

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TÜMÖR NEKROZ ALFA İNHİBİTÖRÜ
TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA GÖRÜLEN
NÖROLOJİK YAN ETKİLER, TEDAVİSİ VE
HASTALIK PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ**

DR. SEMA UMUT

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TÜMÖR NEKROZ ALFA İNHİBİTÖRÜ
TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA GÖRÜLEN
NÖROLOJİK YAN ETKİLER, TEDAVİSİ VE
HASTALIK PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİ**

DR. SEMA UMUT

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İSMAİL SARI

İZMİR-2021

ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ekim 2017 tarihinde başlayan asistanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN başta olmak üzere tüm hocalarıma tez danışmanlığının yanı sıra asistanlığım boyunca benden desteğini esirgemeyen engin bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda ışık tutan tez danışmanım sevgili Prof. Dr. İsmail SARI'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Benden desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Romatoloji Bilim Dalı'ndan Dr. Tuba YÜCE İNEL'e ve teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Sevgili ailem, arkadaşlarım ve bugünlere gelmemde çok büyük katkısı olan ilkokul dönemlerimden itibaren bana yol gösteren, destek veren ve her koşulda yanımda olan ablam Elif Umut Bilgin'e, varlığıyla bize çok büyük umut ve mutluluk kaynağı olan çok sevdiğim yeğenim Defne Bilgin'e sonsuz teşekkürlerimle.

Dr.Sema UMUT

Kasım 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar VE ŞEKİLLER	iii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 TNF- α İnhibitörlerinin Klinik Kullanımı ve Etki Mekanizması	3
2.2 TNF- α İnhibitörü İlaçların Moleküler Yapıları	4
2.3. TNF- α İnhibitörü İlaçların Özellikleri	5
2.4 TNF- α İnhibitörlerinin Yan Etkileri	7
2.4.1. İnfüzyon/Enjeksiyon Reaksiyonları-Hipersensitivite	7
2.4.2. Enfeksiyonlar	8
2.4.3. Konjestif Kalp Yetmezliğinde Kötüleşme	8
2.4.4. Hematolojik Hastalıklar	8
2.4.5. Otoimmün Hastalılar	8
2.4.5.1. İlaça Bağlı Lupus	9
2.4.5.2. Vaskülit	10
2.4.5.3. Antifosfolipid Antikor Sendromu	11
2.4.5.4. Sarkoidoz	11
2.4.5.5. İnterstisyel Akciğer Hastalığı	11
2.4.5.6. Otoimmün Hepatit	12
2.4.6. Nörolojik Hastalıklar	12
2.5. TNF-a'nın Demiyelizasyona Etkisi	12
2.5.1. Anti-TNF- α Tedavisinin SSS Demiyelizasyonuna Etkisi Hakkındaki Teoriler	14

2.6. SSS Demiyelinizasyonunda Tedavi	15
2.7 Altta Yatan Romatizmal Hastalığın Seyri	15
2.8.TNF- α Dışı Diğer Biyolojik Ajanlar	15
2.8.1.Rituksimab.....	16
2.8.2.Anakinra	16
2.8.3.Tosilizumab	17
2.8.4.Ustekinumab	17
2.8.5.Sekukinumab	17
2.8.6.Abatacept.....	18
2.8.7.Tofasitinib.....	18
2.8.8.Barisitinib	18
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1 Çalışma Tasarımı	19
3.2 İstatiksel Analiz.....	19
4.BULGULAR	20
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	31
6. KAYNAKLAR.....	41

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Şekil 1. Hastalık Modifiye Edici İlaçların Sınıflandırılması

Şekil 2 : TNF- α 'nın TNFR aracılı farklı biyolojik etkileri

Şekil 3 : TNF- α antagonistlerinin moleküler yapısı

Tablo 1: Anti-TNF- α İlaçların Yapı ve Özellikleri

Tablo 2.: Romatolojik hastalıklarda kullanılan diğer biyolojik ajanlar

Tablo 3: Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4: Nörolojik yan etki görölen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 5 : Nörolojik yan etki görölen hastaların klinik özellikleri

Tablo 6 : Biyolojik ajan devam durumu ve nörolojik-romatolojik semptomlarla ilişkisi

Tablo 7 : Biyolojik tedavi altında yan etki gelişen hastaların güncel romatolojik tedavisi

Tablo 8 : Literatür verileri özeti

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACA	: Antikardiyolipin Antikor
ADA	: Adalimumab
ADCC	: Antikor aracılı hücresel sitotoksosite
AFA	: Antifosfolipid Antikor
AFS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti- Nötrofil Sitoplazmik Antikor
AS	: Ankilozan spondilit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CH	: Crohn Hastalığı
CIDP	: Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati
CNS	: Santral sinir sistemi
CRP	: C Reaktif Protein
CsA	: Siklosporin
CXCR 4	: CXC kemokin reseptör 4
CZP	: Sertolizumab
DEÜTF	: Dokuz Eylül Üniversitesi tıp Fakültesi
DMARD	: Disease Modifying anti-rheumatic Drugs (Hastalık Modifiye Edici Ajanlar)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EAE	: Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit
EMG	: Elektromiyografi
ENA	: Ekstrakte edilebilir Nükleer Antijenler
ETA	: Etanersept
FDA	: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
GBS	: Guillain Barre Sendromu
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GOL	: Golimumab
HCQ	: Hidroksiklorokin
ICD	: Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması
IFN	: İnterferon

IFX	: İnfliksimab
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökın
IVIG	: IV immünglobulin
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İBL	: İlacı Bağılı Lupus
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
kDa	: Kilodalton
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LBS	: Lupus Benzeri Sendrom
LDH	: Lomber disk hernisi
LEF	: Leflunomid
LT	: Lenfotoksin
MDE	: Monofazik demyelizan olay
MMP 3	: Matriks metalloproteinaz 3
MP	: Metilprednizolon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
Mtx	: Metotreksat
NK	: Naturak Killer
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflatuar ilaç
ON	: Optik Nörit
PEG	: Polietilen glikol
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
PNS	: Periferik sinir sistemi
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
PsA	: Psöriatik artrit
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RA	: Romatoid Artrit
RRMS	: Relaps Remitting Multipl Skleroz
RT	: Radyoterapi
SEC	: Sekukinumab
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus

SpA	: Spondiloartrit
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SSZ	: Salazoprin
sTNF	: Çözünür Tümör Nekroz Faktör
TACE	: Tümör Nekroz Faktör alfa Dönüştürücü Enzim
TCZ	: Tocilizumab
Th	: T helper
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TNFR	: Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü
TM	: Transvers Myelit
tmTNF	: Transmembran molekülü Tümör Nekroz Faktör
TOFA	: Tofasitinib
tsDMARD	: Hedefe yönelik DMARD
UST	: Üstekinumab
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VCAM	: Vasküler hücreler arası adezyon molekülü
VTE	: Venöz tromboemboli

ÖZET

Giriş: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal tedaviler (DMARD=Disease Modifying anti-rheumatic Drugs) inflamatuvar romatizma hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve hastalık semptomlarının yanı sıra hastalık patogeneze de etki ederek hastalık ilerlemesini yavaşlatan veya durduran ilaçlara verilen ortak bir isimdir. Bu grup içerisinde yer alan ve biyolojik tedavi olarak adlandırılan tedaviler aspesifik hücre yolaklarını veya sitokinleri hedefleyerek başta inflamatuvar romatizmal hastalıklar olmak üzere çeşitli onkolojik ve hematolojik hastalıkların tedavisindeki karşılanmamış tedavi ihtiyaçlarına yönelik yeni çözümler sağlamıştır. Biyolojik tedaviler içerisinde romatolojik hastalıklardan en sık kullandığımız ilaçlar anti-TNF' lerdir. Günümüzde biyolojik tedavilerin giderek artan kullanımı ile SSS (Santral Sinir Sistemi) demiyelinizan bozuklukları ve periferik sinir sistemi demiyelinizan bozuklukları dahil olmak üzere birtakım demiyelinizan olaylar bildirilmiştir

Amaç: Bu çalışmada biyolojik tedavi alan hastalarda görülen nörolojik yan etkileri, bu tedaviler ile ilişkilendirilen nörolojik semptomların sıklığı, tipi, şiddeti, ve romatizmal tedavi kesilmesi ile semptomların seyri ve ek nörolojik tedavi ihtiyacı gösterip göstermemesi gibi çeşitli değişkenleri değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Bu retrospektif kohort çalışmasında 2011 Ocak ve 2020 Ocak tarih aralığında DEÜTF Romatoloji polikliniğinde takipli ve herhangi bir romatizmal hastalık tanısı nedeniyle TNFi tedavisi kullanan ve TÜRK BİO veri tabanında kayıtlı hastalar dahil edildi. Hastalarda herhangi bir zaman aralığında gelişmiş olan nörolojik semptomların tipi, şiddeti, süresi ve biyolojik tedavi ile olan ilişkisine ilişkin çeşitli değişkenler, hastaların ek görüntüleme ihtiyaçları, çeşitli laboratuvar testleri retrospektif olarak incelendi ve kayıt edildi.

Bulgular : Biyolojik tedavi alan 877 hastadan 16'sında (% 1,8) nörolojik yan etki görüldü. Bu 16 hastadan 13 hasta (%81,25) SpA üç hasta (%18,75) seropozitif RA tanılı idi. Biyolojik tedaviden sonra nörolojik yan etki gelişme süresi ortalama $26,37 \pm 29,58$ aydı. Hastaların %68,8'inde biyolojik tedavi kesildi. Biyolojik tedavi devam durumu ile nörolojik semptomlar (stabil/progrese/regrese) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

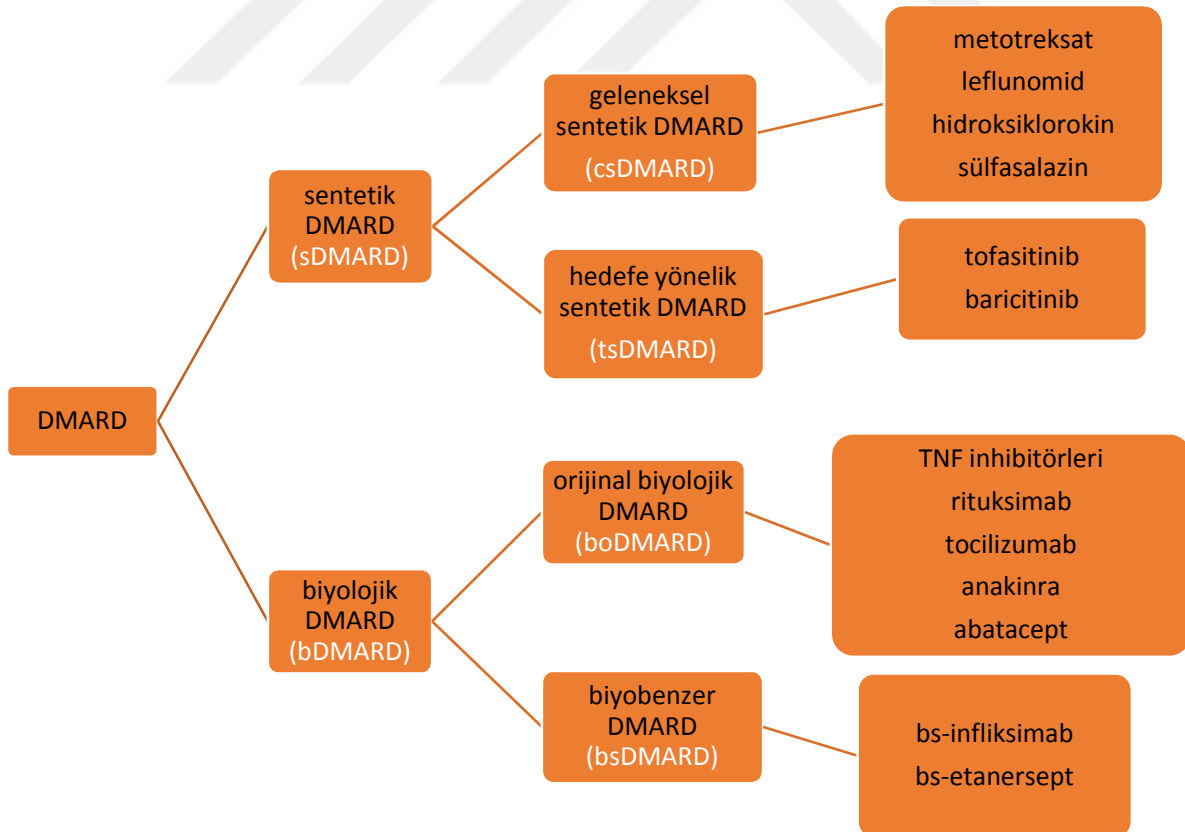
Sonuç : Biyolojik tedavi kullanırken ortaya çıkan nörolojik yan etki için biyolojik ajanın kesilmesi nörolojik semptomların düzelmesinde etkisiz gibi gözükmektedir. Bu da biyolojik ajanların haksız yere bu konuda suçlanabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Bu nedenle biyolojik ilaçlar ile nörolojik yan etki ilişkisini incelemek üzere daha geniş hasta gruplarında yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Introduction: Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs = Disease Modifying Antirheumatic Drugs) are the general name given to drugs used in the treatment of inflammatory rheumatic diseases and slowing or stopping the progression of the disease by affecting the pathogenesis of rheumatic diseases. Treatments in this group, called biological therapy, have targeted specific cell pathways or cytokines, offering new solutions to unmet treatment needs in the treatment of various oncological and hematological diseases, especially inflammatory rheumatic diseases. Among the biological treatments, anti-TNFs are the most commonly used drugs in rheumatological diseases. With the increasing use of biologic therapies today, a number of demyelinating events have been reported, including CNS (Central Nervous System) demyelinating disorders and peripheral nervous system demyelinating disorders. **Objective:** In this study, we aimed to evaluate various variables such as neurological side effects, frequency, type and severity of neurological symptoms related to these treatments, discontinuation of rheumatic treatment and course of symptoms. the need for additional neurologic therapy. **Methods:** Patients who were followed up in the DEÜTF Rheumatology outpatient clinic between January 2011 and January 2020 and using TNFi for the diagnosis of any rheumatic disease and registered in the TÜRKBİO database were included in this retrospective cohort study. Various variables related to the type, severity and duration of neurological symptoms developing in patients at any time interval and their relationship to biological therapy, additional imaging needs of patients, and various laboratory tests were retrospectively analyzed and recorded. **Results:** Neurological side effects were seen in 16 (1,8%) of 877 patients who received biologic therapy. Of these 16 patients, 13 (81,25%) were diagnosed with SpA, three (18,75%) with seropositive RA. The mean time to develop neurological side effects after biological treatment was $26,37 \pm 29,58$ months. Biological therapy was discontinued in 68,8% of the patients. There was no significant relationship between continuing biological therapy and neurological symptoms (stable/advanced/regressed). **Conclusion :** Discontinuation of the biological agent for the neurological side effect that occurs during biological therapy seems to be ineffective in the improvement of neurological symptoms. This has brought to mind the idea that biological agents can be unfairly accused in this regard. Therefore, more comprehensive studies in larger patient groups are needed to examine the relationship between biologic drugs and neurological side effects.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hastalık modifiye edici anti-romatizmal tedaviler (DMARDs=Disease Modifying anti-rheumatic Drugs) inflamatuvar romatizma hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve hastalık semptomlarının yanı sıra hastalık patogenezinin de etki ederek hastalık ilerlemesini yavaşlatan veya durduran ilaçlara verilen ortak bir isimdir. Bu grup içerisinde yer alan ve biyolojik tedavi olarak adlandırılan tedaviler spesifik hücre yollarını veya sitokinleri hedefleyerek başta inflamatuvar romatizmal hastalıklar olmak üzere çeşitli onkolojik ve hematolojik hastalıkların tedavisindeki karşılanmamış tedavi ihtiyaçlarına yönelik yeni çözümler sağlamıştır. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojik tedavileri ; TNF- α (Tümör Nekroz Faktör Alfa) inhibitörleri (anti-TNF veya TNFi), Janus kinaz inhibitörleri (Jakini) olan tofasitinib ve baricitinib, rituksimab (CD 20 monoklonal antikor), anakinra (IL-1 inhibitörü), tocilizumab (IL-6 inhibitörü), sekukinumab (IL-17 inhibitörü), ustekinumab (IL 12/23 inhibitörü) ve CTLA 4 – Ig G1 füzyon proteini olan abatacept (CD 28, CD 80/86 inhibitörü) olarak sınıflandırabiliriz. Tüm bu biyolojik tedaviler içerisinde romatolojik hastalıklarda en sık kullandığımız ilaçlar anti-TNF' lerdir.



Şekil 1. Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçların Sınıflandırılması

TNF- α , konakçı savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynayan ve çok fonksiyonlu proinflamatuvar özellikler gösteren bir çok yönlü (pleiotropik) sitokindir. Anti-TNF- α ajanları; romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriazis, psöriatik artrit, juvenil poliartriküler romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok hastalıkta tedavide etkinlik ve güvenlik açısından büyük bir başarı ile önemli bir yer edinmiştir. Şu anda klinik kullanımda beş anti-TNF- α ajanı bulunmaktadır: Solubl TNFR2 (TNF reseptörü 2) (etanersept) ve dört anti-TNF- α spesifik monoklonal antikor (infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab)(1–6).

Bu ilaçların başta romatoid artrit ve spondiloartritler olmak üzere çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıklardaki etkinliklerine karşın kullanımları esnasında nadir de olsa çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları, enfeksiyon riski (özellikle tüberküloz reaktivasyonu), konjestif kalp yetmezliği ve hematolojik hastalıklar bilinen yan etkiler arasındadır(7,8) . Ayrıca lupus benzeri sendromlar ve vaskülit, diyabetes mellitus, psöriazis, interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz, otoimmün hepatit, üveit, antifosfolipid sendromu ve miyozit gibi otoimmün hastalıklar da görülmüştür(9–13).

Günümüzde TNF- α blokerlerinin giderek artan kullanımı ile SSS (Santral Sinir Sistemi) demiyelinizan bozuklukları [Multipl skleroz (MS) , optik nörit (ON), akut transvers miyelit (TM)] ve periferik sinir sistemi demiyelinizan bozuklukları (Guillain-Barré sendromu, Miller Fisher sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, iletim bloğuna sahip multifokal motor nöropati, mononöritis multipleks ve aksonal sensorimotor polinöropatiler) dahil olmak üzere birtakım demiyelinizan olaylar bildirilmiştir (9,14).

TNF- α inhibitörü ile tedavinin SSS'nin de novo demiyelinizasyonuna mı yoksa maskelenmiş kliniğin semptomatik olmasına mı neden olduğu, SSS demiyelinizasyon sürecinin yönetimi ve altta yatan romatolojik hastalık için seçilmesi gereken tedavi rejimi hala belirsizliğini korumaktadır.

Bu çalışmada romatoloji polikliniğinde takipli, biyolojik tedavi alan hastalarda görülen nörolojik yan etkileri, bu tedaviler ile ilişkilendirilen nörolojik semptomların sıklığı, tipi, şiddeti, ve romatizmal tedavi kesilmesi ile semptomların seyri ve ek nörolojik tedavi ihtiyacı gösterip göstermemesi gibi çeşitli değişkenleri değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca kullanılan biyolojik tedavilerin tipinin bahsedilen nörolojik semptomlarla ilişkisini de değerlendirdik.

2.GENEL BİLGİLER

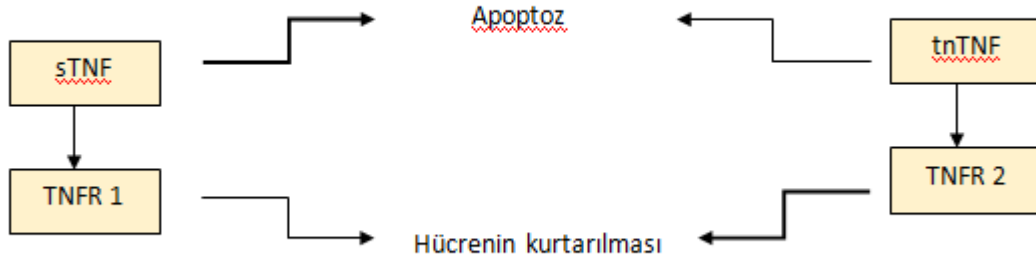
2.1. TNF- α İnhibitörlerinin Klinik Kullanımı ve Etki Mekanizması

TNF- α , konakçı savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynayan ve çok fonksiyonlu proinflamatuvar özellikler gösteren çok yönlü (pleiotropik) bir sitokindir. Anti-TNF- α ajanları; romatoid artrit, ankilozan spondilit (AS), psöriazis, psöriatik artrit, juvenil poliaritiküler romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok hastalıkta tedavide etkinlik ve güvenlik açısından büyük bir başarı ile önemli bir yer edinmiştir. Şu anda klinik kullanımda beş anti-TNF- α ajanı bulunmaktadır : Solubl TNFR2 (etanersept) ve dört anti-TNF- α spesifik monoklonal antikor (infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab)(1–6).

TNF- α 'nın homeostatik ve inflamatuvar etkilerinin yanı sıra bağışıklık sistemi üzerine de çok farklı etkileri vardır. Patojenlere karşı konak savunması, lenfoid organ mimarisinin gelişimini sağlaması, inflamasyonun giderilmesi, doku rejenerasyonu, bağışıklık sisteminin regülasyonu ve tümör büyümesinin inhibisyonu TNF- α 'nın faydalı homeostatik fonksiyonları arasındadır. TNF- α 'nın patojenik fonksiyonları ise; inflamasyonun tetiklenmesi, vasküler endotelyumun uyarılması, bağışıklık sistemi hücrelerinin uyarılması ve doku hasarının oluşmasıdır (3,15).

Fizyolojik olarak makrofajlar, lenfositler (T ve B), NK (naturel killer) hücreler, dendritik hücreler ve monositler tarafından periferde TNF- α üretilirken, SSS'de TNF- α esas olarak mikrogliya, nöronlar ve astrositler tarafından üretilir. (3,4,16,17).

TNF- α ilk önce bir transmembran molekülü (tmTNF) olarak üretilir. Sonrasında, TNF- α dönüştürücü enzim (TACE) tarafından tmTNF'nin düzenlenmiş yarıklanması yoluyla hücrelerden çözünür bir sitokin (sTNF) olarak salınır. TNF- α 'nın iki formu da biyolojik olarak aktiftir ve bu iki form farklı afiniteli iki reseptör (TNFR1 ve TNFR2) ile etkileşime girerler. sTNF (soluable TNF), TNFR1'e (TNF reseptör 1) daha yüksek bir afinitede bağlanır ve apoptoz ve kronik inflamasyona aracılık eder (18). tmTNF (transmembran TNF), TNFR2 'ye daha yüksek bir afinitede bağlanır ve bu sayede inflamasyonun rezolüsyonuna, hücrenin hayatta kalmasına ve hatta miyelinizasyon için önemli genlerin aktivasyonuna katkıda bulunur. TNFR1 tüm hücre tiplerinde bulunurken, TNFR2 temel olarak nöronlar, bağışıklık sistemi hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunur (19–21).



Şekil 2. TNF- α 'nın TNFR aracılı farklı biyolojik etkileri (4)

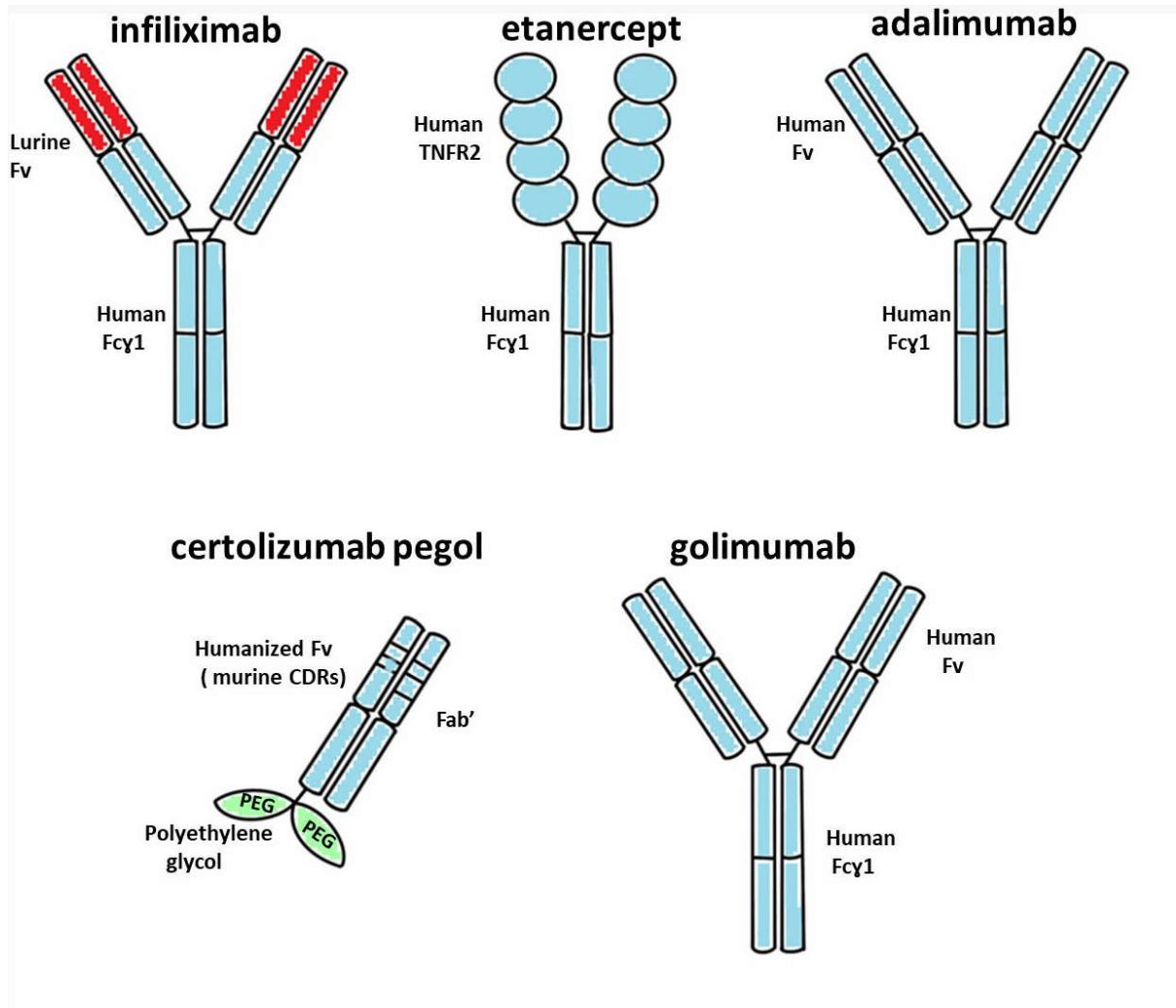
Dokularda düşük seviyelerde TNF- α bulunması, hücre içi patojenlere, özellikle mikobakterilere karşı konak savunma mekanizmalarını geliştirdiği için homeostatik fonksiyonlar açısından yarar sağlar (22). Yüksek konsantrasyonlardaki TNF- α ise inflamasyonu ve doku hasarını artırabilir (23).

TNF- α ; hastalık durumlarında aktif makrofajlar ve monositler tarafından etkilenen dokularda hem sistemik hem de lokal uyarılar sonucu hızla üretilen bir proinflamatuvar sitokindir (23). Aynı zamanda kan beyin bariyerini (KBB) de geçebilen TNF- α (24) , SSS'de de esas olarak mikrogliya, nöronlar ve infiltrate olan bağışıklık hücreleri tarafından gelen uyarılar sonucu üretilir. (19)

2.2.TNF- α İnhibitörü İlaçların Moleküler Yapıları

Klinik olarak kullanılan beş tane anti-TNF- α ilacı bulunmaktadır. Bunlar infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegoldür.

Kimerik yapıda bir monoklonal antikor olan infliksimab, human immünglobülin (Ig) G1 Fc bölgesi ve fare kökenli değişken bir bölge içerir. Etanersept ise human IgG1'in Fc parçasına bağlı human TNFR2'nin iki ekstrasellüler parçasından oluşan bir rekombinant TNFR füzyon proteinidir. Humanize monoklonal anti-TNF antikorları olan adalimumab ve golimumab ise insan sabit ve değişken bölgelerini içerir. Sertolizumab pegolün ise, humanize monoklonal anti-TNF Fab' fragmanı olduğu bilinmektedir (25).



Şekil 3 . TNF- α antagonistlerinin moleküler yapısı (4)

2.3. TNF- α İnhibitörü İlaçların Özellikleri

Bu ajanların farmakolojileri, birbirlerine göre farklılıklar gösterir. İnflksimab ve adalimumab hem monomerik, hem trimerik sTNF'yi bağlarken, etanersept sadece trimerik sTNF'yi bağlar. Etanerseptin sTNF'ye afinitesi düşüktür ancak monoklonal antikorlardan daha yüksektir. Etanerseptin bağladığı TNF'nin %90'ı 2-3 saat içinde serbestleşir ancak inflksimab TNF'ye çok daha stabil bir şekilde bağlanır. İnflksimab etanerseptle göre tmTNF'yi de oldukça güçlü bağlar. Yani, tmTNF'ler etanersept ile inflksimaba göre daha düşük afiniteli ve geri dönüşümlü bağlanır ve bunun sonucunda da biyolojik aktivite inhibisyonu daha azdır (26).

Etanersept sadece TNFR2'ye bağlanmayı önler ancak monoklonal antikorlar TNF- α 'nın hem TNFR1 hem de TNFR2 reseptörüne bağlanmasını önlerler. Aynı zamanda etanersept diğerlerinden farklı olarak TNF- α 'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- α 'yı (LT- α) da bağlarken, monoklonal antikorlar LT- α 'yı bağlayamaz (27).

Sertolizumab pegol, hem sTNF- α hem de tmTNF- α 'yı nötralize ederek TNF- α 'ya seçici ve yüksek afinite ile bağlanır. Diğer anti-TNF- α ajanlarından farklı olarak, sertolizumab pegol bir IgG Fc bölgesinden yoksundur ve sonuç olarak, in vitro komplemana bağlı veya antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisteye aracılık etmez. Sertolizumab pegolün diğer bir farkı ise, in vitro olarak granülositlerin degranülasyonunu veya periferik kanda lenfositlerin veya monositlerin apoptozunu indüklememesi ancak apoptotik olmayan hücre ölümünü indüklemesidir. (28)

Golimumab da hem sTNF- α hem de tmTNF- α 'ya bağlanır ve yapılan klinik çalışmalar sonucu golimumab tedavisinin dolaşımdaki interlökin-6 (IL6), c-reaktif protein (CRP), vasküler hücreler arası adezyon molekülü-1 (VCAM1), matriks metalloproteinaz-3 (MMP3) ve endotelyal büyüme faktörleri konsantrasyonlarda azalmaya neden olabileceği görülmüştür.(29)

Anti-TNF- α ilaçları arasındaki, yapısal farklılıklar ve moleküler düzeydeki etki mekanizmalarındaki farklılıklar, bu ilaçların farklı hastalıklar üzerinde olumlu/olumsuz etkilerini ve yan etki profillerindeki farklarını da açıklar niteliktedir.

Tablo 1. Anti-TNF- α İlaçların Yapı ve Özellikleri

	İnfliksımab	Etanersept	Adalimumab	Sertolizumab	Golimumab
Sınıf	Monoklonal antikor	Fc füzyon protein	Monoklonal antikor	Monoklonal antikor fragmanı	Monoklonal antikor
Yapı	Fare/İnsan kimerik Ig1k	İnsan sTNFR2-Fc	İnsan IG1k	PEG-İnsan IG1k Fab	İnsan IG1k
Moleküler ağırlık (kDa)	150	120	150	-95	150
Spesifite	TNF	TNF/Lta	TNF	TNF	TNF
TNF ligandı	sTNF, tm TNF	sTNF, tm TNF	sTNF, tm TNF	sTNF, tm TNF	sTNF, tm TNF
LT ligantı	-	LTa3, Lta2B1	-	-	-
Nötralizan etki					
sTNF	Orta	Güçlü	Orta	veri yok	veri yok
tm TNF	Güçlü	Orta	Güçlü	güçlü	veri yok

2.4. TNF- α İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Enjeksiyon yeri reaksiyonları, enfeksiyon riski (özellikle tüberküloz reaktivasyonu), konjestif kalp yetmezliği ve hematolojik hastalıklar bilinen yan etkiler arasındadır(7,8). Ayrıca lupus benzeri sendromlar ve vaskülit, diyabetes mellitus, psöriazis, interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz, otoimmün hepatit, üveit, antifosfolipid sendromu ve miyozit gibi otoimmün hastalıklar da görülmüştür. (9–13)

2.4.1 İnfüzyon/Enjeksiyon Reaksiyonları-Hipersensitivite: Anti-TNF tedavi sırasında oldukça sık rastlanılan bir yan etkidir. Genellikle iyi prognozludur ve bölgesel kızarıklık ve kaşıntı, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı gibi belirtiler gözlenir. Bu reaksiyonlar T hücre aracılığı ile gelişen gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarıdır (30,31). Genellikle tedavinin

birinci ayında gözlenen bu belirtiler tekrarlayan dozlarda ilaca tolerans gelişmesiyle birlikte azalır. Gözlenen bu reaksiyonlar infüzyon hızının yavaşlatılmasıyla ya da tedavi öncesi uygulanan antihistaminik veya steroid tedavisi ile önlenabilir (32).

2.4.2.Enfeksiyonlar: TNF- α 'nın enfeksiyon durumlarında; konak savunmasında önemli rolü olduğu için anti TNF- α ilaç tedavisi sırasında enfeksiyon riski de artmaktadır (25). Bakteriyel enfeksiyonlar genel anlamda ciddi seyretmemekle birlikte; ilacın kesilmesi ve/veya antibiyotik tedavi ile düzeltilmektedir. Birkaç vaka serisi şeklinde ciddi bakteriyel enfeksiyonlar tanımlanmıştır. (30). TNF- α 'nin granülom oluşumundaki etkisi nedeniyle latent tüberkülozun aktivasyonu, anti-TNF kullanımına bağlı enfeksiyonlar içerisinde en çok korkulanıdır (33). Yine aynı mekanizma ile granümatöz mantar enfeksiyonu reaktivasyonunun da görülmesi mümkündür. Yine viral enfeksiyonlardan hepatit B virüs enfeksiyonunun reaktivasyonuna neden olabileceği ancak hepatit C virüs enfeksiyonunda güvenilir hatta yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (34).

2.4.3 Konjestif Kalp Yetmezliğinde Kötüleşme: Anti-TNF tedavi ile konjestif kalp yetmezliği (KKY) arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir ancak anti-TNF kullanımının KKY'ni kötüleştirdiği bilinmektedir (35). TNF- α 'nın, KKY'de nitrik oksit üretimini uyararak periferik kan dolaşımını hızlandırdığı, akut iskemik hasarda sitoprotektif etkisinin olduğu ve aynı zamanda doku onarımı ve remodelling oluşumunda da katkısı olduğu düşünülmektedir (36). Bu bilgiler doğrultusunda semptomatik KKY olan hastalarda anti TNF- α tedavi kullanılmamalı, ılımlı KKY olan hastalarda ise dikkatli olunmalıdır (32).

2.4.4.Hematolojik Hastalıklar: Anti-TNF kullanımına bağlı nadir pansitopeni, aplastik anemi ve T hücre lenfoması vakaları mevcuttur. Diş eti kanamaları, solukluk, vücutta kolay morarmalar, sistemik kanamalar, sebat eden ateş veya enfeksiyon durumları açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Anti-TNF tedavi sırasında düzenli olarak kan sayımı takibi yapılmalı mutlak gerekli değilse de özellikle semptomu olan hastaların yakın takibi önerilmelidir. (30,34).

2.4.5.Otoimmün Hastalıklar : Anti-TNF kullanımına sekonder otoimmünite gelişimi ilk kez infliksimab kullanan RA'lı bir hastada tanımlanmıştır. Daha sonra biyolojik ajanların kullanımının yaygınlaşması ile diğer anti-TNF ilaçların da otoimmün hastalıkları tetiklediği

rapor edilmiştir (37,38). Anti-TNF ajanların kullanımının artmasıyla birlikte ilaca bağlı otoimmün hastalık gelişme sıklığında artış gözlenmiş ve farklı otoimmün hastalıklar ortaya çıkmıştır. Vaskülit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) en sık gözlenen otoimmün hastalıklardır. (11,39,40).

2.4.5.1.İlaça bağlı lupus: TNF- α inhibisyonu ile yüksek oranda otoantikor gelişmekle birlikte anti-TNF kullanımı ile ilişkili lupus (ilaca bağlı lupus-İBL) veya lupus benzeri sendrom (LBS) oldukça nadirdir (37). Anti-TNF ilaçların lupusa nasıl yol açtığı net olarak bilinmemekte ancak çeşitli hipotezler öne sürülmektedir:

- Bu hipotezlerden biri Th1 sitokin üretiminin ilaç etkisi ile baskılanması ve inflamatuvar yanıtın Th2 yönüne kaymasıdır. Bu şekilde otoantikor üretimi ve lupus benzeri sendromlar gelişebilmektedir.
- Diğer bir hipotez ise TNF- α 'nın sistemik inhibisyonu ile apoptoz ve nükleer metabolitlerin klirensini etkilemesi sonucu DNA'ya ve diğer nükleer antijenlere karşı otoantikor gelişimidir (41–47).
- Üçüncü hipotez ise anti-TNF tedaviler ve beraberinde kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlara (DMARD) bağlı oluşan bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak poliklonal B hücre stimülasyonu ile oluşan otoantikor gelişiminin gözlenebilmesidir (38,48,49). Anti-TNF kullanımına bağlı ANA pozitifliği %25-80, anti-ds DNA pozitifliği ise %5-15 oranında gözükmemektedir (49). Altta yatan hastalıktan, ilaç dozundan, tedaviye yanıtıdan bağımsız olarak infliksimab kullanımı sonrası ANA pozitifliği gelişen veya ANA titrelerindeki artışı gösteren çalışmalar bildirilmiştir (50,51). ANA pozitifliği genellikle tedavinin ilk altı ayında ve sıklıkla homojen paterndedir (52,53). Klasik SLE'de gözlenen düzeylere kıyasla anti-TNF kullanımı ile ilişkili ANA titreleri çok daha yüksektir (54).

Günümüzde tüm anti-TNF ilaçların otoimmünite gelişimine neden olabileceği bilirse de infliksimabın; etanersept veya adalimumaba göre çok daha sık otoimmüniteye neden olduğu görülmüştür. İnfliksimab kullananlarda daha sık ANA pozitifliği olmasına rağmen çoğunlukla klinik bulgular yoktur (41,52,55–58). İnfliksimab tedavisi sırasında ANA dışında nadir de olsa anti-dsDNA pozitifliği de görülebilmektedir. Ancak genellikle IgM veya IgM/IgA tipinde anti-dsDNA antikorları oluşmaktadır. IgA veya IgM tipi antikorlar düşük affiniteli olup, böbrek hasarı yapmadan, tedavi kesilmesiyle birlikte birkaç ay içerisinde kaybolma eğilimindedir (52). Klasik SLE' de ise asıl olarak IgG tipi anti-ds DNA üretilmekte

olup SLE'deki renal hasarın tanı ve prognozunda bu antikor önemli rol oynamaktadır (96). Yine anti-TNF kullanımı sırasında ANA ve anti-dsDNA'ya göre daha düşük oranda olsa da anti-nükleozom, anti-histon ve ENA antikorların da pozitifleşebileceği gösterilmiştir. Çalışmalara göre İBL insidansı yaklaşık infliksimab için %0,19-0,22; etanersept için %0,18; adalimumab için %0,10 civarı iken İBL prevalansı ise %0,76'dır (37,48,59). Anti-TNF ilaç kullanımına bağlı lupusta genellikle cilt ve kas iskelet sistemi tutulumu gözlenir, spesifik organ tutulumu nadir görülür. Tedavi kesilmesiyle birlikte de belirtiler hızla kaybolurlar. Anti-histon antikor oluşumu nadiren gözlenmesine karşılık, klasik ilaçlara bağlı lupusta anti-histon antikorlar %90'dan daha fazla oranda saptanır. Ancak anti-dsDNA antikor pozitifliği, hipokomplementemi ve malar raş da anti-TNF kullanımına bağlı lupusta daha sık gözlenir (60,61).

2.4.5.2.Vaskülit: Dirençli vaskülit vakalarında tedavi olarak biyolojik tedaviler başarı ile kullanılmakta ancak paradoksal olarak da vaskülitte neden olmaktadır (62). BIOGEAS çalışmasına bakıldığında iki vaka dışında (rituksimab ve abatasept) vaskülitlerin anti-TNF kullanımına bağlı olduğu görülmüş ve hastaların %4'ünde ilaca bağlı sistemik vaskülit gözlenmiştir. Klinik belirtilere bakıldığında % 88 gibi yüksek bir oranla en sık cilt bulguları saptanmış olup bunu da renal tutulum ve periferik sinir tutulumu takip etmiştir (11,40,62). Anti-TNF kullanımına bağlı gelişen vaskülit tanısında; tanıyı destekleyen bazı faktörler bulunmaktadır. Etanersept kullanımı sonrasında gelişen vaskülitte, enjeksiyon bölgesindeki lokal cilt lezyonunun vücudun diğer bölgelerine yayılması ve anti-TNF tedavi kesildikten sonra bu lezyonların düzelmesi vaskülitin anti-TNF ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bazı hastalarda tutulum cilt lezyonları ile sınırlı iken bazı hastalarda iç organ tutulumu da eşlik etmektedir. Hastalardaki bu farklılığın sebebi tam olarak bilinmemekte ve genetik yatkınlığın neden olabileceği düşünülmektedir (11,40,62,63). Anti-TNF ilaçların vaskülitte yol açma mekanizması bilinmemekle birlikte bu konuda çeşitli teoriler mevcuttur. Kapiller damar duvarında TNF- α ve anti-TNF ilaçlar immün kompleks oluşturup birikerek tip 3 hipersensitivite reaksiyonunun gelişmesine ve vaskülitte yol açar. Diğer bir teoriye göre anti-TNF ilaçlar otoantikor oluşturmak suretiyle sitokin dengesizliğine yol açar. Bu değişiklikler de lupus benzeri reaksiyonlara ve vaskülit gelişimine neden olur (42–45). Veri eksikliğinden dolayı anti-TNF'ler arasında vaskülit gelişimi açısından nasıl bir fark olduğu, vaskülit

geliştiğinde başka bir anti-TNF tedaviye geçilip geçilmeyeceğini söylemek henüz mümkün değildir.

2.4.5.3. Antifosfolipid antikor sendromu: Antifosfolipid antikorlar (AFA) sağlıklı bireylerde %2-6 oranında gözlenmekte ve bu oran yaşlı popülasyonda %12' nin üstüne çıkmaktadır. Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ve biyolojik ajan kullanımı arasındaki bağlantı tam olarak aydınlatılamamıştır (38). İlk olarak etanersept kullanımı sırasında görülen enfeksiyonlar ile birlikte klinik olarak anlamlı titrede AFA gelişimi tespit edilmiş ve hastaların hiçbirinde tromboz gelişmemiş olup antibiyotik tedavisi ile AFA titrelerinin azaldığı görülmüş (64). İnfliksımab kullanımı sırasında ise ACA (anti kardiyolipin antikor) seviyelerinde belirgin artış gözlenmiş olup, bu antikorların IgM veya IgM ve IgG tipi antikorlar olduğu bildirilmiş, ancak antikor düzeylerinin AFAS tanısı için gerekli sınırın altında olduğu görülmüş. Bu nedenle ACA titresindeki artışın klinik açıdan önemi belirsiz olmakla birlikte trombotik olayların da antikor düzeylerindeki artışın devam etmesi durumunda gelişebileceği görülmüştür. Fakat anti-TNF kullanımına bağlı trombotik olaylar çok nadiren bildirilmiştir (53,65).

2.4.5.4. Sarkoidoz: Özellikle kortikosteroidlere dirençli, akciğer dışı ve sistemik tutulumu olan sarkoidoz vakalarında anti-TNF tedavinin yararlı olduğu bilinmesine rağmen anti-TNF kullanımına bağlı sarkoidoz gelişen vakalar da görülmüştür. Bu vakalarda akciğer ve cilt tutulumu ön planda olmakla birlikte göz, parotis, santral sinir sistemi tutulumu ve lenfadenopati geliştiği de gözlenmiştir. İlaça bağlı sarkoidoz gelişme prevalansı tahmini olarak % 0,04 oranındadır (11,38,40,66).

2.4.5.5. İnterstisyel akciğer hastalığı: İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)'nın ön plandaki klinik özellikleri arasında dispne, ateş, öksürük ve plöritik ağrı bulunmaktadır. Diğer anti-TNF ilişkili otoimmün hastalıklardan farklı olarak interstisyel akciğer hastalığı gelişen vakalarda tedavinin kesilmesine rağmen prognoz kötü ve mortalitesi de yüksek seyredebilmektedir. Ayrıca hastaların çoğu metotreksat da (MTX) kullandığından anti-TNF ilaçların MTX' in pulmoner toksisitesini arttırdığı da ileri sürülmektedir. Anti-TNF ilaçlar, inflamatuvar hücrelerin apoptozisini engelleyerek MTX' in pulmoner toksisitesini artırıyor olabilirler. Ayrıca bu ajanların yarı ömrünün uzun olması pulmoner infiltratların yavaş klirensinden de sorumlu olabilir. Tüm bu bilgiler ışığında, anti-TNF ilaç tedavisi başlanmadan önce hastalarda

İAH olup olmadığı ve tedavi sırasında İAH'nın kötüleşip kötüleşmediği dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir (11,40).

2.4.5.6.Otoimmün hepatit: Nadir bir yan etki olmakla birlikte bu hastaların çoğunun spondiloartropati gurubunda olduğu ve sıklıkla infliksimab tedavisi sırasında olduğu gözlenmiştir (11,40).

2.4.6.Nörolojik Hastalıklar : Günümüzde TNF- α blokerlerinin giderek artan kullanımı ile SSS demiyelinizan bozuklukları [Multipl skleroz (MS) , optik nörit (ON), akut transvers miyelit (TM)] ve periferik sinir sistemi demiyelinizan bozuklukları (Guillain-Barré sendromu, Miller Fisher sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, iletim bloğuna sahip multifokal motor nöropati, mononöritis multipleks ve aksonal sensorimotor polinöropatiler) olmak üzere birtakım demiyelinizan olaylar bildirilmiştir (9,14).

Görülen bu olayların anti-TNF kullanımına bağlı mı olduğu ya da rastlantısal olarak mı ortaya çıktıkları halen bilinmemektedir. Dolayısıyla, anti-TNF tedavisinin de nova demiyelinizasyonla mı yoksa maskelenmiş kliniğin semptomatik olmasıyla mı ilişkili olduğu konusu belirsizliğini korumaktadır.(15).

2.5. TNF- α 'nın Demiyelizasyona Etkisi

TNF- α 'nın pleiotropik fonksiyonları, özellikle SSS'de sıklıkla farklı etkiler gösterir. TNF- α ve reseptörleri, nöroinflamasyonu ve sekonder nöron hasarını tetikleyebilir veya patolojik koşullar altında koruyucu fonksiyonlar gösterebilir. Ayrıca TNF- α , otoimmün demiyelinizasyonun farklı aşamalarında farklı eylemler gerçekleştirebilir: Mevcut hastalıkta sTNF ve/veya tmTNF, otoimmün inflamasyonun derecesini ve şiddetini azaltarak koruyucu fonksiyonlara sahipken; sTNF, inflamasyonu ve hastalığın başlangıcını tetikleyebilir. TNF- α 'nın proinflamatuvar etkileri sTNF'nin TNFR1 sinyali yoluyla gerçekleşir. TNFR1, SSS'de bir proinflamasyonun oluşması yoluyla SSS otoimmün hastalığının başlangıcı için kritik bir rol oynar ancak daha sonra lokal inflamasyonu dolaylı olarak baskılar, nöroproteksiyonu sağlar veya doğrudan onarım işlemlerini uyarır. (19).

MS hastalarında ve hayvan modellerinde yüksek TNF- α üretimi gözlenmiştir. TNF- α aşırı eksprese eden transgenik farelerde, anti-TNF- α tedavisiyle tersine dönen spontan demiyelinizasyon gelişirken (19), TNF- α eksikliği olan farelerde demiyelinizasyon gecikir

(67). TNF- α 'nın KBB'nin geçirgenliğini arttırması (24) ve aktif merkezi ve periferik demiyelinizan lezyonları oluşturmasının yanı sıra hastalığın şiddeti ile paralel olarak MS hastalarının serum, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin plaklarında yüksek düzeyde TNF- α seviyeleri olduğu görülmüştür (68–72).

Yapılan çalışmalarda akut EAE(experimental autoimmune ensefalomyelite) sırasında TNF- α 'nın hem makrofajlar hem de mikrogliya tarafından üretildiği ve remisyon sırasında azaldığı görülmüştür (73). TNF- α makrofaj polarizasyonunda de rol oynarken (74), lenfoid organlarda Th1 ve Th17'nin ensefalitogenik T h resi üretimini de baskılayarak periferde koruyucu bir rol ve SSS'de patojenik bir rol sergiliyor gibi durmaktadır. SSS'de kemokin üretimi yoluyla imm nosit infiltrasyonunu uyararak hastalık şiddetini artırır (75).

Demiyelinizasyona karşı, hem sTNF hem de tmTNF'nin inhibisyonu koruyucu görünmemektedir (18). Hem savunma hem de inflamasyonda çok önemli olmasının ve akut demiyelinizan süreçleri tetiklemesinin yanı sıra, TNF- α ayrıca demiyelinizasyonun tetiklenmesi (18,75) ve oligodendrosit  nc  h relerinin çoğalmasını uyarmak için de gereklidir (76).

MS'in sonraki aşamalarında TNF- α , immünosüpresif özellikler göstermiştir. Hayvan modellerinin erken çalışmalarında, TNF- α 'nın inhibisyonu ile EAE'nin iyileştiği veya demiyelinizasyona karşı koruma sağlandığı görülmüştür (67,77–79). Son çalışmalarda ise, EAE'nin iyileşmesinde sTNF'nin seçici inhibisyonunun etkili olduğu tespit edilmiştir, bu da TNF- α 'nın koruyucu etkilerinin tmTNF'nin TNFR2 ile etkileşimi yoluyla uygulandığını gösterir (18).

EAE modellerinden elde edilen kanıtlar ile SSS'deki demiyelinizasyonun, oligodendrosit progenitör h releri tarafından TNFR2 ve CXCR4' n ekspresyonu ve aktivitesi sonucu ,olgun oligodendrositlerin  oğılması ve farklılaşması sonucu geliştiği ve tmTNF/TNFR2'nin seçici inhibisyonunun demiyelinizasyon ve oligodendrosit apoptozuna yol açtığını gösterilmiştir (76,80).

2.5.1. Anti-TNF- α Tedavisinin SSS Demiyelinizasyonuna Etkisi Hakkındaki Teoriler

Demiyelinizasyonda TNF- α 'nın rolü olduğu için TNF- α blokerleri MS'de potansiyel bir terapötik seçenek olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, MS ile ilgili yapılan çalışmalarda bu ajanların olumsuz etkileri ve diğer endikasyonlar için kullanımlarını takiben ortaya çıkan demiyelinizan olayların gösterilmesi, bu ilaçların kullanımının demiyelinizasyon için bir risk faktörü olabileceği görüşünü desteklemiştir. (72,81). TNF- α blokerlerinin demiyelinizasyonu tetikleme veya şiddetlendirmedeki rolünü açıklığa kavuşturmak için çeşitli teoriler ortaya konmuştur (82).

- ❖ Demiyelinizasyonu bastırmak için TNF- α blokerleri bozulmamış KBB'ye nüfuz edemezler, ancak periferik oтореaktif T hücrelerinin SSS'ye girişinin artmasıyla demiyelinizasyonu artırabilirler. Bu teori, TNF- α blokerlerinin demiyelinizasyonu baskılamada başarısız olmaları ve bunların yan etkisi olarak görülen şiddetli MS vakaları için olası bir açıklama sağlar (15).
- ❖ Olgunlaşmamış oligodendrositlerin çoğalması ve miyelin onarımı için gerekli olan TNFR2 reseptörleri; TNF- α blokerleri tarafından azaltılarak SSS demiyelinizasyonunun şiddetlenmesine neden olabilir (83–88).
- ❖ TNF- α blokerleri, interlökin-10'u downregüle ederek ve interlökin-12 ve interferon- γ 'yı upregüle ederek sitokin yanıtlarını değiştirip MS benzeri bir profil oluşturabilir (84–86).
- ❖ TNF- α blokerleri TNF- α 'yı sistemik dolaşımda inhibe edebilir, ancak SSS içinde (KBB geçirmezliği nedeniyle) etkili değildir, SSS'de yüksek bir TNF- α konsantrasyonuna yol açar (sünger etkisi)(15).
- ❖ Mausner-Fainberg ve arkadaşlarının yakın tarihli bir çalışmasında; RRMS(Relaps Remitting MS) hastalarında TNF- α 'nın serum nötralizasyon kapasitesinin arttığı (87), TNF- α 'nın sistematik disregülasyonu olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular TNF- α blokajının yaratacağı demiyelinizan olaylar için olası bir açıklama sunar.
- ❖ Son olarak, TNF- α blokerleri altta yatan gizli bir enfeksiyonun reaktivasyonuna neden olabilir ve bu da otoimmün demiyelinizasyona neden olabilir (4,88).

2.6. SSS Demiyelinizasyonunda Tedavi

TNF- α blokerleri sonrası görülen SSS demiyelinizasyonu her zaman tedavi süresi ile ilişkili olmasa da ve ilacın kesilmesi ile her zaman iyileşme görülme de (89) açıklanamayan nörolojik semptomlar ortaya çıktığı takdirde tedavi kesilmelidir. Öte yandan SSS demiyelinizasyon sürecinin yönetimi için net bir öneri henüz yoktur. Çoğu durumda SSS demiyelinizasyonu için tedavi standart kılavuzlara dayanır. Demiyelinizan hastalığın seyri öngörülemez de steroidlerin (genellikle pulse metilprednizolon veya oral glukokortikoid) kısa vadede iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (9,14).

2.7. Altta Yatan Romatizmal Hastalığın Seyri

Günümüzde en az iki farklı DMARD'a cevap vermeyen hastalarda TNF- α blokerleri önerilmektedir. Ve bu tedavi ile hastaların %80'i hızla iyileşir ve %50'sinde tam remisyon sağlanır (90,91). Bu nedenle TNF- α blokerleri alan hastalar standart tıbbi tedaviye dirençli kabul edilir. Ne yazık ki, TNF blokerleri sonrası görülen demiyelinizan olayların çoğu demiyelinizasyonun klinik evrimine odaklanır ve altta yatan romatizmal veya inflamatuvar hastalığın seyri hakkında bilgi verilmez. Toplanan verilere göre, romatizmal/inflamatuvar hastalığın bağımsız bir seyir izlediği ve çoğu hastada DMARD'larla tedaviye devam edildiği ve çoğu zaman kötü sonuçlar ortaya çıktığı görülmüştür (92)

2.8. TNF- α Dışı Diğer Biyolojik Ajanlar

Günümüzde monoklonal antikorlar, jak kinaz inhibitörleri ve T hücrelerini hedef alarak geliştirilen yeni tedaviler; TNF- α inhibitörlerine alternatif olarak ya da bu tedaviye yanıtız vakalarda kullanılan ajanlardır. Bu ajanlar tablo 4'te özetlenmiştir. Bu ajanlardan bazıları aynı zamanda nörolojik endikasyonlarla da kullanılmasına rağmen nadir olarak kendileri de nörolojik yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu ajanlar altında çok fazla nörolojik vaka bildirilmediği için bu konudaki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.

Tablo 2. Romatolojik hastalıklarda kullanılan diğer biyolojik ajanlar (93)

İlaç adı	Hedef aldığı molekül	Kullanıldığı hastalıklar
Rituksimab	CD 20	Sjögren, SLE, sistemik skleroz vb
Anakinra	IL 1	RA
Tosilizumab	IL 6R	RA, Sistemik idiyopatik juvenil artrit, SLE
Ustekinumab	IL 12/23	PsA, psöriazis vb
Sekukinumab	IL-17	PsA, psöriazis, AS
Abatasept	CD28, CD80/86	RA
Tofasitinib	JAK 1, JAK 3	RA, PsA
Barisitinib	JAK1, JAK 2	RA

2.8.1. Rituksimab

Rituksimab, kimerik bir monoklonal anti-CD20 antikorudur. CD20, pro-B-hücreleri ve plazma hücreleri hariç, B-hücresi gelişiminin tüm aşamalarında ifade edilen bir antijendir. T-hücresinden bağımsız antijenlere karşı B-hücre yanıtlarının oluşumunda merkezi bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Rituksimab, kompleman aracılı sitotoksiste, antikor aracılı hücrel sitotoksiste (ADCC) ve doğrudan sinyalleme yoluyla B hücrelerinin azalmasına neden olur. İlk olarak 1994 yılında indolen Non hodgkin lenfoma tedavisi için onaylanmıştır. O zamandan beri diğer hematolojik maligniteler ve ANCA(anti nötrofil stoplazmik antikor) ile ilişkili vaskülitin remisyon indüksiyonu ve idame tedavisi için de onay almıştır. Ayrıca başarısız TNF blokerlerinden sonra sistemik otoimmün romatizmal hastalıklardan en yaygın olan romatoid artrit (RA) tedavisi için onaylanmıştır. Bunların dışında transplant rejeksiyonu, otoimmün hemolitik anemi, SLE, sjögren ve idiyopatik inflamatuvar miyopati gibi hastalıklarda da endikasyon dışı kullanılmaktadır(94).

2.8.2. Anakinra

Anakinra, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1'i inhibe eden rekombinant bir monoklonal antikordur. Bir dizi çalışmada RA'nın klinik belirtilerini önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur ve 2001 yılında en az bir DMARD tedavisinin başarısız olduğu orta-şiddetli RA

için FDA tarafından onaylanmıştır (FDA 2003). Günlük subkutan enjeksiyon olarak uygulanır ve yan etkiler arasında öncelikle enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, tekrarlayan enfeksiyonlar - özellikle astım/KOAH öyküsü olanlarda akciğer enfeksiyonları - ve malignite riski bulunur. Anakinra'nın TNF- α inhibitörlerine göre küçük klinik etkinliği ve günlük olarak enjekte edilmesi gerekliliği göz önüne alındığında, sadece TNF- α inhibitörü intoleransı olan hastalara reçete edilir (95).

2.8.3. Tosilizumab

Tosilizumab, IL-6'nın reseptörüne bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eden bir monoklonal antikordur. Tüm reseptör kompleksini inhibe etmek, B ve T hücrelerinin çoğalmasını sağlayan inflamatuvar mediatörlere IL-6 sinyal iletimini önler. Tosilizumab hem çözünür hem de zara bağlı IL-6R'ye bağlanır. Tocilizumab RA dışında juvenil idiyopatik artrit ve SLE'de de kullanılmaktadır. Tosilizumab çalışmalarında en sık görülen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, nazofarenjit ve gastrointestinal olaylardır(96).

2.8.4. Ustekinumab

Ustekinumab, IL12 ve IL-23'ün ortak p40 alt birimine spesifik olarak bağlanan ve sırayla Th-1 ve Th-17 sinyal yollarını inhibe eden tamamen insan monoklonal IgG1 antikorudur. ABD ve Avrupa'da aktif PsA, psöriazis ve Crohn hastalığı olan yetişkinlerin tedavisi için onaylanmıştır. Başlangıçta 4 haftada bir ve daha sonra her 12 haftada bir subkutan olarak uygulanan ustekinumab, ikinci idame dozunun başlamasıyla elde edilen kararlı bir durumla yavaş yavaş emilir. Yapılan çalışmalarda ustekinumab ile tedavinin farklı aşamalarında enfektif olaylar (kolesistit, salpenjit, nazofarenjial aabse gibi), stroke ve kardiyovasküler yan etkiler bildirilmiştir(97).

2.8.5. Sekukinumab

Sekukinumab, interlökin-17A'yı seçici olarak bağlayan ve nötralize eden yüksek afiniteli insan immünoglobulin G1 monoklonal antikorudur. Psöriazis, psöriatik artrit ve AS gibi bir dizi immün aracılı inflamatuvar hastalıkta etkinlik göstermiştir. Nazofarenjit, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonu en yaygın yan etkileridir. Bunların dışında fırsatçı enfeksiyonlar, miyokard infarktüs ve stroke ciddi yan etkiler olarak sekukinumab kullanımı sırasında görülmüşlerdir(98).

2.8.6. Abatasept

Abatasept, insan CTLA-4'ün ekstrasellüler kısmı ve insan IgG1'in modifiye edilmiş Fc bölgesini içeren bir rekombinant füzyon proteinidir. Abatasept, spesifik olarak CD80 ve CD86'ya bağlanarak T hücresi aktivasyonunu seçici olarak inhibe eder. Abatasept, naif T hücrelerinin aktivasyonunu modüle etmesiyle erken RA'da kullanımını açıklamaktadır. Abatasept ile görülen en yaygın yan etkiler; baş ağrısı, bulantı ve ÜS YE'dir. Aynı zamanda enfeksiyon, malignite ve immünojenisite riski de bulunmaktadır(99).

2.8.7. Tofasitinib

Tofasitinib, birçok farklı koşulda birden fazla klinik çalışmada, hastaların etnik kökenine bakılmaksızın belirgin anti romatizmal etkiler sergileyen ilk JAKinib'dir. İlk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde ve daha sonra Japonya'da RA tedavisi için onaylanan ilk tsDMARD'lardır(targeted synthetic DMARD- hedefe yönelik sentetik DMARD). Şu anda dünya çapında onaylanmıştır. Günümüzde RA ve PsA gibi romatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Yarı ömür yaklaşık 3 saattir ve hepatik metabolizma (%70) ve renal atılım (%30) yoluyla serumdan temizlenir. Tofasitinib, özellikle JAK3 ve JAK1 için tercih edilen bir pan-JAK inhibitörüdür. En sık yan etkileri herpes zoster enfeksiyonu, VTE (venöz tromboemboli) ve malignitedir.(100)

2.8.8. Barisitinib

Barisitinib, JAK1 ve JAK2'yi seçici, güçlü ve geri dönüşümlü olarak inhibe eden, bir ATP kompetetiv kinaz inhibitörüdür. Barisitinib ayrıca JAK3, TyK2 (tirozin kinaz 2), c-MET ve Chk2 (checkpoint kinaz 2) kinazların etkilerini de inhibe eder(101). Tofasitinibe benzer şekilde herpes zoster, VTE ve malignite riski taşır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu retrospektif kohort çalışmasında 2011 Ocak ve 2020 Ocak tarih aralığında DEÜTF Romatoloji polikliniğinde takipli ve herhangi bir romatizmal hastalık tanısı nedeniyle (Romatoid artrit, spondiloartrit, psöriatik artrit vb) TNFi tedavisi kullanan ve TÜRKİÖ veri tabanında kayıtlı hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, komorbidite ve sigara kullanım durumu), TNFi tedavisinin tipi ve süresi, eşlik eden tedaviler ve ko-morbiditeler, romatizmal hastalık aktivitesi, herhangi bir zaman aralığında gelişmiş olan nörolojik semptomların tipi, şiddeti, süresi ve biyolojik tedavi ile olan ilişkisine ilişkin çeşitli değişkenler (tedavi kesimi ile iyileşme veya kötüleşme gibi), hastaların ek görüntüleme ihtiyaçları (BT, MRG, EMG, EEG gibi), çeşitli laboratuvar testleri retrospektif olarak incelendi ve kayıt edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma; kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. İkili grup karşılaştırmalarında T testi veya ki- kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için çift yönlü p değerinin <0.05 olması kabul edildi

4.BULGULAR

Çalışmaya biyolojik tedavi alan 877 hasta dahil edildi. Bunların 584'ü (%66,6) spondiloartrit , 293'ü (%33,4) romatoid artrit tanılıydı.

Tablo 3. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

		N
Tanı, n (%)	SpA	584 (66,6)
	AS	394 (44,9)
	PsA	81 (9,2)
	Enteropatik artrit	16 (1,8)
	Nr- axSpA	93 (10,6)
	RA	293 (33,4)
Cinsiyet, n (%)	Kadın	877 478 (54,5)
	Erkek	399 (45,5)
Yaş, Ort±SD		877 51±14
Ortanca (Q1-Q3) (Min.-Maks.)		51 (40-61) (19-89)
Hastalık yaşı (Yıl), Ort±SD		855 36±14
Ortanca (Q1-Q3) (Min.-Maks.)		35 (26-46) (2-76)
Hastalık süresi (Yıl), Ort±SD		855 14,35±8,64
Ortanca (Q1-Q3) (Min.-Maks.)		13 (9-19) (1-61)
Sigara, n (%)	Hiç içmemiş	334 (39,0)
	İçiyor	263 (30,7)
	Ara sıra içiyor	857 56 (6,5)
	Önceden içmiş	204 (23,8)
Beraberinde DMARD kullanımı, n (%)	Yok	568 (64,8)
	Var	309 (35,2)
Biyolojik ilaç kullanım süresi (Ay), Ort±SD		714 33,94±35,52
Ortanca (Q1-Q3) (Min.-Maks.)		22,38 (6,47-48,93) (0-166,7)
Son biyolojik ilaç, n (%)	Adalimumab	226 (25,8)
	Etanersept	192 (21,9)
	İnfliksimab	143 (16,4)
	Sertolizumab	81 (9,2)
	Rituksimab	54 (6,2)
	Tofasitinib	52 (5,9)
	Golimumab	37 (4,2)
	Sekukinumab	37 (4,2)
	Abatasept	26 (3,0)
	Tocilizumab	24 (2,7)
	Ustekinumab	4 (0,5)
	Anakinra	1 (0,1)
İlaç kesme nedeni, n (%)	Advers olay	114 (36,9)
	Etkisizlik	228 (73,8)

Biyolojik tedavi alan 877 hastadan 16'sında (% 1,8) nörolojik yan etki görüldü. Bu 16 hastadan 13 hasta (%81,25) SpA üç hasta (%18,75) seropozitif RA tanılı idi. Biyolojik tedaviden sonra nörolojik yan etki gelişme süresi ortalama $26,37 \pm 29,58$ aydı. Sekiz hasta kadın (%50,0), sekiz hasta (%50,0) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $51,8 \pm 12,53$ (20-67), ortalama tanı yaşı $41,13 \pm 12,02$ (15-60) ve hastalık süresi $11,07 \pm 4,78$ (4-20) yıl idi. Yedi hasta (%43,8) hiç sigara kullanmamıştı. Yedi hasta (%43,8) sigara kullanıyordu ve iki hasta (%12,5) eski kullanıcısıydı. Hastaların tanı anındaki CRP ortalaması $5,03 \pm 6,28$ (0,2-25) idi. Ve nörolojik yan etki görülen hastaların hiçbirinde nörolojik hastalık yönünden pozitif bir aile öyküsü yoktu. Hastalardan birinde (%6,3) MS (multipl skleroz), birinde (%6,3) MG(myastenia graves), birinde (%6,3) psödotm serebri ve birinde (%6,3) CIDP (kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati) tanısı önceden vardı.

Hastaların ortalama hastalık süresi $10,69 \pm 4,86$ (4-20) yıl olarak bulundu. Nörolojik semptomların geliştiği esnada tedavide beş hasta (%31,3) adalimumab, dört hasta (%25,0) infliksimab, iki hasta (%12,5) etanersept, bir hasta (%6,3) sertolizumab, bir hasta (%6,3) tosilizumab, bir hasta (%6,3) tofasitinib, iki hasta (%13,3) sekukinumab kullanmaktaydı.

Hastalarda son biyolojik tedaviden sonra ortalama yan etki gelişme süresi ortalama $26,37 \pm 29,57$ aydı. Gelişen yan etkiler incelendiğinde sıklık sırasına göre; dokuz hastada (n=9, %56,25) periferik nöropati (diyabetik amyotrofi, düşük ayak, kauda equina sendromu, kübital tünel sendromu, myastenia graves progresyonu, sol fasyal paralizi, radiküler nöropati, sensörimotor polinöropati, duysal nöropati), iki hastada (n=2, %12,5) intrakraniyal kitle (meningiom, grade 2 astrositom), iki hastada (n=2, %12,5) SSS demiyelinizan hastalığı (MS), iki hastada (n=2, %12,25) periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalığı (GBS, CIDP hastalık progresyonu) ve bir hastada [(n=1, %6,25) baş ağrısı sendromu (psödotm serebri) görüldü]

Tablo 4. Nörolojik yan etki görülen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo-1 Biyolojik tedavi altında nörolojik semptom gelişen hastaların demografik ve klinik özellikleri		n=16
Cinsiyet, n (%)	<i>Erkek</i>	8 (50)
	<i>Kadın</i>	8 (50)
Tanı yaşı (yıl), ortalama±SD		41,13±12,02
Hastalık süresi (yıl), ortalama±SD		10,7±4,86
Sigara kullanımı, n (%)	<i>Kullanıyor</i>	7 (43,8)
	<i>Eski kullanıcı</i>	2 (12,5)
	<i>Kullanmıyor</i>	7 (43,8)
CRP (mg/L), ortalama±SD		5,03±6,28
Kullanılan biyolojik ajan, n (%)	<i>Adalimumab</i>	5(31,3)
	<i>İnfliksımab</i>	4(25,0)
	<i>Etanercept</i>	2(12,5)
	<i>Sertolizumab</i>	1(6,3)
	<i>Tocilizumab</i>	1(6,3)
	<i>Sekukinumab</i>	2(12,5)
	<i>Tofasitinib</i>	1(6,3)
Görüntüleme (BT, MRG), n (%)	<i>Bulgu var</i>	5(31,3)
	<i>Bulgu yok</i>	11(68,7)
Elektrofizyolojik inceleme, n (%)	<i>Bulgu var</i>	8(50,0)
	<i>Bulgu yok</i>	8(50,0)
Nörolojik Yan Etki, n (%)	<i>Diyabetik Amyotrofi</i>	1(6,3)
	<i>Düşük ayak</i>	1(6,3)
	<i>Grade 2 astrositom</i>	1(6,3)
	<i>Meningiom</i>	1(6,3)
	<i>Kauda equina sendromu</i>	1(6,3)
	<i>Kübital Tünel Sendromu</i>	1(6,3)
	<i>MS</i>	1(6,3)
	<i>MS tanılı hastada atak</i>	1(6,3)
	<i>MG tanılı hastada atak</i>	1(6,3)
	<i>Duysal nöropati</i>	1(6,3)
	<i>Sensörimotor polinöropati</i>	1(6,3)
	<i>Radiküler nöropati</i>	1(6,3)
	<i>Psödotümör serebri kötüleşme</i>	1(6,3)
	<i>Sol fasyal paralizi</i>	1(6,3)
	<i>CIPD hastalık progresyonu</i>	1(6,3)
	<i>Guillain Barre Sendromu</i>	1 (6,3)
Biyolojik tedaviden sonra yan etki gelişme süresi (ay), ortalama±SD		26,37±29,58
Nörolojik yan etki sonrası geçen süre (ay), ortalama±SD		23,75±20,86
Yan etki sonrası biyolojik ajan tedavi durumu, n (%)	<i>Biyolojik ajan kesilmiş</i>	11(68,8)
Son vizitteki nörolojik semptomlar	<i>Aynı</i>	6(37,5)
	<i>Düzelme</i>	9(56,3)
	<i>İlerleme</i>	1(6,3)

**Fisher's exact test

Kısaltmalar: CIPD-Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati, CRP-C reaktif protein, GBS: Guillain Barre Sendromu, MG-Myastenia Gravis, MS-Multipl skleroz, SpA-spondiloartrit

Tablo 5. Nörolojik yan etki görülen hastaların klinik özellikleri

	Yaş/ Cinsiyet/ Tanı	Kullanılan İlaç/Kullanım Süresi(ay)	DMARD D +/-	Nörolojik semptom	Nörolojik Tanı	MRG bulgusu	EMG bulgusu	Tedavi	Nörolojik semptom takip süreci
1	38/E AS	ADA 36 ay	-	Dengesizlik, yürüme güçlüğü	MS	Supratentorial bölgede bazılarında kontrastlanma izlenen multiple plaklar	-	Pulse steroid, ocrelizumab	Hastalık progresyonu
2	61/E PsA	SEC 1 ay	MTX	sol uyluk ve baldırda ağrı	Diyabetik Amyotrofi	-	altta belirgin sensorimotor polinöropati zemininde sol üst lumbosakral pleksusun aksonal etkilenmesi	IVIG, pregabalin	Semptomları aralıklı devam ediyor
3	50/K RA	ETA 36 ay	LEF	Yürürken sağa çekme	MG'de kötüleşme	-	Alt ekstremitelerde motor polinöropati	mestinon	1 ay sonra klinik düzelme
4	41/K SpA	ADA 4 ay	HCQ	Ayak baş parmağında hissizlik, yürürken elektriklenme hissi	Düşük ayak	-	sağ common peroneal sinirin distalde parsiyel aksonal dejenerasyonu, fibular sinirin tuzaklanması ile uyumlu	NSAİİ, fizik tedavi	1 ay sonra klinik iyileşme
5	50/E AS	IFX 120 ay	MTX	Yüzde asimetri	Sol fasiyal paralizi	-	-	Steroid, fizik tedavi	2 ay sonra klinik düzelme
6	46/E SpA	ADA 6 ay	MTX	Baş ağrısı	Psödotüm serebride kötüleşme	-	-	Diazomid	Semptomları aralıklı devam ediyor
7	64/E AS	ETA 3 ay	-	Bacaklarda uyuşma	Radiküler nöropati	-	sağ L5 miyotomal düzeyde kronik nitelikli spinal/radiküler etkilenme	pregabalin	1.5 ay sonra klinik düzelme
8	67/K SpA	IFX 3 ay	MTX	Bacaklarda uyuşma, karıncalanma	sensorimotor polinöropati	-	Alt ekstremitelerde duysal ağırlıklı sensorimotor polinöropati	pregabalin	Düzelme Ø
9	50/E AS	IFX 36 ay	MTX	Sol el 4.-5. parmakta uyuşma	Kübital tünel sendromu	-	Solda kübital tünel sendromu ile uyumlu bulgular	operasyon	Tam düzelme
10	62/K RA	TCZ 18 ay	-	Baş dönmesi, halsizlik	Meningiom	orta hat falks düzeyinde 7 mm meningiom	-	Tedavisiz izlem	Stabil

11	57/E AS	ADA 36 ay	-	Bacakta uyuşma ve titreme	Grade 2 astrosito m	Sağ singulat gyrus düzeyinde, derece 2-3 glial tümör ile uyumlu olabilecek 57x43 mm kitlesel lezyon	-	Operasyon / RT	Tedavi süreci devam ediyor
12	20/K SpA	ADA 11 ay	SSZ	Yüzün sol yarısı ve sol elde uyuşma	Yeni MS atağı	Medulla spinaliste ve her iki peritrigonal alanda ve sol lateral ventrikül komşuluğunda demyelinizan hastalığa ait plaklar	-	Pulse steroid, IFN	1 ay içinde semptomlar da düzelme
13	67/E AS	CZP 48 ay	MTX	İdrar tutamama, bacaklarda güçsüzlük	Kauda equina	-	-	Fizik tedavi	
14	54/K AS	IFX 36 ay	-	El ve ayaklarda uyuşma	Duysal Nöropati	-	elektrofizyolojik inceleme normal	Tedavisiz izlem	Semptomlar devam ediyor
15	60/K AS	SEC 23 ay	MTX	Yürümeye güçlük	CIDP progresy onu	-	sensöriyal ağırlıklı polinöropati zemininde sol L5 miyotomal düzeyde radiküler / spinal etkilenme ile uyumlu	IVIG, RTX	Semptomlar da düzelme
16	42/K RA	TOFA 5 ay	MTX	Kollar ve bacaklarda güçsüzlük, uyuşma	GBS	-	Bilateral unlar sinir motor dalında amplitüd düşüklüğü, dirsek segmentinde amplitüd kaybı	IVIG, plazmaferez	Semptomlar da düzelme

Kısaltmalar : ADA: adalimumab, AS: ankilozan spondilit , CIDP: kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati, CZP: sertolizumab, E: erkek, ETA: etanersept, GBS: Guillain Barre Sendromu, HCQ: hidroksiklorokin, IFN: interferon, IFX: infliksimab, IVIG: intravenöz immunoglobulin, K: kadın, LEF: leflunomid, MS: multipl skleroz, MTX: metotreksat, NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, PsA: psöriatik artrit, RA: romatoid artrit, RT: radyoterapi, RTX: rituksimab, SEC: sekukinumab, SpA: spondiloartrit, SSZ: salazoprin, TCZ: tocilizumab, TOFA : tofasitinib

Hastalarda gelişen nörolojik yan etkiler ve tedavileri;

Olgu 1: 38 yaşında erkek hastaya adalimumab tedavisinden 36 ay sonra yeni gelişen MS tanısı konuldu ve biyolojik tedavisi hemen kesildi. Ancak hastada klinik ve radyolojik olarak progresyon görüldü ve şu anda RRMS olarak tedavi almakta.

Olgu 2: 61 yaşında erkek hastaya sekukinumab tedavisinden bir ay sonra sol bacak ve uylukta ağrı ve uyuşma olması üzerine yapılan değerlendirmede diyabetik amyotrofi tanısı konuldu. Hastanın tedavisi kesildi ve nöroloji bölümü tarafından IV immunoglobulin ve pregabalin başlandı. Hastanın semptomları aralıklı olarak devam etmekte.

Olgu 3: 50 yaşında myastenia gravis tanılı kadın hastanın etanersept tedavisinden 36 ay sonra yürürken sağa çekme şikayeti olması üzerine MG atağı düşünülerek tedavisi kesildi. Hastanın almakta olduğu mestinon tedavisine devam edildi ve bir ay sonra semptomlarda gerileme izlendi.

Olgu 4: 41 yaşında kadın hastada adalimumab tedavisinden 4 ay sonra düşük ayak gelişti. Hastanın anti-TNF tedavisi kesildi. Fizik tedaviye başlandı ve bir ay sonra klinik olarak düzelme izlendi.

Olgu 5: 50 yaşında erkek hastada infliksimab tedavisinden 120 ay fasiyal paralizi gelişti. Hastanın anti-TNF tedavisi kesilmedi. Steroid ve fizik tedavi ile iki ay sonra iyileştiği görüldü.

Olgu 6: 46 yaşında psödotümör serebri tanılı hastanın adalimumab tedavisinden 6 ay sonra baş ağrısı şikayeti gelişti. İleri incelemeler sonucunda hastalık progresyonu düşünülerek tedavisi kesildi ve almakta olduğu diazomidin dozu artırıldı. Ancak hastanın baş ağrıları aralıklı olarak tekrarlamakta.

Olgu 7: 64 yaşında erkek hasta etanersept tedavisinden 3 ay sonra bacaklarda uyuşma şikayeti başladı. Hastaya yapılan EMG’de sağ 15 miyotomal düzeyde ilimli kronik nitelikli spinal/radiküler etkilenme saptanması üzerine pregabalin başlandı ve biyolojik ajan tedavisine devam edildi. 1.5 ay sonra semptomlarında düzelme görüldü.

Olgu 8: 67 yaşında kadın hasta infliksimab tedavisinden 3 ay sonra bacaklarda uyuşma ve karıncalanma gelişmesi üzerine yapılan EMG’de alt ekstremitelerde duysal ağırlıklı sensorimotor polinöropati saptanması üzerine hastaya pregabalin başlandı ve biyolojik ajana devam edildi. Ancak hastanın semptomları devam etmekte.

Olgu 9: 50 yaşında erkek hastada infliksimab tedavisinden 36 ay sonra sol el 4.-5. parmaklarında uyuşma olması üzerine yapılan değerlendirmede kübital tünel sendromu saptandı. Hastanın biyolojik ajanı kesilmedi. Operasyon sonrası semptomları düzeldi.

Olgu 10: 62 yaşında kadın hasta tocilizumab tedavisinden 18 ay sonra baş dönmesi ve halsizlik şikayetleri gelişti. Hastada orta hat falks düzeyinde 7 mm meningiom saptandı. Hastanın biyolojik tedavisi kesildi. Romatolojik açıdan tedavisiz olarak takip edilmekte ve hastalığı stabil durumda.

Olgu 11: 57 yaşında erkek hastanın adalimumab tedavisinden 36 ay sonra bacaklarında uyuşma ve titreme gelişmesi üzerine yapılan değerlendirmede sağ singulat gyrus düzeyinde, derece 2-3 glial tümör ile uyumlu olabilecek 57x43 mm kitlesel lezyon tespit edildi. Grade 2 astrositom tanısı alan hastanın biyolojik tedavisi kesildi ve opere edildi. Ardından RT’ye başlandı. Hastanın onkolojik tedavisi halen devam etmekte.

Olgu 12: 20 yaşında dış merkez MS tanılı kadın hastada adalimumab tedavisinden 11 ay sonra MS atağı gelişti. Hastanın tedavisi kesildi ve iv pulse metilprednizolon ile IFN (interferon) başlandı. Bir ay sonra semptomlarında düzelme görüldü.

Olgu 13: 67 yaşında erkek hastada sertolizumab tedavisinden 48 ay sonra idrar tutamama ve bacaklarda güçsüzlük gelişti. Hastanın anti-TNF tedavisi kesildi ve MS açısından araştırıldı ancak hastaya kauda equina sendromu tanısı konuldu. Fizik tedavi programına alınan hastanın semptomları devam etmekte.

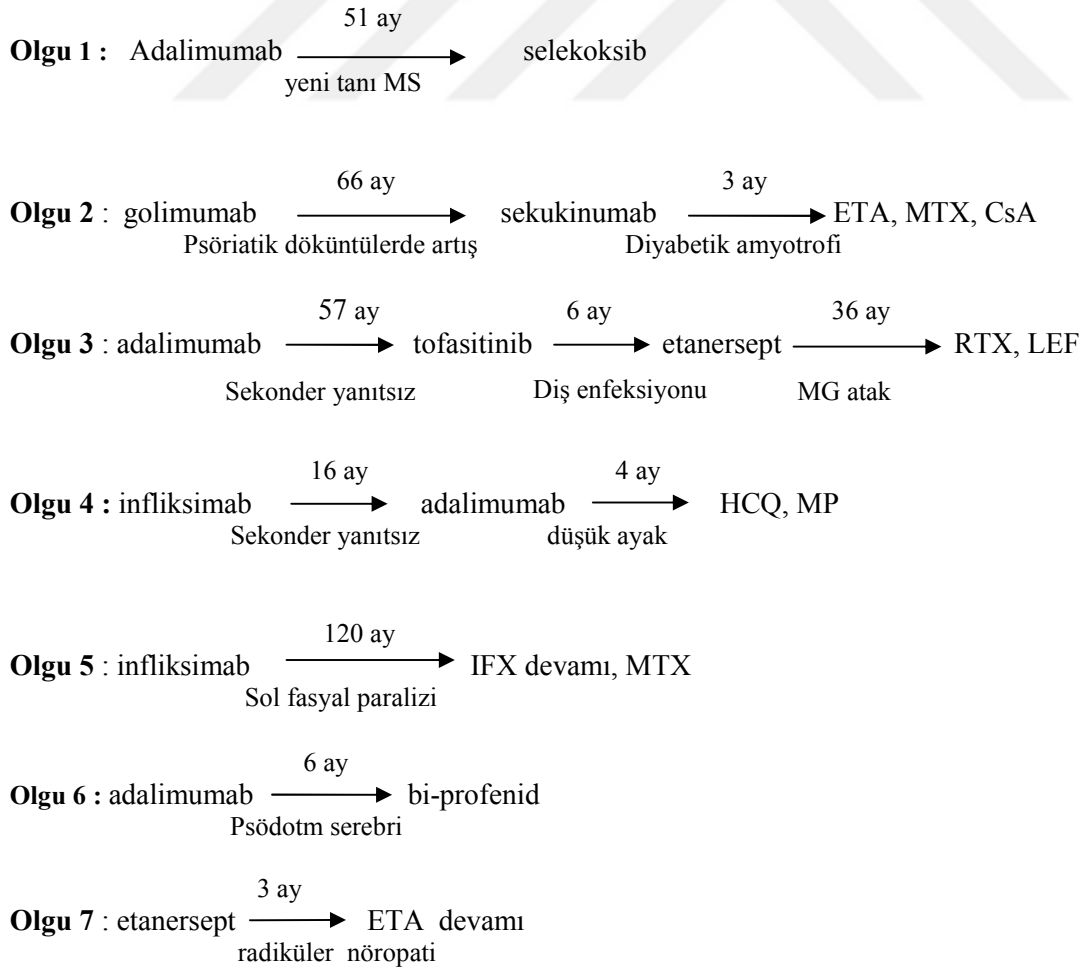
Olgu 14: 54 yaşında kadın hastada infliksimab tedavisinden 36 ay sonra el ve ayaklarda uyuşma şikayeti olması üzerine yapılan EMG’de ve kranial görüntülemelerde herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastanın anti-TNF tedavisi kesilmedi ancak nörolojik semptomları aralıklı olarak tekrar etmekte.

Olgu 15: 60 yaşında CIDP tanılı kadın hastada sekukinumab tedavisinden 23 ay sonra yürümede güçlük gelişti. Atak düşünülen hastanın biyolojik tedavisi kesildi. IV immunglobulin ve ritüksimab başlandı. Hastanın semptomlarında düzelme görüldü.

Olgu 16: 42 yaşında kadın hastada tofasitinib tedavisinden 5 ay sonra kollardan bacaklara yayılan uyuşma ve güçsüzlük şikayetleri gelişti. Hastaya yapılan tetkikler sonucu GBS tanısı kondu. Tedavisi kesildi. Hastaya IVIG ve plazmaferez tedavileri uygulandı. Hastanın semptomlarında 1.5 ay sonra düzelme görüldü.

İzlem süresince altı hastada (%37,5) semptomlar devam ederken, dokuz hastada (%56,3) semptomlarda düzelme görüldü. Bir hastada ise (%6,3) nörolojik semptomlarda progresyon izlendi.

Nörolojik yan etki gelişen hastaların tedavi sıralaması ve kesilme nedenleri



Olgu 8 : infliksimab $\xrightarrow{3 \text{ ay}}$ IFX devam
sensörimotor polinöropati

Olgu 9 : infliksimab $\xrightarrow{48 \text{ ay}}$ IFX devamı
kübital tünel sendromu

Olgu 10 : infliksimab $\xrightarrow{12 \text{ ay}}$ etanersept $\xrightarrow{36 \text{ ay}}$ abatacept $\xrightarrow{68 \text{ ay}}$ tocilizumab $\xrightarrow{18 \text{ ay}}$ MP
Primer yanıtız sık gribal enf sekonder yanıtız meningiom

Olgu 11 : adalimumab $\xrightarrow{36 \text{ ay}}$ MP, naproksen
Grade 2 astrositom

Olgu 12 : adalimumab $\xrightarrow{11 \text{ ay}}$ kolşisin, SSP
MS atak

Olgu 13 : etanersept $\xrightarrow{27 \text{ ay}}$ sertolizumab $\xrightarrow{16 \text{ ay}}$ etanersept $\xrightarrow{15 \text{ ay}}$ sertolizumab $\xrightarrow{48 \text{ ay}}$ MTX
Sınırlı yanıt Sınırlı yanıt sekonder yanıtız kauda equina

Olgu 14 : adalimumab $\xrightarrow{3 \text{ ay}}$ infliksimab $\xrightarrow{3 \text{ ay}}$ IFX devamı
Sekonder yanıtız duysal nöropati

Olgu 15 : adalimumab $\xrightarrow{12 \text{ ay}}$ infliksimab $\xrightarrow{27 \text{ ay}}$ sertolizumab $\xrightarrow{9 \text{ ay}}$ sekukinumab $\xrightarrow{23 \text{ ay}}$ RTX, IVIG
Primer yanıtız sekonder yanıtız psöriatik döküntü CIDP atak

Olgu 16 : tofasitinib $\xrightarrow{5 \text{ ay}}$ IVIG, Plazmaferez, MTX, Metilprednizolon
GBS

Hastalarda son biyolojik tedaviden sonra ortalama yan etki gelişme süresi $26,37 \pm 29,57$ aydı. Ancak bazı hastaların birden fazla biyolojik ajan kullanma hikayesi olup, ilk biyolojik tedavi başlangıcından nörolojik yan etki gelişene kadar geçen toplam tedavi süre ortalaması $51,31 \pm 44,26$ (3-134) aydı. Sekiz (%50,0) hastada ilk sıra biyolojik ajandan sonra nörolojik yan etki görülürken, dört (%25,0) hastada ikinci sıra tedaviden sonra, bir (%6,25) hastada üçüncü sıra tedaviden sonra ve üç (%18,75) hastada da dördüncü sıra tedaviden sonra yan etki görülmüştür.

Tablo 6 Biyolojik ajan devam durumu ve semptomlarla ilişkisi

	Semptomlar aynı/ilerleme	Semptomlarda düzelme
Biyolojik ajan kesilmiş	5(%45,5)	6(%54,5)
Biyolojik ajana devam edilmiş	2(%40)	3(%60)
Fisher's exact test		

Yan etki gelişen hastaların 11'inde (%68,75) biyolojik tedavi kesildi. Biyolojik tedavisi kesilen hastaların altısında (%54,5) semptomlarda düzelme görülürken beşinde (%45,5) semptomlar devam etmekteydi. Yan etki gelişen hastaların beşinde (%31,25) ise biyolojik tedaviye devam edildi. Bu hastaların üçünde (%.60) semptomlarda düzelme görülürken, ikisinde (%40) semptomlar devam etmekteydi.

Tablo 7. Yan etki gelişen hastaların güncel romatolojik tedavisi

		N	%
1	NSAII (selekoksib)	1	6,3
2	Etanersept	1	6,3
3	Rituksimab+leflunomid+metilprednizolon	1	6,3
4	Hidroksiklorokin+metilprednizolon	1	6,3
5	İnflksimab+metotreksat	1	6,3
6	Kolşisin+biprofenid	1	6,3
7	Etanersept	1	6,3
8	Sertolizumab+metotreksat+diklofenak	1	6,3
9	Golimumab+metotreksat	1	6,3
10	Metilprednizolon	1	6,3
11	Metilprednizolon+naproksen	1	6,3
12	Kolşisin+sülfasalazin	1	6,3
13	Metotreksat	1	6,3
14	İnflksimab	1	6,3
15	Rituksimab+metotreksat	1	6,3
16	Metotreksat+metilprednizolon	1	6,3

Sekukinumab tedavisi altında nöropatik semptomları gelişen ve biyolojik tedavisi kesilen hastaya Bruns Gerland Sendromu (Diyabetik Amyotrofi) tanısı konulmuş olup sonrasında eklem yakınmalarından dolayı etanercept tedavisi başlanmıştır. Hastanın semptomları aralıklı olarak devam etmektedir. Bir diğer hastada inflksimab tedavisi altında sol fasiyal paralizi gelişmiş olup hastanın biyolojik tedavisine devam edilmiştir. Nörolojik tedavi devamında hastanın paralizisi gerilemiştir. Radikülopati, sensörimotor polinöropati ve duysal nöropati gelişen üç hastada da biyolojik tedavilere devam edilmiştir ve ikisinin mevcut nörolojik yakınmaları devam etmektedir. Bir hastada da inflksimab altında kübital tünel sendromu gelişmiştir. Hastanın operasyon sonrası semptomlarında düzelme görülmüştür. Takip sürecinde primer romatolojik hastalık aktivasyonu nedeniyle hastaya golimumab tedavisi başlanmıştır. Hastanın şu anda nörolojik bir yakınması yoktur.

Çalışmamızda iki hastanın biyolojik tedavileri kesildikten sonra tekrar başlanmıştır. Bunlardan birinde zaten kronikleşmiş olan nöropatik semptomlar devam etmektedir. Diğerinde ise herhangi bir nörolojik bulgu izlenmemiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada romatoloji polikliniğinde takipli, biyolojik tedavi alan hastalarda görülen nörolojik yan etkileri, bu tedaviler ile ilişkilendirilen nörolojik semptomların sıklığı, tipi, şiddeti, ve romatizmal tedavi kesilmesi ile semptomların seyri ve ek nörolojik tedavi ihtiyacı gösterip göstermemesi gibi çeşitli değişkenleri değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca kullanılan biyolojik tedavilerin tipinin bahsedilen nörolojik semptomlarla ilişkisini de değerlendirdik.

Çalışmamızda biyolojik tedavi alan 877 hastadan 16'sında (% 1,8) nörolojik yan etki görüldü. Hastaların yaş ortalaması $51,8 \pm 12,53$ (20-67), ortalama tanı yaşı $41,13 \pm 12,02$ (15-60) ve hastaların ortalama hastalık süresi $10,69 \pm 4,86$ (4-20) yıl olarak bulundu. Gelişen yan etkiler incelendiğinde sıklık sırasına göre; dokuz hastada (n=9, %56,25) periferik nöropati (diyabetik amiotrofi, düşük ayak, kauda equina sendromu, kübital tünel sendromu, myastenia graves progresyonu, sol fasyal paralizi, radiküler nöropati, sensörimotor polinöropati, duysal nöropati), iki hastada (n=2, %12,5) intrakraniyal kitle (meningiom, grade 2 astrositom), iki hastada (n=2, %12,5) SSS demiyelinizan hastalığı (MS), iki hastada (n=2, %12,25) periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalığı (GBS, CIDP hastalık progresyonu) ve bir hastada ((n=1, %6,25) baş ağrısı sendromu (psödotm serebri) görüldü. Hastalarda son biyolojik tedaviden sonra ortalama yan etki gelişme süresi ortalama $26,37 \pm 29,57$ aydı. Çoklu sıra biyolojik tedavi alan hastalar olduğu düşünülecek olursa; hastaların ilk biyolojik tedavi başlangıcından itibaren nörolojik yan etki gelişene kadarki toplam tedavi süreleri ise ortalama $51,31 \pm 44,26$ (3-134) aydı. Dolayısıyla hastalarda görülen bu nörolojik semptomlar sadece kullanmakta olduğu son biyolojik ajan ile ilişkili olmayabilir. Daha önce kullanmış olduğu biyolojik ajanlar ve/veya DMARD kombinasyonları da demiyelinizasyon sürecinin başlamasına katkı sağlamış olabilir.

Hastaların hiçbirinde nörolojik hastalık açısından pozitif aile öyküsü yoktu ve nörolojik yan etki gelişen 16 hastanın 11'i (%68,75) biyolojik tedavi ile birlikte DMARD tedavisi de kullanmaktaydı. Sekiz (%72,7) hasta metotreksat, bir (%9,0) hasta leflunomid, bir (%9,0) hasta hidroksiklorokin ve bir (%9,0) hasta da sülfasalazin kullanmaktaydı. Nörolojik yan etki için alternatif açıklamaları araştırarak olursak yüksek doz ışınlama ile birlikte kullanıldığında MTX'in beyinde çeşitli nörolojik sekellerle (demiyelinizasyon ve hatta nekroz gibi) ilişkili olduğu bulunmuştur(102). Ancak bu değişiklikler sadece lenfoproliferatif ve

miyeloproliferatif malignitelerin SSS profilaksisine yönelik tedavi protokollerinde yüksek doz MTX (intravenöz, intratekal, intraventriküler) kullanımı ile bildirilmiştir. Romatolojik hastalıklarda kullanılan dozlar ise onkolojik tedavi protokollerindekilere göre oldukça düşüktür. Leflunomid kullanımı ile de benzer şekilde nörolojik yan etkiler bildirilmiştir. Bonnel ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı bir çalışmada farklı romatolojik endikasyonlar ile leflunomid kullanan 80 hastada periferik nöropati geliştiği gösterilmiştir(103). Eşlik eden diğer ilaçlarla ilgili yapılan literatür araştırmasında ise herhangi bir nörolojik olaya rastlanmamıştır. Tüm bu veriler doğrultusunda özellikle metotreksat olmak üzere diğer DMARD'ların da nörolojik yan etki gelişimine katkıda bulunabileceği de bir tartışma konusu olabilir.

Tedavide beş hasta (%31,3) adalimumab, dört hasta (%25,0) infliksimab, iki hasta (%12,5) etanersept, bir hasta (%6,3) sertolizumab, bir hasta (%6,3) tosilizumab, bir hasta (%6,3) tofasitinib, iki hasta (%13,3) sekukinumab kullanmaktaydı. 16 hastanın MRG incelendiğinde iki tanesinde santral demyelinizasyon bulgusu ve iki tanesinde de kitlesel lezyon ile uyumlu bulgular vardı. İki hastada da periferik demyelinizan hastalık mevcuttu. Bu hastalardan bir tanesinde, öncesinde MS öyküsü mevcuttu. En sık görülen semptom ekstremitelerde uyuşma ve ağrı yani nöropatik yakınmalar idi. Hastalarda nörolojik semptom gelişmeden önceki biyolojik tedavi süresi ortalama 27,8 aydı

Yan etki gelişen hastaların 11'inde (%68,8) biyolojik tedavi kesildi. Biyolojik tedavisi kesilen hastaların altısında (%54,5) semptomlarda düzelme görülürken, beşinde (%45,5) semptomlar devam etmekteydi. Yan etki gelişen hastaların beşinde (%31,2) ise biyolojik tedaviye devam edildi. Bu hastaların üçünde (%60) semptomlarda düzelme görülürken, ikisinde (%40) semptomlar devam etmekteydi. Biyolojik tedavi kullanırken ortaya çıkan nörolojik yan etki için biyolojik ajanın kesilmesi nörolojik semptomların düzelmesinde etkisiz gibi gözükmemekte ve bu da biyolojik ajanların haksız yere bu konuda suçlanabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Tablo 8 : Literatür verileri özeti (14,85,104–113)

Çalışma türü		Nörolojik yan etki görülen hasta sayısı	Nörolojik yan etkinin türü
Hutto ve ark. 2021	Retrospektif kohort	21	PSS demiyelinizan hastalığı
Kalinowska ve ark. 2020	Vaka raporu	1	SSS demiyelinizan hastalığı (MS)
Kemanetzoglou ve ark 2017	Derleme	122	83 hasta SSS demiyelinizan hastalığı 37 hasta monofazik demiyelinizan olay 2 hasta tümeaktif lezyonlar
Zhu ve ark. 2016	Derleme		
	ETA 15 faz 3 çalışması- 6990 hasta	1	1 hasta SSS demiyelinizan hastalığı (MS)
	ETA 4 faz 4 çalışması- 4248 hasta	3	3 hasta SSS demiyelinizan hastalığı
	ETA Vaka serileri/raporları	4	2 hasta SSS demiyelinizan hastalığı 2 hasta PSS demiyelinizan hastalığı
	ADA 12 faz 3 çalışması- 5204 hasta	0	
	ADA Faz 4 çalışması- 6059 hasta	0	
	ADA Vaka serileri/raporları	6	2 hasta SSS demiyelinizan hastalığı 4 hasta PSS demiyelinizan hastalığı
	IFX 13 faz 3 çalışması- 2322 hasta	1	1 PSS demiyelinizan hastalığı
	IFX Faz 4 çalışması- 660 hasta	0	
	IFX Vaka serileri/raporları	9	1 hasta SSS demiyelinizan hastalığı 8 hasta PSS demiyelinizan hastalığı
Theibich ve ark. 2014	Vaka serisi	6	4 hasta SSS demiyelinizan hastalığı (MS) 1 hasta MS benzeri durum 1 hasta PSS demiyelinizan hastalığı
Seror ve ark. 2013	Retrospektif kohort	33	22 hasta SSS demiyelinizan hastalığı 11 hasta PSS demiyelinizan hastalığı
Andreadou ve ark. 2013	Vaka serisi	4	SSS demiyelinizan hastalığı
Matsumoto ve ark. 2012	Vaka raporu	1	PSS demiyelinizan hastalığı
Titelbaum ve ark. 2005	Vaka raporu	1	SSS demiyelinizan hastalığı (MS)
Mohan ve ark. 2001	Retrospektif kohort	20	PSS demiyelinizan hastalığı
Sicotte ve Voskuhl 2001	Vaka raporu	1	SSS demiyelinizan hastalığı (MS)
TÜRKBİO kohortu	Retrospektif kohort	16	2 hasta SSS demiyelinizan hastalığı (MS) 2 hasta PSS demiyelinizan hastalığı 2 hasta intrakranyal kitle 1 hasta baş ağrısı sendromu 9 hasta periferik nöropati

Hutto ve arkadaşları 2021 yılında yaptığı kohortta; 1998-2020 yılları arasında ABD’de Mass General Brigham Hastanesi’nde adalimumab, infliksimab, sertolizumab, golimumab ve etanersept alan ve ek olarak SSS demiyelinizan hastalık teşhisi konan 21 hastayı incelemiştir. Bu hastalardan on tanesi adalimumab, altı tanesi etanersept ve 5 tanesi

infliksimab almaktaydılar. Hastaların yaşları 16 ile 68 arasında değişmekteydi. Demiyelinizan hastalık ortaya çıkana kadarki tedavi süresi ortalama 12 aydı. Beş hastada (%24) görülmekle birlikte , en sık görülen semptom görme bozukluğuydu. 21 hastadan sadece bir tanesi ölmüştür ki bu hastada gelişen SSS demiyelinizan hastalık TNFi'ne bağlanmamıştır. 21 hastadan ikisi takip dışı kalmıştır ve 19 hastada takibe devam edilmiştir. Takip edilen 19 hastanın 12'sinde (%63) takip süresi boyunca klinik olarak veya radyografik olarak demiyelinizasyon devam etmiştir. Bir hasta, gelişen yan etkiden sonra TNFi'nin kesilmesine rağmen iki klinik nöks yaşamıştır. Hastaların 18'inde demiyelinizan hastalık geliştikten sonra tedavi kesilmiştir. 21 hastanın üçünde mevcut TNFi tedavisine devam edilmiştir. Birinde SSS demiyelinizan hastalığın regrese olduğu görülmüştür. Diğer iki hastada yeni MRG lezyonları ve klinik relapslar yaşanmıştır. Bir hastada da farklı bir TNFi tedavisine geçilmiştir (etanersept → adalimumab) ve hastada iki yıl sonra optik nörit ile klinik relaps görülmüştür. Geriye dönük olarak bakıldığında daha önceden toplam dört hastada geçici nörolojik bozukluk olduğu bildirilmiştir ve iki hastada da önceden asemptomatik beyaz cevher lezyonları olduğu görülmüştür. Bu kohortun son izlemindeki verilere bakılacak olursa ; nihai olarak 10 hastaya MS tanısı konmuştur [10/20; 9 RRMS ve 1 PPMS (primer progresif multipl skleroz) (1 eksitus)], bunlardan %40 (8/20) TNFi ile ilişkili demiyelinizasyon ve %10 belirsizdir (2/20) . SSS demiyelinizasyonuna bağlanamayan sadece bir hasta ölmüştür. Takip süresinin sonunda, 8/19 (%42) hasta bir noktada hastalık modifiye edici tedavi almıştır. En sık olarak ise anti-CD-20 ajanları reçete edilmiştir (4 okrelizumab, 2 rituksimab) (106).

Zhu ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları derlemede; psöriazis ve psöriatik artrit endikasyonu ile adalimumab , infliksimab ve etanersept alan hastalarda gelişen santral ve periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları tanımlamak üzere 1965 ve 2015 yılları arasındaki faz 3, faz 4 klinik çalışmalarını , vaka serilerini ve vaka bildirimlerini araştırmışlardır. Etanersept tedavisini takiben güvenlik bilgilerinin yer aldığı toplam 15 faz III randomize kontrollü psöriazis çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalara toplam 6990 hasta dahil edilmiştir sadece bir MS vakası bildirilmiştir. Yine etanersept ile üç demiyelinizan hastalığın bildirildiği , dört tane post-marketing sürveyans çalışması yapılmıştır. Vaka raporları ve vaka serilerinde toplam dört etanersept ile ilişkili demiyelinizan bozukluk vakası rapor edilmiştir. Semptomların başlamasından önce ortalama ilaç tedavisi süresi 3 yıldır. Hastaların yarısında nörolojik semptomlar etanerseptin kesilmesini takiben başka bir müdahale olmaksızın tamamen düzelmiştir. Bir hastanın semptomları değişmeden kalırken, MS'li başka bir hasta interferon tedavisine rağmen semptomlarda kötüleşme yaşamıştır. Adalimumab ile psöriazis

tedavisini takiben gelişen demiyelinizan bozukluklarla ilgili güvenlik verileriyle toplam 12 faz III randomize klinik çalışma tanımlanmıştır. Genel olarak, adalimumab tedavisi alan toplam 5204 hasta vardır ve bildirilmiş bir demiyelinizan bozukluk vakası yoktur. Rutin klinik uygulamada adalimumabın uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren devam eden 10 yıllık bir gözlem kaydının (ESPRIT) 5 yıllık analizinde, adalimumab kullanan orta-şiddetli psöriazis hastalığı olan 6059 hasta izlenmiştir ve bugüne kadar bildirilmiş bir demiyelinizan hastalık vakası yoktur. Adalimumab ile ilişkili vaka raporlarında ve vaka serilerinde altı demiyelinizan hastalık vakası rapor edilmiştir. Adalimumab tedavisinin nörolojik olayın başlamasına kadar tedavi süresi ortalama 5.5 aydır. Bildirilen hastalıklar arasında iki ON (optik nörit) ve demiyelinizan polinöropati vakası ve birer CIDP ve bilateral frenik nöropati vakası yer almaktaydı. Nörolojik olayı takiben tüm olgularda adalimumab tedavisi kesilmiştir. Destek tedavi, intravenöz steroidler veya intravenöz immünoglobulin (IVIG) başlandıktan sonra 5/6 hasta tam iyileşme sağlarken bir hastada kısmi düzelme elde edilmiştir. Psöriazis için infliksimab tedavisine ilişkin güvenlik verileriyle birlikte on üç faz III randomize klinik çalışma bulunmuştur. Toplam 2322 hastadan sadece bir tanesinde demiyelinizan polinöropati vakası bulunmuştur. Çok merkezli bir Faz IV çalışmasında , 2 yıllık gözlem süresi boyunca infliksimab alan 660 hastada demiyelinizan hastalık vakası bildirilmemiştir. Bugüne kadar infliksimab ile ilişkili demiyelinizan bozukluklarla ilgili dokuz vaka raporu vardır. Hastaların semptomlarının başlangıcı, tedavinin başlamasından ortalama 15 hafta sonra meydana gelmiştir. Altı demiyelinizan polinöropati vakası ve birer CIDP , MS ve GBS (Guillain Barre Sendromu) vakası bildirilmiştir. Dokuz vakadan yedisi IVIG ve/veya kortikosteroid gerektirmiştir. İnfliksimabın kesilmesi ile bir RRMS vakası ve bir CIDP vakası hariç diğer tüm hastalarda semptomlarda gerileme görülmüştür(109).

Mohan ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı bir çalışmada, 1998'den 2000'e kadar FDA'ye bildirilen, inflamatuvar artrit endikasyonu ile anti-TNF tedavisi alan hastalarda görülen nörolojik semptom vakaları gözden geçirilmiştir. 20 hastanın 18'i etanersept ve ikisi infliksimab tedavisi almaktaydı. Hastaların yaşları, MS görülme yaşı ile benzer olarak 21 ile 56 arasındaydı. MR görüntüleme tetkiki yapılan 19 hastanın 16'sında demiyelinizasyon ile uyumlu bulgular mevcut olup ve bir hastada MRG'si normal olan klinik optik nörit saptanmıştır. Bu hastalardan dördünde önceden MS öyküsü veya MS'i düşündüren semptomlar olduğu belirtilmiştir. Nörolojik semptomlar gelişmeden önceki tedavi süresi 1 hafta ile 15 ay arasında değişmekte olup, ortalama süre 5 aydır. En sık görülen prezentasyon parestezi olup bunu optik nörit semptomu olan bulanık görme takip etmektedir. Diğer

semptomlar yürüme bozukluğu, halsizlik ve mesane disfonksiyonudur. Tüm hastalarda, anti-TNF tedavisi bırakıldıktan sonra nörolojik semptomların tamamen veya kısmen düzeldiği görülmüştür. İki hastada etanersept devam edilmiştir ve nörolojik semptomları da devam etmiştir. Bir hastada ise etanersept kesilip semptomlar düzeldikten sonra tekrar etanersept tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Ve semptomlarının tekrar ortaya çıktığı görülmüştür ve kalıcı nörolojik defisite neden olmuştur. Ancak hastanın etanersept tedavisi başladığı sırada kullandığı steroidin dozu da azaltılmakta olduğundan bu da klinik kötüleşmeye katkıda bulunmuş olabilir(14).

Seror ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada ; Fransa'da 2005 ve 2008 yılları arasında romatoloji ve İç Hastalıkları uzmanlarından aldıkları veriler doğrultusunda inflamatuvar hastalıklarda TNF i kullanımıyla görülen santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarını incelemişlerdir. Anti-TNF-a tedavisi sırasında 33 hastada demiyelinizan hastalık gelişmiştir. Hiçbir hastada ve ailesinde demiyelinizan hastalık geçmişi yoktur. Nörolojik hastalık gelişene kadar hastaların toplam tedavi süresi ortalama 19.7 aydır. 15 hasta infliksimab, 12 hasta etanersept ve 6 hasta adalimumab almaktaydılar. 16 hasta beraberinde DMARD tedavisi de almaktaydı. 10 hastada MTX, 3 hastada SSZ, 2 hastada LEF ve 1 hastada AZA kullanımı vardır. Yedi hasta daha önce başka bir antiTNF-a tedavisi almıştır ve altısında nörolojik semptomlar görülmemiştir. 22 hastada SSS tutulumu görülmüştür . 16 ensefalik tutulum, dördünde ensefalik tutulumun da görüldüğü sekiz transvers miyelit ve ikisinde ensefalik tutulum ve birinde transvers myelitin görüldüğü beş optik nörit vakası vardır. Ve tüm hastalarda tedavi kesilmiştir. 13'ü pulse metilprednizon ve 2'si yüksek doz prednizon olmak üzere on beş hasta nörolojik tutulum için glukokortikoid almıştır . Nörolojik semptomlar 12'sinde tamamen , 8'inde kısmen gerilemiş ve 2'sinde sabit kalmıştır. Ortalama 19.7 aylık takipten sonra 5 hastada nüks görülmüştür. Hepsi yeni nörolojik semptomlar ve yeni MRG lezyonları ile ensefalik tutulum şeklinde nüks etmiştir. Üç hasta etkinlikle IFN-b almıştır, ancak bir hasta IFN'ye rağmen nüks etmiştir. Dokuz hastada CIDP ve iki hastada Guillain Barre' sendromu olmak üzere on bir hastada PSS (periferik sinir sistemi) tutulumu görülmüştür. İnfliksimab ile tedavi edilen bir hastada, 2 yıl öncesinde etanercept ile benzer nörolojik semptomlar görülmüş ve bu semptomlar ilaç kesildikten sonra gerilemiştir. 10 hastada anti-TNF- α kesilmiştir. Sekiz hastaya IVIG verilmiştir. İkisinde tamamen ve altısında kısmen olmak üzere IVIG tedavisi alan tüm hastalarda nörolojik semptomlarda gerileme gözlenmiştir. 10 hastadan ikisi spesifik tedavi almamışlardır. Nörolojik semptomlar başlangıçta her ikisinde de sabit kalmıştır, ancak 3 yıl sonra primer

hastalığı için rituksimab başlandığında hastalardan birinde semptomlarda düzelme görülmüştür. Bir hastada anti-TNF-a'ya devam edilmiştir ve nörolojik semptomlar sabit kalmıştır. IVIg'nin kesilmesinden sonra iki hasta, biri 12 ay sonra yeni bir anti-TNF-a tedavi verilmeden ve biri IVIg kesilmesinden 3 ay sonra adalimumab başlandığında nüks etmiştir. Bu son hasta, adalimumabın kesilmesi ve IVIG'in yeniden başlanmasıyla iyileşme göstermiştir (111).

Kalinowska ve arkadaşları 2019 yılında yayınladıkları bir vaka raporunda 69 yaşında seropozitif RA tanılı bir hastayı incelemişlerdir. Hastaya 50 yaşında mtx ile birlikte infliksimab tedavisi başlanmıştır. On dört yıl sonra, yüzün sol yarısında sarkma, karıncalanma, uyuşma ve sol kol ve bacağında güçsüzlük semptomları gelişmiştir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme, kontrastlanan bir sağ parietal kitle ve MS ile ilişkili ek tanı kriterleri ile hastaya MS tanısı konmuştur. Hastada infliksimab tedavisi kesilmiştir. Başvuru tarihi itibarıyla hastanın takibinin dördüncü yılında yeni nörolojik atak görülmeyip hasta, rituksimab , 10 mg/gün prednizon ve 10 mg/hafta subkutan metotreksat ile RA tedavisine devam etmiştir (107).

Andreadou ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı bir vaka serisi ise dört hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaşları 17-56 arasında değişmektedir. Hastaların ikisi AS tanılı ikisi PsA tanılıdır. Hastaların yalnızca birinde nörolojik açıdan pozitif ailesi öyküsü olup diğerlerinde bulunmamaktadır. Hastaların anti-TNF ile tedavi süresi ortalama 5,2 aydır. Hastaların semptomları farklılık göstermekte olup hepsinin MRG'lerinde hiperintens demyelinizan plaklar mevcuttur. Dört hastanın da tedavileri kesilip ve iv pulse metilprednizolon verilmiştir. Ve tüm hastalarda semptomlarda düzelme görülmüştür. (112).

Matsumoto ve arkadaşları, 2012'de 33 yıllık RA tanısı olan 68 yaşında bir kadın hastada yeni başlangıçlı MS vakası tanımlamıştır. Hastada 22 aylık adalimumab tedavisinden sonra baş dönmesi, çift görme ve ataksik yürüyüş gelişmiştir. MRG'de beyaz cevherde, bazıları gadolinyum tutan, yüksek sinyal yoğunluğuna sahip çoklu lezyonlar görülmüştür. Hastaya MS tanısı konulmuştur ve tedavi kesildikten 12 hafta sonra hastanın semptomları gerilemiştir ve MRG'de T2 yüksek yoğunluklu lezyonların artık gadolinyum tutmadığı görülmüştür (104).

Titelbaum ve arkadaşları 2005'te 10 yıllık RA tanısı olan 33 yaşında bir kadın hastada yeni gelişen bir MS vakası tanımlamıştır. Yaklaşık iki yıllık etanersept tedavisi sonrası hastanın

yavaş yavaş koluna ve göğsüne yayılan sağ elinde uyuşma şikayeti başlamıştır. Beyin ve servikal omurganın MR görüntülemesinde multifokal serebral beyaz cevher hastalığı ve bazıları gadolinyum tutan servikal kord lezyonları ortaya çıktıktan sonra etanersept kesilmiştir. Dört ay içinde lezyonları gerileyen hastada etanersept kesildikten altı ay sonra yeni bir servikal kord lezyonu ortaya çıktığı görülmüştür. Tedavi kesildikten bir yıl sonra ise hastada diplopi ve bilateral ptozis gelişmiştir. Beyin MRG'de periaquaduktal bölgede ve korpus kallozumda yeni lezyonlar ortaya çıktığı görülmüştür (85) .

Sicotte ve Voskuhl 2001'de RA öyküsü olan 21 yaşındaki bir kadında yeni başlangıçlı MS vakasını tanımlamıştır. Hastada dokuz aylık etanersept tedavisinden sonra optik nörit gelişmiştir. Beyin MR görüntülemesinde, beyaz cevherde birkaç T2 hiperintensitesi ve iki tane kontrast tutan lezyon tespit edilmiştir. Tedaviye devam edilmiş olup iki ay sonra iki yeni kontrast tutan lezyon saptanmıştır. Bu noktada etanersept kesilmiştir. Altı hafta sonra, hastada yeni nörolojik semptomlar gelişmiştir ve MR görüntülemesinde iki ek lezyon daha görülmüştür(105).

Kemanetzoglou ve Andreadou, 2017'de yukarıda bahsedilen çalışmaları da içine alan geniş kapsamlı bir derleme yapmıştır. Ocak 1990 ile Ağustos 2016 arasında tıbbi literatürde yayınlanan TNF-a blokerleri ile ilişkili SSS demiyelinizasyon vakalarını gözden geçirmiştir. Anti-TNF tedavisi sırasında SSS demiyelinizasyon olayı gelişen 122 vaka tespit edilmiştir: Bunlardan 69 tanesi vaka raporudur. BIOBADASER (İspanya otoimmün hastalıklarda biyolojik tedavi veri tabanı) kayıtlarından 53 vaka ve İspanyol advers olay veri tabanında belirtilen bir vaka vardır. Hastaların 75'i kadın (%61) ve 47'si erkek (%39), yaş ortalaması 45.29 idir. Sadece üç hastanın ailesinde MS öyküsü olduğu bildirilmiştir. Hastaların 61'inde (%50) RA, 14'ünde (%11) AS, 20'sinde (%16) PsA, 10'unda (%8) CH, 18'inde (%15) başka romatolojik ve inflamatuvar hastalıklar vardır. Elli (%41) hasta infliksimab, 57 (%47) hasta etanersept, 19 (%16) hasta adalimumab ve 1 (%1) hasta golimumab ile tedavi edilmiştir. Üç hasta (%2.5) art arda birden fazla TNF- α inhibitör tedavi almıştır. Yedi hasta (%6) semptomların başlangıcında TNF-a blokerleri ve metotreksat ile kombine tedavi almakta olup 28 hasta (%23), anti-TNF- α tedavisine başlamadan önce çoğunlukla metotreksat olmak üzere farklı DMARD'lar almıştır. Semptomların başlamasından önce TNF- α blokerlerine ortalama maruz kalma süresi 17.61 aydır (SD: 18.07, aralık: 3 gün–6 yıl). Önceki çalışmalara göre, anti-TNF- α başlangıcı ile semptomların başlangıcı arasındaki süre yaklaşık 5 aydır (1 hafta-15 ay). Başvuru anında 26 hastada MS (%21), 46 hastada ON (%38), 37 hastada (%30)

monofazik demiyelinizan olay (MDE), 3 hastada (%3) progresif multifokal lökoensefalopati (PML) , iki hastada (%2) tümefaktif lezyonlar, 6 hastada TM (%5) ve iki hastada (%2) lökoensefalopati tanısı doğrulanmıştır. Vakaların %39'u pulse steroid tedavisi (n=48) ile tedavi edilirken, hastaların %12'sine (n=15) oral steroid uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 12.78 aydır. İlginç bir şekilde, yedi hastaya daha uzun takipten sonra MS tanısı konmuştur (ortalama 20.43 ay takip). Mevcut bilgilerin eksik olduğu iki hasta dışında tüm hastalarda TNF- α blokerleri kesilmiştir. Bir hastada tedavi yeniden başlatılıp semptomları tekrarlamıştır. İlk tedaviden sonra 44 hastada (%36) tam iyileşme ve 26 hastada (%21) kısmi iyileşme bildirilirken, 34 hastada (%28) semptomlarda düzelme görülmemiştir. PML'li iki hasta (%1.6) ve MDE'li bir hasta (%0.8) ölmüştür (108).

Bosch ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı bir derlemede ise monoklonal antikör tedavisi sonucu gelişen nörolojik yan etkiler araştırılmıştır. CD20'yi hedefleyen kimerik bir mAb olan rituksimab, romatolojik endikasyonu dışında MS'de de terapötik bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Ancak rituksimab alan üç romatoid artritli hastada ve iki sistemik lupus eritematozuslu hastada PML geliştiği bildirilmiştir. Yine MS'de kullanılan natalizumab ve alemtuzumab ile de PML vakaları bildirilmiştir.(9)

Antonazzo ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada ocak 2004 ve haziran 2016 yılları arasında 13 yıllık süre boyunca FDA İlaç Yan Etki Raporlama Sistemi (FAERS) verileri kullanılarak çeşitli ilaçların kullanımına bağlı MS gelişen vakalar incelenmiştir. Toplam 3.226 MS raporu alınmıştır. Bu 13 yıllık süre içerisinde 1343 vaka (%33) ile antineoplastik ve immünomodülatör ilaçlar ajanlar en sık rapor edilen ilaçlardır. Bunların içinden de etanersept ile 445 vaka, adalimumab ile 329 vaka, infliksimab ile 119 vaka, golimumab ile 28 vaka, sertolizumab ile 13 vaka, tosilizumab ile 15 vaka, rituksimab ile 14 vaka, ustekinumab ile 36 vaka ve abatasept ile 31 vaka bildirilmiştir (114).

Literatür incelendiğinde anti-TNF ve diğer biyolojik ajanlar ile tedavi sırasında nadir bir yan etki olarak nörolojik olayların geliştiği görülmektedir. Literatürde çoğunlukla vaka bildirimleri yer alıp bu konuda yapılmış geniş kapsamlı çalışmalar çok fazla bulunmamaktadır. Bu çalışma, Seror ve arkadaşlarının bildirdiği 33 hastalık çalışma ile Mohan ve arkadaşlarının bildirdiği 20 hastalık çalışmadan sonra 16 hasta ile yapılmış en kapsamlı araştırmadır. Bu iki çalışma da biyolojik tedavi süresi ve ilaç kesildikten sonraki

semptomların durumu açısından çalışmamızla farklılık göstermekte klinik prezentasyon açısından ise benzerlik taşımaktadır.

Genel popülasyonda periferik nöropati prevalansı %1-%12 arasında değişmekte olup, yaşlılarda bu oran %30'lara çıkmaktadır(115). TÜRKBİO veri tabanına kayıtlı, biyolojik tedavi alan hastalarda görülen periferik nöropati prevalansı ise %1,25 olup genel popülasyon ile benzerlik göstermektedir. MS'in toplumdaki prevalansı yaklaşık %0,03 olup farklı ülkelerde bu oran değişmektedir (117). Çalışmamızda ise %0,22 oranında görülmüş olup topluma göre artmış prevalans söz konusudur. Psödötümör serebrinin toplumdaki prevalansı %0,002-0,003 iken (118) araştırmamızda %0,1 oranında saptanmıştır. Amerika Ulusal Beyin Tümörü Derneği'nin verilerine göre primer beyin tümörlerinin prevalansı %0,002 iken çalışmamızda bu oran %0,22 çıkmıştır. Çalışmamızda bulunan periferik nöropatilerin sıklığı genel popülasyonla benzerlik gösterirken diğer gelişen nörolojik yan etkiler genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur.

Yine monoklonal antikorların MS'de kullanılmalarına rağmen paradoks olarak nörolojik yan etki göstermeleri de farklı bir tartışma konusudur. Literatürde genelde PML vakaları bildirilmiştir. Bunun sebebi de mab kullanımına sekonder olarak B hücrelerinin, sitotoksik T hücrelerinin, NK hücrelerin veya T helper'ların eliminasyonu/baskılanması nedeniyle oluşan immünosupresyon olarak düşünülmektedir.

Ayrıca tedavi sırasında görülen nörolojik olayların hastaların mortalite ve morbiditesini artırdığı düşünülecek olursa klinisyenler bu konuda dikkatli olmalıdır. MS'li hastalarda veya ailesinde MS öyküsü olan hastalarda anti-TNF tedaviden kaçınılmalıdır.

Özetle; araştırmamızda biyolojik tedavi alan hasta popülasyonumuzda beyin tümörü, MS, MG gibi nörolojik hastalık prevalansı normal popülasyona göre artmıştır. Bu nedenle; biyolojik tedavi alan hastalar poliklinik vizitlerinde nörolojik semptomlar açısından da sorgulanmalı, muayene edilmeli ve gerekli ise ileri inceleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Biyolojik tedavinin kesilmesi ile nörolojik semptomlarda düzelme/progresyon arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olup bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol & Ther* [Internet]. [cited 2021 Aug 1];117(2):244–79. Available from: https://www.academia.edu/16807514/Tumor_necrosis_factor_antagonist_mechanisms_of_action_A_comprehensive_review
2. Sfrikakis PP, Tsokos GC. Towards the next generation of anti-TNF drugs. *Clin Immunol*. 2011 Dec 1;141(3):231–5.
3. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D. On the role of tumor necrosis factor and receptors in models of multiorgan failure, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Immunol Rev*. 1999;169(3):175–94.
4. Caminero A, Comabella M, Montalban X. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), anti-TNF- α and demyelination revisited: An ongoing story. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2011;234(1–2):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.03.004>
5. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNF α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clin Immunol*. 2008;126(1):13–30.
6. Karampetsou MP, Liossis SNC, Sfrikakis PP. TNF- α antagonists beyond approved indications: Stories of success and prospects for the future. *Qjm*. 2010;103(12):917–28.
7. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax*. 2005;60(10):800–5.
8. Strangfeld A, Listing J. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(6):1181–95.
9. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2011;7(3):165–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.1>
10. Brown AJ, Staugaitis SM. Central Nervous System Vasculitis Complicating Rheumatoid Arthritis in a Patient on a TNF Inhibitor: a Causal Association? Case Report and Systematic Review. *J Vasc*. 2016;2(1):2–5.
11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: Analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):242–51.
12. Zengin O, Onder ME, Alkan S, Kimyon G, Hüseyinova N, Demir ZH, et al. Três casos de miosite induzida pelo anti-TNF e revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(6):590–5.
13. Bruzzese V, Marrese C, Scolieri P, Hassan C, Lorenzetti R, Zullo A. Myasthenia gravis onset during rheumatic disease: A new paradoxical effect of anti-TNF alpha therapy? *Int J Rheum Dis*. 2015;18(3):375–6.
14. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2862–9.
15. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and Neurologic Events Reported in Association with Tumor Necrosis Factor α Antagonism: By What Mechanisms Could Tumor Necrosis Factor α Antagonists Improve Rheumatoid Arthritis but Exacerbate Multiple Sclerosis? *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):1977–83.
16. Kassiotis G, Kollias G. Uncoupling the proinflammatory from the immunosuppressive properties of tumor necrosis factor (TNF) at the p55 TNF receptor level: Implications for pathogenesis and therapy of autoimmune demyelination. *J Exp Med*.

- 2001;193(4):427–34.
17. Lim S-Y. TNF- α : A Paradigm of Paradox and Complexity in Multiple Sclerosis and its Animal Models~!2009-10-07~!2009-11-23~!2010-07-14~! Open Autoimmun J. 2010;2(4):160–70.
18. Brambilla R, Ashbaugh JJ, Magliozzi R, Dellarole A, Karmally S, Szymkowski DE, et al. Inhibition of soluble tumour necrosis factor is therapeutic in experimental autoimmune encephalomyelitis and promotes axon preservation and remyelination. *Brain*. 2011;134(9):2736–54.
19. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience* [Internet]. 2015;302(June):2–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.038>
20. Kalliolias GD, Ivashkiv LB, Program TD. strategies. 2016;12(1):49–62.
21. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2011;25(4):549–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2011.10.004>
22. Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunol Rev*. 2015;264(1):182–203.
23. Linkermann A, Stockwell BR, Krautwald S, Anders HJ. Regulated cell death and inflammation: An auto-amplification loop causes organ failure. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2014;14(11):759–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3743>
24. Nishioku T, Matsumoto J, Dohgu S, Sumi N, Miyao K, Takata F, et al. Tumor necrosis factor- α mediates the blood-brain barrier dysfunction induced by activated microglia in mouse brain microvascular endothelial cells. *J Pharmacol Sci*. 2010;112(2):251–4.
25. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(10):601–11.
26. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(2):418–26.
27. Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. *J Rheumatol*. 2005;32(SUPPL. 74):40–7.
28. Deeks ED. Certolizumab Pegol: A Review in Inflammatory Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2016;30(6):607–17.
29. Love TJ, Kavanaugh A. Golimumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2018;14(11):893–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1524755>
30. Antoni c braun j. Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(suppl 28):152–7.
31. Callen JP. Complications and Adverse Reactions in the Use of Newer Biologic Agents. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26(1):6–14.
32. Connor V. Anti-TNF therapies: A comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int*. 2011;31(3):327–37.
33. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1232–42.
34. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(4):757–90.
35. Danila MI, Patkar NM, Curtis JR, Saag KG. <Danila - Biologics and Heart Failure in Rhuematoid Arthritis Review - Cur Op in Rheum 08.pdf>. 2008;
36. Balakumar P, Singh M. Anti-Tumour Necrosis Factor- a Therapy in Heart Failure :

- Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;99:391–7.
37. Charles PJ, Smeenk RJT, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α : Findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2383–90.
 38. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(6):345–64.
 39. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Vasculitis induced by tumor necrosis factor-targeted therapies. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(6):442–8.
 40. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):847–61.
 41. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF α . *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):403–7.
 42. Gonnet-Gracia C, Barnetche T, Richez C, Blanco P, Dehais J, Schaefferbecke T. Antinuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3):401–7.
 43. Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: Its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res.* 1999;20(2):147–61.
 44. Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5(4):285–94.
 45. Maczynska I, Millo B, Ratajczak-Stefańska V, Maleszka R, Szych Z, Kurpisz M, et al. Proinflammatory cytokine (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 and TNF- α) levels in sera of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Immunol Lett.* 2006;102(1):79–82.
 46. Bickerstaff MCM, Botto M, Hutchinson WL, Herbert J, Tennent GA, Bybee A, et al. Serum amyloid P component controls chromatin degradation and prevents antinuclear autoimmunity. *Nat Med.* 1999;5(6):694–7.
 47. HM L, M H, T W, U G, JR K. Role of apoptosis in autoimmunity. *Apoptosis [Internet].* 2000 [cited 2021 Sep 25];5(5):443–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11256887/>
 48. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):889–94.
 49. Wiik A. Drug-induced vasculitis. 2008;
 50. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, Ménard JF, Goëb V, Lequerré T, et al. Impact of three anti-TNF α biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol.* 2008;28(5):445–55.
 51. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6):756–8.
 52. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van Bosch F Den, Veys EM, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: Biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2192–201.

53. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalu S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3).
54. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, et al. Anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int.* 2006;26(3):209–14.
55. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(6):535–43.
56. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IEA, Van den Bossche N V., Van den Bosch F V., et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1015–23.
57. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van Den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. The effect of TNF α blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: Biological and clinical implications. *Lupus.* 2005;14(12):931–7.
58. Sellam J, Allanore Y, Batteux F, Deslandre CJ, Weill B, Kahan A. Autoantibody induction in patients with refractory spondyloarthropathy treated with infliximab and methotrexate. *Jt Bone Spine.* 2005;72(1):48–52.
59. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):545–51.
60. Rubin RL E and mechanisms of drug-induced lupus. rubin1999.pdf. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11(5):357–63.
61. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-Induced Lupus due to Anti-Tumor Necrosis Factor α Agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):381–7.
62. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology.* 2009;48(7):716–20.
63. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by biological agents. A double-edged sword? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2010;9(3):188–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.10.003>
64. Ferraccioli G, Mecchia F, Di Poi E, Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: Direct and indirect evidence for a possible association with infections. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):358–61.
65. Nosbaum A, Goujon C, Fleury B, Guillot I, Nicolas JF, Bérard F. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab [9]. *Eur J Dermatology.* 2007;17(6):546–7.
66. Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard JP, Houvenagel E, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology.* 2009;48(8):883–6.
67. Körner H, Riminton DS, Strickland DH, Lemckert FA, Pollard JD, Sedgwick JD. Critical points of tumor necrosis factor action in central nervous system autoimmune inflammation defined by gene targeting. *J Exp Med.* 1997;186(9):1585–90.
68. Hofman FM, Hinton ' D R, Johnson, ' And ' K, Merrill JE. TUMOR NECROSIS FACTOR IDENTIFIED IN MULTIPLE SCLEROSIS BRAIN [Internet]. 1989. Available from: <http://rupress.org/jem/article-pdf/170/2/607/1099436/607.pdf>
69. Sharief MK, Hentges R. Association between Tumor Necrosis Factor- α and Disease Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 1991 Aug

- 15;325(7):467–72.
70. Maimone D, Gregory S, Arnason BGW, Reder AT. Cytokine levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1991;32(1):67–74.
71. Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B, Weber T, Tumani H, Broocks A, et al. Tumor necrosis factor α messenger RNA expression in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol.* 1995;37(1):82–8.
72. Van Oosten BW, Barkhof F, Scholten PET, Von Blomberg BME, Adèr HJ, Polman CH. Increased production of tumor necrosis factor α , and not of interferon γ , preceding disease activity in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1998;55(6):793–8.
73. Valentin-Torres A, Savarin C, Hinton DR, Phares TW, Bergmann CC, Stohlman SA. Sustained TNF production by central nervous system infiltrating macrophages promotes progressive autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016;13(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0513-y>
74. Kroner A, Greenhalgh AD, Zarruk JG, PassosdosSantos R, Gaestel M, David S. TNF and Increased Intracellular Iron Alter Macrophage Polarization to a Detrimental M1 Phenotype in the Injured Spinal Cord. *Neuron* [Internet]. 2014;83(5):1098–116. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.027>
75. Kruglov AA, Lampropoulou V, Fillatreau S, Nedospasov SA. Pathogenic and Protective Functions of TNF in Neuroinflammation Are Defined by Its Expression in T Lymphocytes and Myeloid Cells. *J Immunol.* 2011;187(11):5660–70.
76. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JPY. TNF α promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci.* 2001;4(11):1116–22.
77. Ruddle NH, Bergman CM, McGrath KM, Lingenheld EG, Grunnet ML, Padula SJ, et al. An antibody to lymphotoxin and tumor necrosis factor prevents transfer of experimental allergic encephalomyelitis. *J Exp Med.* 1990;172(4):1193–200.
78. Murphy CA, Hoek RM, Wiekowski MT, Lira SA, Sedgwick JD. Interactions Between Hemopoietically Derived TNF and Central Nervous System-Resident Glial Chemokines Underlie Initiation of Autoimmune Inflammation in the Brain. *J Immunol.* 2002;169(12):7054–62.
79. Baker D, Butler D, Scallon BJ, O'Neill JK, Turk JL, Feldmann M. Control of established experimental allergic encephalomyelitis by inhibition of tumor necrosis factor (TNF) activity within the central nervous system using monoclonal antibodies and TNF receptor–immunoglobulin fusion proteins. *Eur J Immunol.* 1994;24(9):2040–8.
80. Alexopoulou L, Kranidioti K, Xanthoulea S, Denis M, Kotanidou A, Douni E, et al. Transmembrane TNF protects mutant mice against intracellular bacterial infections, chronic inflammation and autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2006;36(10):2768–80.
81. Arnason BGW. TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology.* 1999;53(3):457–65.
82. Gregory AP, Dendrou CA, Attfield KE, Haghikia A, Xifara DK, Butter F, et al. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. 2014;488(7412):508–11.
83. Kaltsonoudis E, Voulgari P V., Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13(1):54–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.09.002>
84. Cisternas M, Gutiérrez M, Jacobelli S, Mohan N, Cupps TR. Successful rechallenge with anti-tumor necrosis factor α for psoriatic arthritis after development of

- demyelinating nervous system disease during initial treatment: Comment on the article by Mohan et al [6] (multiple letters). Vol. 46, Arthritis and Rheumatism. John Wiley and Sons Inc.; 2002. p. 3107–8.
85. Titelbaum DS, Degenhardt A, Kinkel RP. Anti-tumor necrosis factor alpha-associated multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(6):1548–50.
 86. Teresa Ruiz-Jimeno, Alejandra Carvajal CM and EA. Demyelinating Disease in a Patient with Psoriatic Arthritis and family history of multiple sclerosis treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1457–8.
 87. Dubcenco E, Ottaway CA, Chen DL, Baker JP. Neurological symptoms suggestive of demyelination in Crohn's disease after infliximab therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(5):565–6.
 88. Toussiroit É, Pertuiset É, Martin A, Melac-Ducamp S, Alcalay M, Grardel B, et al. Association of rheumatoid arthritis with multiple sclerosis: Report of 14 cases and discussion of its significance [1]. *J Rheumatol*. 2006;33(5):1027–9.
 89. Cruz Fernández-Espartero M, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gómez-Reino JJ, et al. Demyelinating Disease in Patients Treated with TNF Antagonists in Rheumatology: Data from BIOBADASER, a Pharmacovigilance Database, and a Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;41(3):524–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.05.003>
 90. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel J-F, et al. Maintenance infliximab in Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
 91. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: Results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492–500.
 92. Fromont A, De Seze J, Fleury MC, Maillefert JF, Moreau T. Inflammatory demyelinating events following treatment with anti-tumor necrosis factor. *Cytokine* [Internet]. 2009;45(2):55–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2008.11.002>
 93. Kaya MM, Tutun H. Monoklonal Antikorlar ve Tedavide Kullanımı. *Turkish J Agric - Food Sci Technol*. 2021;9(3):515–30.
 94. Berghen N, Vulsteke JB, Westhovens R, Lenaerts J, De Langhe E. Rituximab in systemic autoimmune rheumatic diseases: indications and practical use. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* [Internet]. 2019;74(4):272–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1521904>
 95. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination Therapy with Etanercept and Anakinra in the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis Who Have Been Treated Unsuccessfully with Methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1412–9.
 96. Sebba A. Tocilizumab: The first interleukin-6-receptor inhibitor. *Am J Heal Pharm*. 2008;65(15):1413–8.
 97. López-Ferrer A, Laiz A, Puig L. The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017;16(6):733–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1323864>
 98. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1329–39.
 99. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(11):1221–33.
 100. Yamaoka K. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Expert*

- Rev Clin Immunol [Internet]. 2019;15(6):577–88. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1607298>
101. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs [Internet]. 2018;78(7):761–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0908-4>
 102. Feldmann M, Bondeson J, Brennan FM, Foxwell BMJ, Maini RN. The rationale for the current boom in anti-TNF α treatment. Is there an effective means to define therapeutic targets for drugs that provide all the benefits of anti-TNF α and minimise hazards? Ann Rheum Dis. 1999;58(SUPPL. 1):27–31.
 103. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. Clin Pharmacol Ther. 2004;75(6):580–5.
 104. Matsumoto T, Nakamura I, Miura A, Momoyama G, Ito K. New-onset multiple sclerosis associated with adalimumab treatment in rheumatoid arthritis: A case report and literature review. Clin Rheumatol. 2013;32(2):271–5.
 105. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. Neurology. 2001;57(10):1885–8.
 106. Hutto SK, Rice DR, Mateen FJ. CNS demyelination with TNF α inhibitor exposure: A retrospective cohort study. J Neuroimmunol [Internet]. 2021;356(April):577587. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577587>
 107. Kalinowska-Lyszczyk A, Fereidan-Esfahani M, Guo Y, Lucchinetti CF, Tobin WO. Pathological findings in central nervous system demyelination associated with infliximab. Mult Scler J. 2020;26(9):1124–9.
 108. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017;17(4).
 109. Zhu TH, Nakamura M, Abrouk M, Farahnik B, Koo J, Bhutani T. Demyelinating disorders secondary to TNF-inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: A review. J Dermatolog Treat. 2016;27(5):406–13.
 110. Theibich A, Dreyer L, Magyari M, Loch H. Demyelinating neurological disease after treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological outpatient clinic: Description of six cases. Clin Rheumatol. 2014;33(5):719–23.
 111. Seror R, Richez C, Sordet C, Rist S, Gossec L, Durez G, et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: A french national survey. Rheumatol (United Kingdom). 2013;52(5):868–74.
 112. Andreadou E, Kemanetzoglou E, Brokalaki C, Evangelopoulos ME, Kilidireas C, Rombos A, et al. Case Report Demyelinating Disease following Anti-TNF α Treatment: A Causal or Coincidental Association? Report of Four Cases and Review of the Literature. 2013;2013.
 113. Andreadou E, Kemanetzoglou E, Brokalaki C, Evangelopoulos ME, Kilidireas C, Rombos A, et al. Demyelinating Disease following Anti-TNF α Treatment: A Causal or Coincidental Association? Report of Four Cases and Review of the Literature. Case Rep Neurol Med [Internet]. 2013 [cited 2021 Aug 1];2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1506763>
 114. Antonazzo IC, Raschi E, Forcesi E, Riise T, Bjornevik K, Baldin E, et al. Multiple sclerosis as an adverse drug reaction: clues from the FDA Adverse Event Reporting System. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2018;17(9):869–74. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1506763>
 115. Lehmann HC, Wunderlich G, Fink GR, Sommer C. Diagnosis of peripheral neuropathy. Neurol Res Pract. 2020;2(1).
 116. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. Neurol Clin [Internet]. 2018;36(2):253–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>

117. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
118. Akçakaya NH, Akçakaya MO, Sencer A, Yapıcı Z. Idiopathic Intracranial Hypertension: Diagnosis and Therapeutic Approach. *Turkish J Neurol*. 2017;23(2):43–50.
119. Zhao H, Zhang X, Tang Y Da, Zhu J, Wang XH, Li ST. Bell's Palsy: Clinical Analysis of 372 Cases and Review of Related Literature. *Eur Neurol*. 2017;77(3–4):168–72.
120. Al-Badri A, Mbabuike J, Shortt CP, Kiely PJ. Cauda Equina Syndrome: A case study and review of the literature. *Physiother Pract Res*. 2016;37(2):111–7.

