızlık ve hastalık aktivasyonuydu. Bu hastaların çoğu daha önce de ksDMARD ve ob/bbDMARD'larla remisyona girememiş hastalardı. Bu hastalarda hastalık aktivasyonunu kontrol etmek güç olabilmektedir.

Romatoid Artrit kronik bir hastalıktır ve hastaların çoğu ömür boyu tedavi almak zorundadır. Özellikle ksDMARD'lara dirençli olup ob/bbDMARD kullanması gereken hastalar birçok problem yaşayabilmektedir. Bu ilaçların oral formunun olmayıp parenteral kullanılmak zorunda olması hastaların tedaviye uyumunu azaltabilmektedir. Ayrıca bu ajanlara bağlı sık yan etki gelişmesi ve zamanla etkinliklerinin azalabilmesi de dezavantajdır. Tofasitinib'in oral formu olmasından dolayı diğer ajanlara göre hasta uyumu daha yüksek olabilir.

Çalışmamızda Tofasitinib'in Romatoid Artrit'te etkinliğini, güvenilirliği ve laboratuvar değerleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif, hasta sayısının az, takip süresinin kısa olmasıdır. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002,16(5):707-22.

2.Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*, 2014, 42(5)231-36.

3. Gwinnutt JM, Symmons DPM, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Lunt M, Verstappen SMM. Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheumatol*. 2017, 69(8):1566-75.

4.Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatology* 2009; 27(Suppl. 55): 56-61.

5. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:513.

6. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum*. 2009;15. 61(10):1441-6.

7. Crowson CS. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. *Uptodate,* April 2019

8. Athanasou NA, Quinn J. Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells: phenotypic relation to other marrow derived cells. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:311.

9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP,

Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.

10. Rindfleisch JA ve Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005;15;72(6):1037-47

11. Arnett, F. The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum,* 1988. 31: p.315-324.

12. J.A. Hodge , T.T. Kawabata , S. Krishnaswami, J.D. Clark, J.-B. Telliez, M.E. Dowty, S. Menon, M. Lamba, S. Zwillich. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 318-328.

13. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA; ORAL Scan Investigators.Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 559-70.

14. PFIZER INC.: Xeljanz prescribing information. Available at http://labeling.pfizer.com/ ShowLabeling.aspx?id=959. Last updated May 2014. Accessed 22 July 2014.

15. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018 27;6:15,

16. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 130-69

17. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):415-20.

18.Yenal O, Lav I, Bilecen L. Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. *Z Rheumaforsch*. 1968; 27: 215-23

19. Madenci E, Guler M, Tosun M, Cakirbay H. Prevalence of rheumatoid arthritis in a sample of the Turkish population. *Pain Clinic* 2002;14:325-30

20. S. Akar , M. Birlik, O. Gurler, I. Sari, F. Onen, M. Manisali, K. Tirpan, T. Demir, M. Meral, N. Akkoc. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 416-20.

21. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arikan V, Dündar U, Oksüz MC, Sünbüloğlu G, Yildirim C, Tekeoğlu I, Yücel G. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol.* 2005 Jun;24(3):212-4.

22. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekbom A, Eklund A, Höglund CO, Askling J. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1217-22

23. Deane KD, Holers VM. The Natural History of Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. 2019;41(7):1256-1269.

24.Borba V, Shoenfeld Y. Prolactin, autoimmunity, and motherhood: when should women avoid breastfeeding? *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1263-70.

25. Islander U, Jochems C, Lagerquist MK, Forsblad-d'Elia H, Carlsten H Estrogens in rheumatoid arthritis; the immune system and bone. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 15;335(1):14-29.

26.Brentano F, Kyburz D, Schorr O, Gay R, Gay S. The role of Toll-like receptor signalling in the pathogenesis of arthritis. *Cell Immunol*. 2005;233(2):90.

27. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak PP, Gay RE, Gay S, Kyburz D. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from

patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3684.

28. Schrijver IA, Melief MJ, Tak PP, Hazenberg MP, Laman JD. Antigen-presenting cells containing bacterial peptidoglycan in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients coexpress costimulatory molecules and cytokines. *Arthritis Rheum*. 2000;43(10):2160.

29.Rosengren S, Hoffman HM, Bugbee W, Boyle DL. Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):708.

30. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:279.

31. Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, Costenbader KH. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):54-60.

32. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, Rönnelid J, Harris HE, Ulfgren AK, Rantapää-Dahlqvist S, Eklund A, Padyukov L, Alfredsson L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54:38.

33. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA study group. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:835–841.

34.MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1): 30-37**.**

35. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32:903.

36. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum* 2009; 60:661-8.

37. John V. Major histocompatibility complex (MHC) structure and function. https://www.uptodate.com/Feb 2019.

38. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The major histocompatibility complex and its functions. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. *Garland Science*. 2001, 5th edition

39. McMichael AJ, Sasazuki T, McDevitt HO, Payne RO. Increased frequency of HLA-Cw3 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20:1037.

40. Joseph Holoshitz.The Rheumatoid Arthritis HLA-DRB1 Shared Epitope. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22(3): 293–298.

41. Zanelli, E, Breedveld, FC, de Vries, RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: facts and interpretations. *Hum Immunol* 2000; 61: 1254– 61.

42. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):5-20

43.Gregersen PK, Silver, J, Winchester, RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205– 13.

44. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoerke JM, Conn MT, Chang

M, Chang SY, Saiki RK, Catanese JJ, Leong DU, Garcia VE, McAllister LB, Jeffery DA, Lee AT, Batliwalla F, Remmers E, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Amos CI, Sninsky JJ, Gregersen PK.. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75:330.

45. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, de Bakker PI, Le JM, Lee HS, Batliwalla F, Li W, Masters SL, Booty MG, Carulli JP, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, Chen WV, Amos CI, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Gregersen PK. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007; 357:977.

46. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, Liew A, Khalili H, Chandrasekaran A, Davies LR, Li W, Tan AK, Bonnard C, Ong RT, Thalamuthu A, Pettersson S, Liu C, Tian C, Chen WV, Carulli JP, Beckman EM, Altshuler D, Alfredsson L, Criswell LA, Amos CI, Seldin MF, Kastner DL, Klareskog L, Gregersen PK. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study. *N Engl J Med*. 2007 Sep 20;357(12):1199-209.

47. Thomson W, Barton A, Ke X, Eyre S, Hinks A, Bowes J, Donn R, Symmons D, Hider S, Bruce IN; Wellcome Trust Case Control Consortium, Wilson AG, Marinou I, Morgan A, Emery P; YEAR Consortium, Carter A, Steer S, Hocking L, Reid DM, Wordsworth P, Harrison P, Strachan D, Worthington J. Rheumatoid arthritis association at 6q23. *Nat Genet*. 2007 Dec;39(12):1431-3.

48. Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A, van Mansum MA, Dieteren C, de Rooij DJ, Barrera P, Zendman AJ, van Venrooij WJ. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:373.

49. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R, Méchin MC, Vincent C, Nachat R, Yamada M, Takahara H, Simon M, Guerrin M, Serre G. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3541.

50. Shen N, Ruan Y, Lu Y, Jiang X, Sun H, Gao G, Nong L, Ren K. Three single nucleotide polymorphisms of TNFAIP3 gene increase the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget.* 2017 Mar 28;8(13):20784-93.

51. Panayi GS. Even though T-cell directed trials have been of limited success, is there reason for optimism? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(2):58-9.

52.Falconer J, Murphy AN, Young SP, Clark AR, Tiziani S, Guma M, Buckley CD. Review: Synovial Cell Metabolism and Chronic Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Jul;70(7):984-999.

53. Jung SM, Kim KW, Yang CW, Park SH, Ju JH. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2014;2014:263625.

54. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. The Synovium in Rheumatoid Arthritis. *Open Rheumatol J*. 2011; 5: 107–114.

55.Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2004, 18(1):31-45.

56. Goldring SR. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? *J Rheumatol* 2002, 29 Suppl 65:44-8

57.Lohmander LS, Hoerrner LA, Lark MW. Metalloproteinases, tissue inhibitors and proteoglycan fragments in knee synovial fluid in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1993, 36:181-89

58.Schett G. Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity, 2008* Apr;41(3):224-9.

59. Shim JH, Stavre Z, Gravallese EM Bone Loss in Rheumatoid Arthritis: Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):533-46.

60. Abhilash J, Fionula B, Jagdeep N. Treatment of rheumatoid tenosynovitis with cytokine inhibitors. *Lancet* 2002, 360: 1565-66

61. Wada M, Imura S, Baba H, Shimada S. Knee laxity in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996, 35:560-63

62 Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cells and tissues of the immune system. *Cellular and Molecular Immunology*. 7th ed. Elsevier Saunders; 2012. P.20-6

63. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self tolerans and negative control of immune responses. *Ann Rev Immunol* 2004;22:531-62

64. Choy EH. Selective modulation of T-cell manipulation of the immune system. *Cellular and Molecular Immunology*. 7th ed. Elsevier Saunders; 2012. P.20-6

65. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376:1094–108

66. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF alpha--a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1992; 31:293

67.Matsuno H, Yudoh K, Katayama R, Nakazawa F, Uzuki M, Sawai T, Yonezawa T, Saeki Y, Panayi GS, Pitzalis C, Kimura T. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(3):329-37.

68. Dayer JM, Oliviero F, Punzi LA. Brief History of IL-1 and IL-1R in Rheumatology. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 293

69. Dayer JM, E Chroy, Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology* 49 (2010) 15-24.

70. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*. 2006;80:227–36

71. Kim WU, Min SY, Cho ML, Youn J, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY. The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA) *Clin Exp Immunol*. 2000;119(1): 175–181.

72. Rückert R, Brandt K, Ernst M, Marienfeld K, Csernok E, Metzler C, Budagian V, Bulanova E, Paus R, Bulfone-Paus SB Interleukin-15 stimulates macrophages to activate CD4+ T cells: a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Immunology*. 2009 Jan; 126(1): 63–73.

73. Blaschke S, Schulz H, Schwarz G, Blaschke V, Müller GA, Reuss-Borst M. Interleukin 16 expression in relation to disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 200;28(1):12-21.

74. Lubberts E, Koenders M.I, van den Berg W.B. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res. Ther*. 2005;7: 29-37.

75. Takeda K. Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity*. 1998;8:383–390.

76. Seung Hoon Lee, Ji ye Kwon, Se-Young Kim, KyoungAh Jung, Mi-La Cho. Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis. *Sci Rep.* 2017;31;7(1):10133.

77. Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(7):533–544.

78. Dong C, Fu T, Ji J, Li Z, Gu Z.The role of interleukin-4 in rheumatic diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Aug;45(8):747-754

79. Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1108–11

80. Steven J, Van Dyken, Richard M, Locksley. Interleukin-4 and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu. Rev. Immunol*. 2013; 31: 317-343

81. Kragstrup TW, Andersen T, Heftdal LD, Hvid M, Gerwien J, Sivakumar P, Peter C. Senolt TL, Deleuran B.The IL-20 Cytokine Family in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2018; 9: 2226.

82.Moura RA1, Cascão R, Perpétuo I, Canhão H, Vieira-Sousa E, Mourão AF, Rodrigues AM, Polido-Pereira J, Queiroz MV, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, Graca L, Fonseca JE. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology (Oxford) 2011*; 50:278.

83.Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther. 2003*; 5(Suppl 4): S1–S6.

84.Dennis A, Carsonvan Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med*. 2002; 60(10): 383-8

85. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ.The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000 43(1): 155-63

86.Aletaha D, Machold KP, Nell VP, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists. Results of a survey. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1133.

87.Pflugbeil S, Machold K. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7(4):R796-806.

88. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, Bananis E.How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1132-7

89. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Preliminary Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):573-586.

90.Massy-Westropp N1, Ahern M, Krishnan J.A visual analogue scale for assessment of the impact of rheumatoid arthritis in the hand: validity and repeatability. *J Hand Ther.* 2005 Jan-Mar;18(1):30-3.

91. Albrecht K, Zink A.Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 68.

92. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977.

93.Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis 1958 Revısıon by a Commıttee of the Amerıcan Rheumatısm Assocıatıon.*Ann Rheum. Dis*. (1959), 18, 49

94. Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:238-41.

95. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, Kaymakoğlu S, Kuş Y, İnanç M, Keser G, Kiraz S. Viral hepatitis screening guideline before biological drug use in rheumatic patients. *Eur J Rheumatol*. 2016; 3(1): 25–28.

96. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2229-37.

97. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26

98.Çefle A, Keser G, Terzioğlu E, Ertenli İ, İnanç N, Coflan F, Yılmaz N, Şahin A, Can M, Hamuryudan V. Türkiye Romatoloji Derneği romatoid artrit ulusal tedavi önerileri. *Ulus Romatol Derg* 2018;10(2):81–4

99. Katz WA, Rothenberg R. Section 4: Treating the patient in pain. J *Clin Rheumatol* 2005;11 (2 Suppl):S16-27, discussion S27-28

100. Caporali R, Scire CA, Todoerti M, Montecucco C. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the biologic era. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(4 Suppl 78): S9-13

101. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Byun Robinson A, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T.2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1095-1110.

102.Pincus T, Gibson KA, Castrejón I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* 2013;71(Suppl1):S9-19.

103. Stouten V, Westhovens R, Pazmino S, De Cock D, Van der Elst K, Joly J, Verschueren P; CareRA study group. Effectiveness of different combinations of DMARDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: two-year results of CareRA.*Rheumatology (Oxford).* 2019 June.

104.Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1370-82.

105. Meier FM, Frerix M, Hermann W ve Müller-Ladner U. Current immunoterapy in rheumatoid arthritis. *Immunoterapy*. 2013;5(9):955-74

106. Schultz M, Keeling SO, Katz SJ, Maksymowych WP, Eurich DT, Hall JJ. Clinical effectiveness and safety of leflunomide in inflammatory arthritis: a report from the RAPPORT database with supporting patient survey.*Clin Rheumatol.* 2017 Jul;36(7):1471-1478

107. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2005;65(13):1825-49.

108. Haładyj E, Sikora M, Felis-Giemza A, Olesińska1M. Antimalarials – are they effective and safe in rheumatic diseases? *Reumatologia*. 2018; 56(3): 164–173.

109. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(3):308-15.

110. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;22;388(10055):2023-2038.

111. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concominant therapy study group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343(22):1594-602.

112.Van der Heijde DM, Landewe RB, Lipsky PE, Maini RN. Radiological progression rate at baseline predicts treatment differences: results from the ATTRACT trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:s80.

113. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1):26-37.

114. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, Vafa O, Gunn G, Tam S, Sague S, Wang D, Brigham-Burke M, Dalmonte P, Emmell E, Pikounis B, Bugelski PJ, Zhou H, Scallon BJ, Giles-Komar J. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α. MAbs 2010;2(4):428-39.

115. Deeks ED. Certolizumab pegol: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013;73(1): 75-97

116. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) ve Türk Toraks Derneği (TTD) ortak çalışmalar sonrasında anti-TNF uygulanacak hastalarda latent TB infeksiyonun değerlendirilmesi ve hastaların izlenmesine yönelik uzlaşı raporu 2005.

117. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebocontrolled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11): 1516-23.

118. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study

Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1629-35.

119. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(5 Suppl 46): S46-56.

120. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, GomezReino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(5):871-82.

121. Schindler C, Plumlee C. Inteferons pen the JAK–STAT pathway. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2008; 19: 311-318.

122. B Armağan, Aİ Ertenli Oral Tirozin Kinaz İnhibitörleri: Tofasitinib. *Turkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics*. 2015;8(3):68-72.

123. O'Sullıvan LA, Lıongue C, Lewıs RS, Stephenson SEM, WARD AC: Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol 2007*; 44: 2497-506.

124. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009; 228: 273-287.

125.Calo V, Migliavacca M, Bazan V, Macaluso M, Buscemi M, Gebbia N, Russo A.STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2003;197:157-68.

126. Bittorf T, Seiler J, Lüdtke B. Activation of STAT5 during EPO directed suppression of apoptosis. *Cellular Signalling* 2000; 12: 23-30.

127. Greenhalgh CJ, Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling and regulation of growth hormone action. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:200-6.

128. Russell RB, Breed J, Barton GJ. "Conservation analysis and structure prediction of the SH2 family of phosphotyrosine binding domains". *FEBS Lett.* 1992; 304 (1): 15–20.

129. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int* 2016;36:685–95.

130. Peter C Taylor. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb; 58(Suppl 1): i17–i26

131. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, Warner JD, Tanaka M, Steward-Tharp SM, Gadina M, Thomas CJ, Minnerly JC, Storer CE, LaBranche TP, Radi ZA, Dowty ME, Head RD, Meyer DM, Kishore N, O'Shea JJ. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186:4234-43

132. LaBranche TP, Jesson MI, Radi ZA, Storer CE, Guzova JA, Bonar SL, Thompson JM, Happa FA, Stewart ZS, Zhan Y, Bollinger CS, Bansal PN, Wellen JW, Wilkie DP, Bailey SA, Symanowicz PT, Hegen M, Head RD, Kishore N, Mbalaviele G, Meyer DM. JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through decreased RANKL production. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3531-42.

133. S Cohen, JR. Curtis , R DeMasi . Y Chen, H Fan, A Soonasra, R Fleischmann. Worldwide, 3-Year, Post-Marketing Surveillance Experience with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* (2018) 5:283–291.

134.Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2014;36(7): 1074-86.

135. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, Forejtova S, Zwillich SH, Gruben D, Koncz T, Wallenstein GV, Krishnaswami S, Bradley JD, Wilkinson B; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6):508-19.

136. Dowty ME, Lin J, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A, Chan GL, Krishnaswami S, Prakash C.The pharmacokinetics, metabolism, and clearance

mechanisms of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in humans. Drug Metab Dispos 2014; 42: 759-73.

137.Lundquist LM, Cole SW, Sikes ML. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. World J Orthop 2014; 5(4):504-11.

138.Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, Kawabata T, Riese R. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(10):2675-2684.

139.Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, Gruben D, Wallenstein GV, Zwillich SH, Kanik KS; ORAL Solo Investigators.Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367(6):495-507.

140. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, Soma K, Wang L, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2015.2014-205847.

141. Roberts JL, Lengi A, Brown SM, Chen M, Zhou YJ, O'Shea JJ, Buckley RH.Janus kinase 3 (JAK3) deficiency: clinical, immunologic, and molecular analyses of 10 patients and outcomes of stem cell transplantation. *Blood 2004*; 103: 2009-18.

142. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B, Hodge J, Fan H, Wang T Evaluation of influenza and pneumococcal vaccine responses in rheumatoid arthritis patients using tofacitinib. *Arthritis Rheum* 2012; 64: S550.

143. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishii K, Yoshimatsu H, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon-gamma and interleukin-17 production by human CD4+ T cells. Arthritis Rheum 2012; 64: 1790-8.

144.Rosengren S, Corr M, Fırestein GS, Boyle DL: The JAK inhibitor CP690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 440-7

145. Migita K, Koga T, Komori A, Torigoshi T, Maeda Y, Izumi Y, Sato J, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Kawakami A, Nakamura M, Motokawa S, Ishibashi H. Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol* 2011; 38: 2309-17.

146. Jansen DTSL, Emery P, Smolen JS, Westhovens R,5, Le Bars M, Connolly SE, Ye J, Toes REM, Huizinga TWJ.Conversion to seronegative status after abatacept treatment in patients with early and poor prognostic rheumatoid arthritis is associated with better radiographic outcomes and sustained remission: post hoc analysis of the AGREE study. *RMD Open*. 201830;4(1):e000564.

147. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, Volpe A, Bambara LM. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int.* 2005 Nov;26(1):58-62.

148.Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R.Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018 Aug 13;4(2):e000656.

149. Nishimura S, Nishiya K, Hisakawa N, Chikazawa H, Ookubo S, Nakatani K, Hashimoto K. Positivity for antinuclear antibody in patients with advanced rheumatoid arthritis. *Acta Med Okayama.* 1996 Oct;50(5):261-5.

150. Irving Kushner I.Acute phase reactants. Uptodate 2019

151. García-De LaTorre I, García-Valladares I. Antinuclear antibody (ANA) testing in patients treated with biological DMARDs: is it useful? Curr Rheumatol Rep. 2015 Apr;17(4):23.

152. S Hall, P Nash, M Rischmueller, D Bossingham, P Bird, N Cook, D Witcombe , K Soma, K Kwok, K Thirunavukkaras. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor: Pooled Efficacy and Safety Analyses in an Australian Rheumatoid Arthritis Population. *Rheumatol Ther* (2018) 5:383–401).

153. R Fleischmann, J Kremer, Y Tanaka, D Gruben, K Kanik, T Koncz, S Krishnaswami, G Wallenstein, B Wilkinson, SH. Zwillich, and E Keystone.Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017; 19: 1216–1225.

154. Joel Kremer; Zhan-Guo Li, PhD; Stephen Hall;Roy Fleischmann Mark Genovese, Emilio Martin-Mola, , PhD; John D. Isaacs,; David Gruben, Gene Wallenstein,Sriram Krishnaswami, PhD; Samuel H. Zwillich,Tamas Koncz, Richard Riese, and John Bradley,. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Annals of internal medicine* 159(4):253-61

155. Nienke Lesuis,Ragnar Befrits,Filippa Nyberg, and Ronald F van Vollenhoven. Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med*. 2012; 10: 82.

156.Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I. BARFOT study group. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:230–3

157. Zhan-Guo Li, Yi Liu, Hu-Ji Xu, Zhi-Wei Chen, Chun-De Bao, Jie-Ruo Gu, Dong-Bao Zhao, Yuan An,Lie-Ju Hwang, Lisy Wang, Joel Kremer, and Qi-Zhe Wu. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Chin Med J (Engl).* 2018 Nov 20; 131(22): 2683–2692.

158. van der Heijde, V Strand, , Yoshiya Tanaka, , E Keystone, J Kremer, Cristiano A, F. Zerbini, MH. Cardiel, , S Cohen, , P Nash, , Yeong-Wook Song, D Tegzová, D Gruben, G Wallenstein, , CA. Connell, R Fleischmann, MD, and the ORAL Scan Investigators. Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four–Month, Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun; 71(6): 878–891.

159. Opstelten W, Van Essen GA, Schellevis F, et al. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study. *Ann Epidemiol* 2006; 16:692.

160. EB Lee, H Yamanaka, Y Liu, WC Tsai, C Chen, K Kwok, HJ Yoo, Lyndon J. Llamado, L Wang, Y Luo, N Sugiyama, and Y Tanaka. Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in patients from the Asia-Pacific region: Post-hoc analyses of pooled clinical study data.*Int J Rheum Dis.* 2019 Jun; 22(6): 1094–1106.

161. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A.Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009 Feb 18;301(7):737-44.

162. JR. McDonald, AL. Zeringue, L Caplan, P Ranganathan, H Xian, TE. Burroughs, VJ Fraser, F Cunningham, SA. Eisen. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis.* 2009 May 15; 48(10): 1364–1371.

163. Curtis JR, Xie F, Yang S, Bernatsky S, Chen L, Yun H, Winthrop K.Risk for Herpes Zoster in Tofacitinib-Treated Rheumatoid Arthritis Patients With and Without Concomitant Methotrexate and Glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Oct 8. doi: 10.1002

164. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, Geier J, Kwok K, Riese R. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Dec;46(3):261-271.

165. Kivitz AJ, Cohen S, Keystone E, van Vollenhoven RF, Haraoui B, Kaine J, Fan H, Connell CA, Bananis E, Takiya L, Fleischmann R. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Dec;48(3):406-415

166. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus

Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun;71(6):892-900

167. Combe B, Guttierrez M, Anaya JM, Sany J. Possible efficacy of hydroxychloroquine on accelerated nodulosis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993 Apr;20(4):755-6

168. H Schulze-Koops, V Strand, C Nduaka, R DeMasi, G Wallenstein,K Kwok, L Wang Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. Rheumatology (Oxford). 2017 Jan;56(1):46-57.

169. K Kume, K Amano,SYamada, T Kanazawa, H Ohta, K Hatta, K Amano, N Kuwaba. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int.* 2017 Dec;37(12):2079-2085.