

## فراوانی انواع عوارض چشمی داروهای ضد فاکتور نکروز توموری آلفا در بیماران مبتلابه بیماری‌های روماتیسمی

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۲۰ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۹/۲۷ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۳/۱۱/۰۱

**زمینه و هدف:** بیماری‌های التهابی خودایمنی اغلب با عوارض شدید و مزمنی همراه هستند و تقریباً ۷/۶-۷/۹ از جمعیت جهان را تحت تاثیر قرار می‌دهند. مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی عوارض چشمی داروهای ضدفاکتور نکروز توموری آلفا در بیماران مبتلابه روماتیسم انجام گرفت.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی، ۱۲۲ بیمار مبتلابه بیماری‌های روماتیسمی مورد بررسی قرار گرفتند که تحت درمان با داروهای مهارکننده فاکتور نکروز توموری آلفا بودند و به بیمارستان گلستان اهواز در فاصله زمانی ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۱ ارجاع شدند. عوارض چشمی پس از شش ماه درمان با داروهای مهارکننده فاکتور نکروز توموری آلفا توسط چشم پزشک ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** از ۱۲۲ بیمار، ۵۹ نفر (۴۸/۳۶٪) به آرتریت روماتوئید و ۳۶ نفر (۲۹/۵۱٪) به اسپوندیلیت آنکیلوزان مبتلا بودند. در ۷/۳۸٪ از عوارض چشمی گزارش شده، یووئیت قدامی شایع‌ترین عارضه (۳/۲۸٪) بود. نوع داروی ضدفاکتور نکروز توموری آلفا با بروز عوارض چشمی ارتباط معناداری نداشت و عوارض چشمی بیشتر در بیمارانی مشاهده شد که اتانرسپت مصرف می‌کردند، اما تفاوت معناداری در مصرف دو داروی دیگر مشاهده نشد ( $P=0/1$ ). میانگین طول مدت بیماری در بیماران با عوارض چشمی بالاتر از گروه بیماران بدون عوارض چشمی بود ( $47/5 \pm 4/13$  در برابر  $22/3 \pm 2/58$  سال) و ( $P=0/03$ ). ارتباط معناداری بین طول مدت مصرف داروهای ضدفاکتور نکروز توموری آلفا و عوارض چشمی مشاهده نشد ( $P=0/66$ ).

**نتیجه‌گیری:** باتوجه به بروز بیشتر عوارض چشمی در بیمارانی که داروی اتانرسپت مصرف می‌کردند و همچنین وجود ارتباط معنادار میان طول مدت بیماری با بروز عوارض چشمی، نظارت بر درمان طولانی مدت و فالوآپ بیماران روماتیسمی که داروی ضدفاکتور نکروز توموری آلفا را مصرف می‌کنند از اهمیت بالایی برخوردار است.

**کلمات کلیدی:** داروهای ضد روماتیسم، چشم، بیماری‌های روماتیسمی، فاکتور نکروز توموری آلفا.

الهام رجایی<sup>۱</sup>، فروغ نخستین<sup>۱\*</sup>، مانده اختلاط<sup>۱</sup>، نسرین مسیح‌پور<sup>۲</sup>، مریم دستورپور<sup>۳</sup>

۱- گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های داخلی.

تلفن: ۰۶۱-۳۳۲۰۴۵۳۰

E-mail: foroughn308@gmail.com

### مقدمه

درگیر کنند.<sup>۱</sup> این بیماری‌ها با افزایش بار ناتوانی و عوارضی همراه هستند که در نهایت منجر به کاهش کیفیت زندگی می‌شود.<sup>۲</sup> آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis, RA)، اسپوندیلیت آنکیلوزان (Ankylosing spondylitis, AS) و آرتریت پسوریاتیک

بیماری‌های روماتیسمی خودایمنی اختلالات مزمن شایعی هستند که بر اندام‌های خاصی تاثیرگذارند و می‌توانند چندین اندام را نیز

پسوریاتیک و اسپوندیلیت آنکیلوزان) تحت درمان با داروهای مهارکننده TNF- $\alpha$  که طی سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۱ به بیمارستان گلستان اهواز مراجعه کرده بودند، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلابه عوارض عصبی ناشی از داروهای مهارکننده TNF- $\alpha$  و بیمارانی که به علت بیماری زمینه‌ای روماتیسمی حداقل شش ماه تحت درمان با داروی ضد TNF بوده‌اند و عوارض چشمی در آنها گزارش شد. بیماران با بیماری زمینه‌ای دیگر با احتمال درگیری چشمی، بیماران با عوارض چشمی ثابت شده پیش از شروع درمان با داروی ضد TNF و افرادی که مدارک بالینی ناقص داشتند، از مطالعه حذف شدند. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز این مطالعه را مورد تایید قرار داده است (IR.AJUMS.HGOLESTAN.REC.1400.053).

جمع‌آوری داده‌ها، داروهای مهارکننده فاکتور نکروز توموری آلفا شامل اینفلیکسیماب (Infliximab)، آدالیموماب (Adalimumab) و آنتبرل با نام ژنریک اتانرسپت (Etanercept) بودند. اینفلیکسیماب در روز صفر، هفته دوم و چهارم و سپس هر شش تا هشت هفته با دوز سه تا پنج به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۳۰۰ میلی‌گرم) مصرف شد. دوز آدالیموماب ۴۰ میلی‌گرم به صورت یک هفته در میان (۸۰ میلی‌گرم در ماه) بود. اتانرسپت با دوز ۵۰ میلی‌گرم در هفته (۲۰۰ میلی‌گرم در ماه) مصرف شد.

بیماری‌های روماتیسمی مورد بررسی شامل آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتریت پسوریاتیک بودند. عوارض چشمی شامل یووئیت قدامی، ادم ماکولا، نوروپاتی ایسکمیک قدامی عصب بینایی، دوبینی با درگیری عصبی جفت، یووئیت قدامی همراه با دوبینی و کراتیت سیکا طی بازه زمانی شش ماه پس از درمان بیماران با داروهای مهارکننده TNF- $\alpha$  توسط چشم پزشک ارزیابی شدند. داده‌های بالینی دقیق به صورت گذشته‌نگر از پرونده پزشکی بیماران جمع‌آوری شد. این داده‌ها شامل سن، جنس، نوع بیماری روماتولوژیک، مدت زمان بیماری، نوع داروی مهارکننده TNF- $\alpha$ ، مدت زمان مصرف دارو، و نوع عارضه چشمی بود. در نهایت ارتباط میان بروز عوارض چشمی و داروهای در بیماران روماتیسمی مهارکننده فاکتور نکروز توموری آلفا در بیماران روماتیسمی فوق مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل آماری توسط SPSS software, version 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد.

(Psoriatic arthritis) را می‌توان از جمله شایع‌ترین بیماری‌های روماتیسمی محسوب کرد.<sup>۹</sup> فاکتور نکروز توموری آلفا (Tumor necrosis factor-alpha) به عنوان یک سایتوکین مهم پیش التهابی، نقش اساسی در پاتوژنز این بیماری‌ها ایفا می‌کند.<sup>۶</sup> در سال‌های اخیر، پیشرفت چشمگیری در درمان انواع بیماری‌های روماتیسمی با کمک داروهای بیولوژیک صورت گرفته است.<sup>۷،۸</sup> معرفی داروهای بیولوژیکی جدید به ویژه داروهای فعال در برابر فاکتور نکروز توموری آلفا نتایج مطلوبی را برای بیماران به همراه داشته است.<sup>۹،۱۰</sup>

داروهای بیولوژیکی به دو گروه تقسیم‌بندی می‌شوند: آنتی‌بادی‌های ضد TNF و مهارکننده‌های گیرنده TNF اتانرسپت، اینفلیکسیماب و آدالیموماب در گروه اول قرار دارند و در این میان اتانرسپت پرمصرف‌ترین دارویی است که به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود.<sup>۱۱،۱۲</sup> اگرچه مهار TNF- $\alpha$  در بیماران روماتولوژیک مطلوب است و از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند و موجب افزایش بقای بیماران می‌شود، استفاده از مهارکننده‌های ضد TNF- $\alpha$  می‌تواند عوارض جانبی جدی و نامطلوبی از جمله اختلالات گوارشی، کبدی و چشمی در این بیماران ایجاد کند.<sup>۱۳،۱۴</sup> نقش عوامل ضد TNF در پاتوژنز عوارض جانبی چشمی هنگامی بحث برانگیز می‌شود که برای درمان بیماری‌هایی مورد استفاده قرار گیرند که درگیری چشمی در آنها جزئی از طیف بالینی را تشکیل می‌دهد.<sup>۱۵،۱۶</sup> شروع یووئیت در غیاب فعالیت مفصلی متعاقب درمان، نشان دهنده مسیرهای اتیوپاتوژنیک مختلف التهاب چشمی و مفصلی می‌باشد.<sup>۱۶</sup> در مقابل، به نظر می‌رسد نقش عوامل ضد TNF در بیماری‌هایی مانند آرتریت روماتوئید وضوح بیشتری داشته باشد که درگیری چشمی در آنها به عنوان بخشی از طیف بالینی بیماری شناخته نمی‌شود.<sup>۱۲</sup> با توجه به گزارشات حاکی از بروز عوارض جانبی چشمی ناشی از این عوامل در بیماران روماتیسمی، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی عوارض جانبی چشمی داروهای مهارکننده TNF- $\alpha$  در بیماران روماتیسمی انجام شد.

## روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی گذشته‌نگر می‌باشد که بر روی ۱۲۲ بیمار روماتولوژیک (بیماران مبتلابه آرتریت روماتوئید، آرتریت

نتایج همبستگی متغیرهای دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان با بروز عوارض چشمی نشان داد که تنها طول مدت بیماری با بروز عوارض چشمی داروهای مهارکننده TNF- $\alpha$  ارتباط معناداری دارد (جدول ۳) ( $P=0/03$ ).

## بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی عوارض چشمی داروهای ضد TNF- $\alpha$  در بیماران روماتولوژیک انجام گرفت. براساس یافته‌های حاضر، یووئیت قدامی شایع‌ترین عارضه مشاهده شده در ۳/۲۸٪ از بیماران بود.

اکثر عوارض چشمی در بیماران مصرف کننده اتانرسپت گزارش شد، حال آنکه تفاوت قابل توجهی در مقایسه با استفاده از دو عامل بیولوژیک دیگر وجود نداشت. همچنین همبستگی قابل توجهی بین عوارض چشمی و طول مدت بیماری وجود داشت.

فاکتور نکرورز توموری آلفا یک سایتوکین حیاتی برای انتشار پاسخ ایمنی است. مهارکننده‌های TNF- $\alpha$  این مولکول مهم را مسدود می‌کنند و برای درمان آرتريت روماتوئید، آرتريت پسونریاتیک، اسپوندیلیت آنکیلوزان، پسوریازیس و سایر بیماری‌های خودایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

برای آزمون نرمال بودن داده‌ها از Kolmogorov-Smirnov test و Shapiro-Wilk test استفاده شد.

آمار توصیفی و مرکزی برای متغیرهای کمی گزارش شد. آنالیزهای تحلیلی با استفاده از t-test یا Mann-Whitney U test و Chi-square test انجام گرفت. سطح معناداری ( $P<0/05$ ) در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

براساس معیارهای ورود مطالعه، ۱۲۲ بیمار به مطالعه وارد شدند. با توجه به اطلاعات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان مطالعه حاضر، میانگین سنی شرکت کنندگان  $41/83 \pm 12/8$  سال بود. توزیع جنسیتی بیماران نشان داد که زنان بیشترین درصد شرکت کنندگان را شامل می‌شدند (۷۲ نفر، ۵۹/۰۲٪). آرتريت روماتوئید بیشترین بیماری روماتیسمی (۵۹ نفر، ۴۸/۳۶٪) و آدالیموماب پرمصرف‌ترین داروی مهارکننده TNF- $\alpha$  (۶۷ نفر، ۵۴/۹۲٪) در میان شرکت کنندگان مطالعه بود (جدول ۱). با توجه به عوارض چشمی بیماران شرکت کننده در مطالعه حاضر، از بین ۱۲۲ بیمار، فراوانی عوارض چشمی (۹ نفر، ۷/۳۸٪) گزارش شد که یووئیت قدامی شایع‌ترین عارضه مشاهده شده بود (۴ نفر، ۳/۲۸٪) (جدول ۲).

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان

متغیر	نتایج
سن (سال)	۴۱/۸۳±۱۲/۸
میانگین مدت بیماری (سال)	۵/۳۴±۴/۰۷
میانگین مدت مصرف دارو (سال)	۲/۳۰±۱/۰۵
جنسیت، تعداد (درصد)	زن ۷۲ (۵۹/۰۲) مرد ۵۰ (۴۰/۹۸)
نوع بیماری روماتیسمی، تعداد (درصد)	آرتريت روماتوئید ۵۹ (۴۸/۳۶) اسپوندیلیت آنکیلوزان ۳۶ (۲۹/۵۱) آرتريت پسونریاتیک ۲۷ (۲۲/۱۳) آدالیموماب ۶۷ (۵۴/۹۲) اتانرسپت ۳۶ (۲۹/۵۱) اینفلیکسیماب ۱۹ (۱۵/۵۷)
نوع داروی مهارکننده فاکتور نکرورز توموری آلفا	

جدول ۲: عوارض چشمی بیماران شرکت کننده در مطالعه

متغیر	فراوانی (درصد)
بدون عوارض چشمی	۱۱۳(۹۲/۶۲)
یوئیت قدامی	۴(۳/۲۸)
ادم ماکولا	۱(۰/۸۲)
نوروپاتی ایسکمیک قدامی عصب بینایی	۱(۰/۸۲)
دوینی با درگیری عصبی جفت	۱(۰/۸۲)
یوئیت قدامی همراه با دوینی	۱(۰/۸۲)
کراتیت سیکا	۱(۰/۸۲)

جدول ۳: همبستگی متغیرهای دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان با بروز عوارض چشمی

متغیر	همراه با عوارض چشمی	بدون عوارض چشمی	P
سن (سال)، (میانگین ± انحراف معیار)	۴۲/۱۱ ± ۱۲/۳۶	۳۸/۴۴ ± ۱۸/۵۰	۰/۴۱
جنسیت، تعداد (درصد)	زن مرد	۳(۲/۴۶) ۶(۴/۹۲)	۰/۶۲
میانگین مدت بیماری (سال)، (میانگین ± انحراف معیار)	۵/۴۷ ± ۴/۱۳	۳/۲۲ ± ۲/۵۸	۰/۰۳
میانگین مدت مصرف داروی مهارکننده فاکتور نکروز توموری آلفا (سال)، (میانگین ± انحراف معیار)	۲/۳۱ ± ۰/۵۵	۲/۰۸ ± ۰/۵۹	۰/۶۶
آدالیموماب، تعداد (درصد در صد)	۲(۱/۶۴)	۶۵(۵۳/۲۸)	۰/۱
اتانرسپت، تعداد (درصد)	۵(۴/۱۰)	۳۱(۲۵/۴۱)	
اینفلیکسیماب، تعداد (درصد)	۲(۱/۶۴)	۱۷(۱۳/۹۳)	

زمینه‌ای در آنها می‌تواند اثرات متفاوتی بر بروز یوئیت قدامی در بیماران داشته باشد.

بیمارانی که از اتانرسپت استفاده کردند، بیشتر در معرض ابتلا به یوئیت در مقایسه با افرادی بودند که دو داروی دیگر را مصرف می‌کردند. بنابراین، نتیجه‌گیری شد که استفاده از آدالیموماب و اینفلیکسیماب به جای اتانرسپت در بیماران مبتلا به یوئیت ارجحیت دارد.<sup>۱۹</sup> نتایج مطالعه Lim و همکاران مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر بود. براساس نتایج حاضر، اکثر عوارض چشمی در بیماران مصرف کننده اتانرسپت مشاهده شد، اما تفاوت معناداری در مقایسه با مصرف

مهارکننده های TNF- $\alpha$  نقش موثری در درمان این بیماران دارند، اما به دلیل افزایش حساسیت به عفونت، بدخیمی و طیف وسیعی از عوارض جانبی سیستمیک باید با احتیاط مصرف شوند.<sup>۲۱</sup> یوئیت یکی از شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده می‌باشد. در مطالعه‌ی که توسط Lie و همکاران<sup>۱۸</sup> برای ارزیابی اثر مهارکننده‌های TNF- $\alpha$  در بروز یوئیت قدامی در بیماران اسپوندیلیت آنکیلوزان انجام گرفت، بیماران با اینفلیکسیماب، اتانرسپت و آدالیموماب تحت درمان قرار گرفتند. نتایج نشان داد که استفاده از این سه دارو بسته به فیزیولوژی بدن بیماران و همچنین وجود بیماری

بیولوژیکی با عوامل ضد TNF- $\alpha$  دریافت می‌کردند. میزان بروز نوریت اپتیک در بیمارانی که درمان ضد TNF- $\alpha$  را شروع کردند، تفاوت معناداری با بیمارانی نداشت که درمان سرکوب کننده ایمنی غیربیولوژیکی را دریافت کرده بودند.<sup>۲۴</sup>

نقطه قوت اصلی این مطالعه این بود که براساس یک جمعیت تصادفی از بیماران تحت درمان با TNFi مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان، آرتريت روماتوئید و آرتريت پسوریاتیک انجام گرفت. محدودیت‌های پژوهش عبارتند از ماهیت مطالعه و حجم نمونه کوچک.

نتیجه‌گیری، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که عوارض چشمی در بیماران روماتولوژیک که با داروهای ضد TNF- $\alpha$  تحت درمان قرار داشتند معمول نمی‌باشد و یووئیت قدامی شایع‌ترین عوارض بود و طول مدت بیماری و استفاده از مهارکننده TNF- $\alpha$  در بیماران با عوارض چشمی بالاتر بود. براساس نتایج حاضر، اگرچه هیچ ارتباطی بین نوع داروهای ضد TNF- $\alpha$  و بروز عوارض چشمی وجود نداشت، اما اکثر عوارض چشمی در بیماران تحت درمان با اتانرسپت مشاهده شد.

به نظر می‌رسد که در طول مدت درمان با عوامل بلوکه کننده TNF- $\alpha$ ، ایجاد عوارض چشمی امکان پذیر است و در صورت بروز عوارض مشکوک چشمی، قطع مصرف مهارکننده‌های TNF- $\alpha$  و معاینه کامل چشم توسط چشم پزشک ضروری می‌باشد. تحقیقات بیشتری برای بررسی مکانیسم‌های اساسی و شناسایی عوامل خطر مورد نیاز است. مطالعات آینده می‌تواند بر شناسایی نشانگرهای زیستی برای پیش‌بینی عوارض جانبی چشمی و بررسی اثرات مهارکننده‌های مختلف TNF- $\alpha$  برای مدیریت درمان این بیماران تمرکز کنند.

سپاسگزاری: مقاله حاضر حاصل بخشی از پایان نامه با عنوان "بررسی فراوانی انواع عوارض چشمی داروهای ضد TNF- $\alpha$  در بیماران روماتولوژیک در سال ۱۳۹۷-۱۴۰۰" در مقطع تخصص رشته داخلی در سال ۱۳۹۹ با کد U-00082 که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز اجرا شده است.

دو داروی دیگر دیده نشد. مشابه با یافته‌های حاضر، در مطالعه Braun و همکاران برای مقایسه اینفلیکسیماب و اتانرسپت در بروز یووئیت قدامی در بیماران اسپوندیلیت آنکیلوزان، نشان داده شد که اینفلیکسیماب در مقایسه با اتانرسپت منجر به یووئیت قدامی کمتری در بیماران می‌شود.<sup>۲۰</sup> در مقابل، در فراتحلیلی که براساس هشت کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده انجام گردید که اثر TNFi را بر روی اسپوندیلیت آنکیلوزان را بررسی می‌کرد، یافته‌های متناقضی گزارش شد که در آنها به ظاهر اتانرسپت موثرتر از سایر درمان‌های مونوکلونال برای درمان اووئیت بود.<sup>۲۱</sup>

در مطالعه حاضر، اگرچه تفاوت آماری معناداری در بروز یووئیت بین بیماران دریافت‌کننده آدالیموماب، اینفلیکسیماب و اتانرسپت وجود نداشت، در گروهی که اتانرسپت دریافت می‌کردند، تفاوت غیر معناداری مشاهده شد که می‌توان آن را به این واقعیت نسبت داد که این امر تابعی از اثر مهارتی افزوده اتانرسپت بر TNF- $\alpha$  می‌باشد چون اینفلیکسیماب و آدالیموماب تنها بر علیه TNF- $\alpha$  موثر هستند. احتمال دیگر ممکن است مربوط به اثر افتراقی شناخته شده اتانرسپت و اینفلیکسیماب بر بیماری‌های مختلف التهابی باشد.

در مطالعه‌ی که توسط Le Garrec و همکاران انجام گرفت، سه بیمار مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتريت روماتوئید نخستین اپیزود اسکلتی یک طرفه یا یووئیت حاد قدامی را به دنبال درمان با مهارکننده TNF- $\alpha$  اتانرسپت نشان دادند. در این موارد، التهاب تنها زمانی فروکش کرد که مصرف اتانرسپت قطع شد.<sup>۲۲</sup>

مطالعه Daïen و همکاران نشان داد که داروهای مهارکننده TNF- $\alpha$  منجر به بروز سارکوئیدوز شبه گرانولوماتوز می‌شوند، عارضه‌ای که هیچ ارتباطی با سن، جنس و نوع بیماری روماتیسمی بیماران ندارد.<sup>۲۳</sup>

یافته‌های این مطالعه مشابه نتایج حاضر بود زیرا مشاهده کردیم که بروز عوارض چشمی و جنسیت ارتباط معناداری با هم ندارند. در مطالعه حاضر، نوریت اپتیک (Optic neuritis) گزارش نشد. در یک مطالعه کوهورت انجام شده توسط Winthrop و همکاران، بروز نوریت اپتیک در بیمارانی مورد بررسی قرار گرفت که درمان

## References

- Moutsopoulos HM. Autoimmune rheumatic diseases: One or many diseases? *Journal of Translational Autoimmunity*. 2021;4:100129.
- Siegmund D, Wajant H. TNF and TNF receptors as therapeutic targets for rheumatic diseases and beyond. *Nature Reviews Rheumatology*. 2023;19(9):576-91.
- Sebbag E, Felten R, Sagez F, Sibilia J, Devilliers H, Arnaud L. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(6):844-8.
- Adelowo O, Mody GM, Tikly M, Oyoo O, Slimani S. Rheumatic diseases in Africa. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(6):363-74.
- Generali E, Bose T, Selmi C, Voncken JW, Damoiseaux JG. Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(9):935-41.
- Lopetuso LR, Cuomo C, Mignini I, Gasbarrini A, Papa A. Focus on anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -related autoimmune diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(9):8187.
- Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2024;384.
- Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *Med Comm*. 2024;5(3):e509.
- Jang D-i, Lee A-H, Shin H-Y, Song H-R, Park J-H, Kang T-B, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current TNF- $\alpha$  inhibitors in therapeutics. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(5):2719.
- Mota LMHd, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GdRC, Laurindo IMM, et al. Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015;55:281-309.
- Imam AA. Anti-TNF alpha and risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicina*. 2024;60(7):1156.
- Nicolela Susanna F, Pavesio C. A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2020;10(1):11.
- Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I, Mader R. Antitumor necrosis factor- $\alpha$  therapy associated with inflammatory bowel disease: three cases and a systematic literature review. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(7):1088-95.
- Giorgiutti S, Jacquot R, El Jammal T, Bert A, Jamilloux Y, Kodjikian L, et al. Sarcoidosis-related uveitis: a review. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(9):3194.
- Jacquot R, Kodjikian L, Chapurlat R, Sève P. Targeted therapies for uveitis in spondyloarthritis: a narrative review. *Joint Bone Spine*. 2024;91(5):105697.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto M-J, Cuadrado M-J, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2008;22(5):847-61.
- Toussiroit É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- $\alpha$  blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD open*. 2016;2(2):e000239.
- Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, Olsen IC, Forsblad-d'Elia H, Askling J, et al. Tumor necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1515-21.
- Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;56(10):3248-52.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(8):2447-51.
- Wu D, Guo Y-Y, Xu N-N, Zhao S, Hou L-X, Jiao T, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16(1):19.
- Le Garrec J, Marcelli C, Mouriaux F. Can tumor necrosis factor inhibitors induce sclero-uveitis? *Journal Francais d'Ophthalmologie*. 2009;32(7):511. e1-6.
- Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard J-P, Houvenagel E, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology*. 2009;48(8):883-6.
- Winthrop KL, Chen L, Fraunfelder FW, Ku JH, Varley CD, Suhler E, et al. Initiation of anti-TNF therapy and the risk of optic neuritis: from the safety assessment of biologic ThERapy (SABER) Study. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(1):183-9. e1.

## Frequency types of ocular side effects of anti-TNF- $\alpha$ drugs in patients with rheumatic diseases

Elham Rajaei M.D.<sup>1</sup>  
Forough Nokhostin M.D.<sup>1\*</sup>  
Maedeh Ekhtelat M.D.<sup>1</sup>  
Nasrin Masihpour M.D.<sup>2</sup>  
Maryam Dastoorpour Ph.D.<sup>3</sup>

1- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
2- Department of Ophthalmology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
3- Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\* Corresponding author: Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
Tel: +98-61-33204530  
E-mail: foroughn308@gmail.com

### Abstract

Received: 10 Dec. 2024 Revised: 17 Dec. 2024 Accepted: 12 Jan. 2025 Available online: 20 Jan. 2025

**Background:** Autoimmune inflammatory diseases, which are often associated with severe and chronic complications, affect approximately 7.6-9.4% of world's population. The present study was conducted with the aim of investigating the frequency of ocular side effects of anti-TNF- $\alpha$  drugs in patients with rheumatic diseases.

**Methods:** In this analytical epidemiological study, 122 patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis who were treated with TNF- $\alpha$  inhibitory drugs (including Infliximab, Adalimumab and Etanercept) referred to Golestan Hospital of Ahvaz, Iran, in 2019-2022 were examined. Ocular complications including anterior uveitis, macular edema, anterior ischemic optic neuropathy, diplopia with paired neurological involvement, anterior uveitis with diplopia and keratitis sicca were evaluated by an ophthalmologist after six months of treatment with TNF- $\alpha$  inhibitory drugs. Infliximab was used on day zero, week two and four, and then every 6 to 8 weeks with a dose of 3 to 5 per kilogram of body weight. Adalimumab dosage was 40 mg every other week and Etanercept was taken at a dose of 50 mg weekly.

**Results:** From 122 patients, 59 (48.36%) and 36 (29.51%) had rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, respectively. Among 7.38% of reported ocular complications, anterior uveitis was the most common complication (3.28%). Type of anti-TNF- $\alpha$  drug had no significant correlation with the occurrence of ocular complications and eye complications were mainly observed in patients who used etanercept, but there was no significant difference compared to the other two drugs ( $P=0.1$ ). The mean duration of disease in patients with and without eye complications was  $5.47\pm 4.13$  and  $3.22\pm 2.58$  years, respectively ( $P=0.03$ ). No significant relationship was observed between the duration of anti-TNF- $\alpha$  drugs use and eye complications ( $P=0.66$ ).

**Conclusion:** Given the higher incidence of ocular complications in patients taking etanercept, as well as the significant association between the duration of the disease and the occurrence of ocular complications, monitoring long-term treatment and follow-up of rheumatic patients taking anti-TNF- $\alpha$  drugs is of great importance.

**Keywords:** antirheumatic agents, eye, rheumatic diseases, tumor necrosis factor-alpha.

Copyright © 2025 Rajaei et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).  
Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.