



Sekonder Sjögren Sendromlu Hastalarda Sistemik İnfliksımab Tedavisinin Etkinliği

Effect of Systemic Infliximab Therapy in Patients with Sjögren's Syndrome

Elif Betül Türkoğlu*, Serpil Tuna**, Sevil Alan***, Mehmet İhsan Arman**, Yaşar Tuna****, Mustafa Ünal*

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

***Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

****Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Çeşitli otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösteren sekonder Sjögren sendromlu hastalarda sistemik infliksımab tedavisinin oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyon testlerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya sistemik infliksımab tedavisi başlanan 22 Sjögren sendromlu hastanın 22 gözü dahil edildi. Tedavi öncesinde, tedavinin 3. ve 6. ayında, gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ), anestezili Schirmer 1 testi, floresein ile boyama testi, Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHI) skorları kaydedildi.

Bulgular: İnfliksımab tedavisinin 3. ayında Schirmer skorlarında, GKZ'sinde, floresein ile boyama testi ve OYHI değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi (sırasıyla $p=0,260$, $p=0,357$, $p=0,190$ ve $p=0,07$). İnfliksımab tedavisinin 6. ayında da GKZ, floresein ile boyama testi, Schirmer ve OYHI skorlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı izlendi (sırasıyla $p=0,510$, $p=0,320$, $p=0,220$ ve $p=0,344$).

Sonuç: Romatoid artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılan sistemik infliksımab tedavisinin oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyon testleri üzerine olumlu bir etkisi izlenmedi. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 138-141)

Anahtar Kelimeler: Kuru göz, infliksımab, Sjögren sendromu, tümör nekroz faktör

Summary

Objectives: To investigate the effect of systemic infliximab therapy on tear function tests and the ocular surface in patients with Sjögren's syndrome secondary to various autoimmune diseases.

Materials and Methods: This prospective study included 22 eyes of 22 patients with Sjögren's syndrome who began treatment with systemic infliximab. Tear film break-up time (TBUT), anesthetized Schirmer's 1 test, fluorescein staining test, and Ocular Surface Disease Index (OSDI) scores were recorded before treatment and in the 3rd and 6th months of treatment.

Results: In the 3rd month of infliximab therapy, no significant changes were observed in Schirmer's values, TBUT, fluorescein staining, or OSDI scores ($p=0.260$, $p=0.357$, $p=0.190$ and $p=0.07$, respectively). In the 6th month of infliximab therapy, no significant changes were observed in TBUT, fluorescein staining, Schirmer's value or OSDI scores ($p=0.510$, $p=0.320$, $p=0.220$ and $p=0.344$, respectively).

Conclusion: Infliximab therapy, which is commonly used in systemic autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, and ankylosing spondylitis, did not show a positive effect on ocular surface and tear function tests. (Türk J Ophthalmol 2015; 45: 138-141)

Key Words: Dry eye, infliximab, Sjögren's syndrome, tumor necrosis factor

Giriş

Sjögren sendromu (SS); tüm ekzokrin bezleri, özellikle de tükürük ve lakrimal bezleri tutarak ağız ve göz kuruluğuna neden olan kronik otoimmün bir hastalıktır.¹ Primer ya da romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi diğer bağ doku hastalıklarına ikincil gelişebilir.² Başlangıçta bulgulara yönelik topikal tedavi verilirken yeterli olmadığı durumlarda sistemik kortikosteroidler, immünsupresif ajanlar kullanılmaktadır. Son yıllarda tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) antagonistlerinden infliksimab ve etanersept bu amaçla kullanılmaya başlanmış ve birkaç çalışmada sonuçları sunulmuştur.^{3,4} Zhu ve ark.⁵ yaptıkları bir çalışmada, otoimmün dakrioadenit geliştirilen tavşan modelinde TNF- α inhibe edildiğinde gözyaşı salınımının arttığını izlemiştir. Li ve ark.⁶ ise deneysel kuru göz yaptıkları fare modelinde topikal infliksimab tedavisinin gözyaşı üretimini ve konjonktivadaki goblet hücre sayısını arttırdığını, oküler yüzeydeki inflamatuvar hücreleri ve sitokinleri azalttığını göstermiştir.

Biz de bu çalışmamızda son yıllarda birçok otoimmün hastalıkta başarı ile kullanılmakta olan sistemik infliksimab tedavisinin gözyaşı fonksiyon testlerine ve oküler yüzeye olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

American-European Consensus kriterlerine göre ikincil SS tanısı konulan ve sistemik infliksimab tedavisi başlanacak 22 hasta prospektif çalışmamıza dahil edildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma ile ilgili bireylere ayrıntılı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Biyomikroskopik muayene ile ön segment yapıları değerlendirilerek oküler yüzeyde değişikliğe neden olabilecek kapak hastalığı, oküler cerrahi veya travma öyküsü olan, akut veya kronik oküler enfeksiyonu olanlar veya başka bir nedenden ötürü topikal veya sistemik kortikosteroid tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Sistemik infliksimab (Remicade; Schering-Plough, Quebec, Canada/Centocor, Malvern, PA) tedavi protokolü Crohn hastalığı için 5 mg/kg ve diğer hastalar için 3 mg/kg olarak 0., 2. ve 6. haftalar ve sonrasında 8 haftada bir şekilde belirlendi. Hastalar kullandıkları suni gözyaşı tedavilerine devam ettiler.

İlk muayenede hastaların rutin göz kontrolleri yapıldıktan sonra anti-TNF- α tedavisi başlamadan önce ve ilaç başladıktan sonra 3. ve 6. ayda gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer-1 testi (topikal anestezili) yapıldı. Her vizitte, testler uygulanmadan önce hastalara Türkçe'ye uyarlanmış oküler yüzey hastalığı indeksi (OYHİ) anketi uygulandı. Kuru gözün ciddiyetini ve görme keskinliğine, günlük aktivitelere ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini sorgulayan, 3 bölümden oluşan ve toplam 12 adet soru içeren testte; her bölümdeki oküler semptomlar için 0-4 arasında bir puan verildi (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Hastanın cevapladığı sorulardan aldığı puan toplamı 25 ile çarpılıp; daha sonra geçerli soru sayısına bölünerek (Toplam puan x 25/geçerli soru sayısı) 0-100 arası değişen OYHİ skoru elde edildi.

GKZ ölçümü için, topikal anestetik madde kullanılmaksızın, floreseinli kağıt (Bio Glo Sterile Strips, Rose Stone Enterprises, CA, USA) salinle ıslatılarak alt fornixe değiştirildi. Hastanın üç kere göz kırpması istenerek floreseinin yayılması sağlandı. Yarıklı lamba mikroskobunda, mavi kobalt filtre kullanılarak geniş aydınlatma ile gözyaşı filmi incelendi. Gözyaşı tabakasındaki ilk kırılma zamanı not edildi. Ölçüm birkaç kere tekrarlanarak ortalama değer alındı. GKZ değerinin 10 saniyenin altında ölçülmesi patolojik kabul edildi.

Schirmer testi için standart Schirmer test kağıdı (Tear Flo Sterile Strips, Rose Stone Enterprises, CA, USA) topikal anestetik damlatıldıktan sonra alt göz kapağının 1/3 dış kısmına gelecek şekilde alt fornixe yerleştirildi. Beş dakika sonunda ıslanan kısım milimetre olarak ölçüldü. Altı milimetrenin altı patolojik kabul edildi.

Floresein ile oküler yüzey boyama testinde, floresein içeren kağıt üzerine bir damla prezervansız suni gözyaşı damlatılarak ıslatıldı ve alt palpebral konjonktivaya değiştirilerek gözyaşının bu boyalarla boyanması sağlandı. Oküler yüzey biyomikroskop ile incelendi. Boyama paterni ve belirlenen oküler yüzey harabiyetine göre Oxford derecelendirme sistemi ile kuru göz sınıflandırıldı. Oxford derecelendirme sisteminde konjonktiva ve kornea birlikte değerlendirilmektedir. A'dan E'ye kadar oküler yüzey harabiyetini gösteren ön segment resimlerinden oluşan beş panel vardır. A paneli sıfır dereceye, E paneli ise 4. dereceye karşılık gelmektedir.

Bütün analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA) 17.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Çalışma kapsamındaki hastalara ait OYHİ, GKZ, Schirmer-1 değerlerinin üç ayrı zamandaki ölçümleri t-testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde her hastada bulguların daha şiddetli olduğu gözün ölçümleri dikkate alındı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya, 6 aylık izlem süresini düzenli olarak tamamlayan 22 hastanın 22 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması $42,9 \pm 10,7$ (15-55 yıl) olan hastaların 12'si erkek (%54,5), 10'u (%45,5) kadındı. Hastaların 12'sine romatoid artrit, 4'üne Crohn hastalığı, 3'üne ankilozan spondilit, 3'üne psöriatik artrit nedeni ile Romatoloji ve Gastroenteroloji kliniği tarafından infliksimab infüzyonu başlandı. Hastaların ilaç başlanmadan önce, başladıktan sonraki 3. ve 6. aydaki Schirmer skorları, GKZ, floresein ile boyama testi ve OYHİ değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İnflksimab tedavisinin 3. ayında Schirmer skorlarında, GKZ'de, floresein ile boyama testi ve OYHİ değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi (Tablo 1, sırasıyla $p=0,260$, $p=0,357$, $p=0,190$ ve $p=0,07$). İnflksimab tedavisinin 6. ayında da GKZ, floresein ile boyama testi, Schirmer ve OYHİ skorlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı izlendi (Tablo 1, sırasıyla $p=0,510$, $p=0,320$, $p=0,220$ ve $p=0,344$).

Tedavi sırasında 12 hastamızda görülen mide bulantısı ve diyare haricinde ilacın yan etkileri izlenmedi.

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrasında gözyaşı fonksiyon testlerindeki değişimler

	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay
GKZ	6,2±3,4	7,2±2,6	6,9±3,0
Schirmer (mm/dk)	4,0±2,6	4,0±3,2	4,2±2,4
Floresin boyama testi	3,51±1,0	3,4±1,9	3,28±1,49
OYHİ	5,9±4,7	5,7±6,7	6,4±8,6
GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYHİ: Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi			

Tartışma

Bu çalışmada ikincil SS tanısı ile takip edilen hastalarda sistemik infliksimabın gözyaşı fonksiyon testlerine etkisini araştırmayı amaçladık. Sistemik infliksimab tedavisi alan hastalarda GKZ'de, floresin ile boyama testi, OYHİ'de ve Schirmer skorlarında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

SS'de konjunktiva epitelinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, insan lökosit antijeni (HLA-DR), hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), CD-40 gibi immün aktivatör uyarıcılarının ve interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerde bulunması, kuru gözün oküler yüzey enfeksiyonuna bağlı geliştiğini düşündürmektedir.^{7,8,9} Kuru göz patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığını gösteren yayınlar, bu hastalığın tedavisinde antiinflamatuvar tedavi protokollerinin başlanmasına yol açmıştır.^{10,11,12}

Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α , diğer proinflamatuvar sitokinleri, adezyon moleküllerini indükleyerek pek çok inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Kuru göz sendromunda da gözyaşında bulunan majör proinflamatuvar sitokinlerdendir.^{6,13} TNF- α inhibe eden infliksimab, TNF- α 'nın hem çözünen hem de transmembran proinflamatuvar sitokin formuna bağlanan bir monoklonal antikordur. 1999 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından kullanım için onaylanmıştır. Gastrointestinal ve hematolojik yan etkiler, otoimmün hastalıklar, hepatotoksisite ve tüberküloz gibi ciddi enfeksiyonlara sebep olabilen infliksimab tedavisi, günümüzde yaygın olarak RA, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ankilozan spondilit, plak psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁴ Gözde ilk kez 2001 yılında panüveit ve RA-ilişkili sklerit tedavisi için kullanıldığı bildirilmiştir.^{15,16,17} Sonrasında sistemik TNF- α blokerlerinin refrakter üveit, sklerit ve periferik ülseratif keratit içeren dirençli oküler inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.^{14,18,19} Ayrıca infliksimab ve etanercept intravenöz veya subkutan yolla SS hastaları tedavi etmek için kullanılmış olup çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.^{13,20,21}

Bizim çalışmamızda diğer otoimmün hastalıklara ikincil gelişen SS'li 22 hasta 6 ay süresince değerlendirildi. Sistemik infliksimab tedavisi alan bu hastalarda GKZ'de, floresin ile boyama testi, OYHİ'de ve Schirmer skorlarında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Mariette ve ark.¹³ yaptıkları çalışmada; sistemik infliksimab (5 mg/kg) kullanan 103 hastayı 22 hafta boyunca takip etmişler ve gözyaşı fonksiyon testlerinde

bir iyileşme izlemeyen ağrı, halsizlik ve kuruluğu ölçen görsel analog skalada %30 iyileşme izlemişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre SS'nin tedavisinde sistemik infliksimabın etkili olmadığını bildirmişlerdir. Buna karşılık Steinfeld ve ark.²¹ 2001'de yaptıkları prospektif bir çalışmada 16 hastanın tümünde 3 aylık gözlem süresince subjektif ve objektif kuruluk bulgularında iyileşme izlemiştir. Steinfeld ve ark.²⁰, infliksimab tedavisi başlanan bu hastaların 1 yıllık takip sonuçlarını 2002'de yayınlayarak takipleri tamamlayan 10 primer SS hastasında sistemik ve lokal bulgularda istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlediklerini belirtmiştir. Bu çalışmalar sonucunda SS tedavisinde sistemik infliksimab tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çelişkili sonuçlardan sonra Li ve ark.⁶, anti-TNF- α ajanların topikal uygulamasının etkinliğini değerlendiren bir deneysel çalışma yapmışlardır. Topikal infliksimab (%0,01 ve %0,1 konsantrasyonunda) ile tedavi edilen farelerde gözyaşı salınımında artış, oküler yüzey düzensizliğinde iyileşme, oküler yüzeydeki Th1 hücreleri ve inflamatuvar sitokinlerde azalma, konjonktivada goblet hücre yoğunluğunda artış izlenmiştir. Bu sonuçlar ile %0,01 ve %0,1 konsantrasyonunda topikal infliksimab tedavisinin göz kuruluğu tedavisinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanları, hastaların göz kuruluklarının derecelendirilmemesi, impresyon sitolojisi ve gözyaşı ozmolarite ölçümlerinin yapılamamasıdır. Güçlü yanları ise prospektif özellikte olması, hastaların tamamının düzenli takiplere katılması ve artık günümüzde sık kullanılan sistemik bir ilacın oküler yüzey etkilerine dikkat çekmesidir.

Sonuç olarak RA, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılan sistemik infliksimab tedavisinin gözyaşı fonksiyon testleri üzerine olumlu bir etkisi izlenmedi. Ancak daha önceki hayvan deneyleri göz önüne alınırsa bu ilacın topikal formunun SS'li hastalarda etkinliğini araştırma çalışmaları ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Elif Betül Türkoğlu tarafından alındı

Hasta Onayı: Elif Betül Türkoğlu tarafından alındı

Konsept: Elif Betül Türkoğlu, Serpil Tuna, Sevil Alan, Mehmet İhsan Arman, Yaşar Tuna, Mustafa Ünal

Dizayn: Elif Betül Türkoğlu, Serpil Tuna, Sevil Alan, Mehmet İhsan Arman, Yaşar Tuna, Mustafa Ünal

Veri Toplama veya İşleme: Elif Betül Türkoğlu, Serpil Tuna, Sevil Alan, Mehmet İhsan Arman, Yaşar Tuna, Mustafa Ünal

Analiz veya Yorumlama: Elif Betül Türkoğlu, Serpil Tuna, Sevil Alan, Mehmet İhsan Arman, Yaşar Tuna, Mustafa Ünal

Literatür Arama: Elif Betül Türkoğlu

Yazan: Elif Betül Türkoğlu

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir

Kaynaklar

1. İskeleli G, Uslu H, Kayhan BA, Arslan OŞ, Sayılğan T, Melikoğlu M. Sjögren Sendromlu Hastalarda Kornea Duyarlılığı. *Türk Oftalmol J.* 2001;31:9-12.
2. Deveci H, Kobak S. The efficacy of topical 0.05 % cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol.* 2014;34:1043-1048.
3. Hyon JY, Lee YJ, Yun PY. Management of ocular surface inflammation in Sjögren syndrome. *Cornea.* 2007;26:13-15.
4. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010;304:452-460.
5. Zhu Z, Stevenson D, Schechter JE, Mircheff AK, Crow RW, Atkinson R, Ritter T, Bose S, Trousdale MD. Tumor necrosis factor inhibitor gene expression suppresses lacrimal gland immunopathology in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis. *Cornea.* 2003;22:343-351.
6. Li Z, Choi W, Oh HJ, Yoon KC. Effectiveness of topical infliximab in a Mouse model of experimental dry eye. *Cornea.* 2012;31:25-31.
7. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:945-948.
8. Utine CA, Akpek EK. Sjögren Sendromu ve İlişkili Kuru Göz Sendromunun İmmunopatolojisi-Derleme. *Türk Oftalmol J.* 2010;40:97-106.
9. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea.* 2007;26:431-437.
10. Cordero-Coma M, Anzaar F, Sobrin L, Foster CS. Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;15:99-104.
11. Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bové A, Kostov BA, Ramos-Casals M. Primary Sjögren syndrome: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:279-289.
12. Toker E, Acar N, Kazokoğlu H. Sjögren Sendromuna Bağlı kuru Göz Hastalığında Topikal %0.1 Siklosporin A Tedavisinin Etkinliği. *Türk Oftalmol J.* 2003;33:324-330.
13. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puéchal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270-1276.
14. Odorcic S, Keystone EC, Ma JJ. Infliximab for the treatment of refractory progressive sterile peripheral ulcerative keratitis associated with late corneal perforation: 3-year follow-up. *Cornea.* 2009;28:89-92.
15. Sfakakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet.* 2001;358:295-296.
16. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Martín-Mola E. Effect of infliximab on threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet.* 2001;358:1644.
17. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, Rosenbaum JT. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Care Res.* 2001;45:252-257.
18. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, Rosenbaum JT. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:903-912.
19. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor a blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology.* 2004;111:352-356.
20. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3301-3303. Retraction in: Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. *Arthritis Rheum.* 2013;65:814.
21. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2371-2375.