



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI**

**ANTİ TNF- α İLAÇ TEDAVİSİ UYGULANAN
ENFLAMATUVAR ROMATİZMAL HASTALARDA
PPD DÜZEYİNİN DEĞİŞİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tayfun ÖZDEMİR

Antalya, 2014



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

**ANTİ TNF- α İLAÇ TEDAVİSİ UYGULANAN
ENFLAMATUVAR ROMATİZMAL HASTALARDA
PPD DÜZEYİNİN DEĞİŞİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tayfun ÖZDEMİR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mehmet İhsan ARMAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet İhsan ARMAN'a, bilgi ve deneyimleriyle eğitim sürecime ışık tutan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Cahit KAÇAR olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr. Tıraje TUNCER, Prof.Dr. Bülent BÜTÜN, Prof.Dr. Nilüfer VEDİN BALCI, Prof.Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT, Prof.Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN, Prof.Dr. Erdal GİLGİL, Yrd.Doç.Dr. Hakan NUR'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca, destek, hoşgörü ve dostluklarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan ve hemşire arkadaşlarıma, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına, İnsan Kaynakları Departmanı'ndan Hakan GENÇ'e ve Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Arş.Gör. Selen BOZKURT'a,

Tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını esirgemeyen ve destek olan Uzm.Dr. Nesrin ŞEN'e, Uzm.Dr. Hayrullah YILDIRIM'a, Uzm.Dr. Ali AKDAĞ'a, Dr. Alican SAPMAZ'a, Dr. Şima Ceren PAK'a ve isimlerini teker teker sayamadığım meslektaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yaşadığım tüm zorluklarda hep yanımda olan sevgili nişanlım ve meslektaşım Dr. Aslı KARADAĞ'a,

Bana her konuda destek olan, her zaman yanımda bulunan aileme teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tümör Nekroz Faktör Biyolojisi	3
2.1.1. TNF- α inhibitörleri	4
2.1.1.1. TNF- α inhibitörlerinin yapısal özellikleri ve etki mekanizmaları	4
2.1.1.2. TNF- α inhibitörlerinin romatolojik hastalıklarda kullanımı	5
2.1.1.3. Infliximab	6
2.1.1.4. Etanercept	6
2.1.1.5. Adalimumab	7
2.1.1.6. Golimumab	8
2.1.1.7. TNF- α inhibitörlerinin birbirlerinden farkları	8
2.1.1.8. TNF- α inhibitörlerinin yan etkileri	9
2.2. Biyolojik Ajanların Kullanıldığı Romatolojik Hastalıklar	13
2.2.1. Ankilozan spondilit	13
2.2.1.1. Tanım ve epidemiyolojisi	13
2.2.1.2. Etyoloji ve patogeneze	14
2.2.1.3. Klinik özellikleri	17
2.2.1.4. Tedavi	21
2.2.2. Romatoid artrit	23
2.2.2.1. Tanım	23
2.2.2.2. Epidemiyoloji	24
2.2.2.3. Etyolojik faktörler	24
2.2.2.4. Patogeneze	26
2.2.2.5. Klinik	29
2.2.2.6. Laboratuvar bulguları	32
2.2.2.7. Radyolojik bulgular	33

2.2.2.8. Tanı	33
2.2.2.9. Tedavi	35
2.3. Psöriatrik Artrit	38
2.3.1. Psöriatik artrit klinik	39
2.3.2. Psöriatik artrit laboratuvar	39
2.3.3. Psöriatik artrit görüntüleme	39
2.3.4. Psöriatik artrit tedavi	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışma Grupları	40
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	62
7. ÖZET	63
8. ABSTRACT	65
9. KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	American Romatoloji Derneği
Anti CCP	Anti Siklik Sitrulinli Peptid Antikor
ADA	Adalimumab
AS	Ankilozan spondilit
ASAS	Ankilozan Spondilit'te Çalışma Grubu
BASDAİ	Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	Bath AS Fonksiyonel İndeksi
BASMI	Bath AS Metroloji İndeksi
BCG	Basillus Calmette-Guerin (tüberküloz aşısı)
CRP	C-Reaktif Protein
DAS 28	Hastalık aktivite Skoru
DMARD	Hastalığı Modifiye Edici İlaç
ESGG	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETA	Etanercept
JKA	Juvenil Kronik Artrit
HAQ	Sağlık Değerlendirim Anketi (Health Assessment Questionnaire)
IL	İnterlökin
IŞP	Isı Şok Proteinini
INF	İnflksimab
İNH	İzoniazid

MTX	Metotreksat
NSAİİ	Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar
PPD	Prüfiye Protein Derivesi
PsA	Psöriatik Artrit
RF	Romatoid Faktör
RA	Romatoid Artrit
SpA	Spondiloartropati
SSZ	Sülfasalazin
TB	Tüberküloz
TCT	Tüberküloz Cilt Testi
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
VAS	Görsel Analog Ölçek

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. TNF- α inhibitörlerinin yapısal özellikleri	5
4.1. Hastaların tanı ve tedavileri sürecinde kullanmış oldukları ilaçlar ve kullanılma oranları	43
4.2. Çalışmaya alınan hastaların hastalıkları ve kullandıkları Anti TNF ilaçlara göre sayılarının dağılımının karşılaştırılması	44
4.3. Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları anti TNF ilaç ve cinsiyete göre sayılarının dağılımı	44
4.4. Çalışmaya alınan hastaların anti TNF ilaç kullanım sürelerinin gruplandırılmış yıllara göre dağılımı	45
4.5. Çalışmaya alınan hastaların hastalıklarına göre başlangıç ve kontrol PPD değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması	46
4.6. Çalışmaya alınan hastaların hastalıklarına göre gruplandırılmış başlangıç PPD seviyelerinin dağılımlarının karşılaştırılması	47
4.7. Çalışmaya alınan hastaların hastalıklarına göre gruplandırılmış kontrol PPD seviyelerinin dağılımlarının karşılaştırılması	47
4.8. Çalışmaya alınan hastaların kontrol PPD'lerinin tekrarlanma yıllarına göre dağılımları	48
4.9. Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları Anti TNF ilaca göre gruplandırılmış başlangıç PPD seviyelerinin dağılımının karşılaştırılması	48
4.10. Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları Anti TNF ilaca göre gruplandırılmış kontrol PPD seviyelerinin dağılımının karşılaştırılması	49
4.11. Çalışmaya alınan hastaların İNH profilaksisi verilme oranlarının karşılaştırılması	49
4.12. İNH profilaksisi verilen hastaların başlangıç ve kontrol PPD sonucuna göre İNH verilme oranlarının dağılımının karşılaştırılması	50

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.13. İNH profilaksisi verilen hastalarda cinsiyete göre dağılımın karşılaştırılması	50
4.14. İNH profilaksisi verilen hastalarda hastalık tanılarına göre dağılımlarının karşılaştırılması	51
4.15. İNH profilaksisi verilen hastaların hastalık tanılarına göre dağılımlarının karşılaştırılması	51
4.16. İNH profilaksisi verilen hastaların kullandıkları Anti TNF ilaca göre dağılımlarının karşılaştırılması	52
4.17. İNH profilaksisi verilen hastaların hastalık tanılarına ve başlangıç-kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi verilme sayılarının karşılaştırılması	53
4.18. İNH profilaksisi verilen hastaların kullandıkları Anti TNF ilaç ve başlangıç-kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi verilme sayılarının karşılaştırılması	53
4.19. Gruplandırılmış hastalık tanı süreleri ile kontrol PPD sonucuna göre İNH başlanma sayılarının karşılaştırılması	54
4.20. Gruplandırılmış Anti TNF kullanma süreleri ile İNH profilaksisi, başlangıç-kontrol PPD sonucuna göre İNH başlanma sayılarının karşılaştırılması	55
4.21. Gruplandırılmış kontrol PPD tekrarlama yılı ile kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanma sayılarının karşılaştırılması	55

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. TNF- α bloker ilaçların özellikleri ve endikasyonları	9
2.2. TNF- α bloker ilaç kullanımı esnasında ortaya çıkan granülomatoz enfeksiyonlar	11
2.3. Modifiye New York Kriterleri	20
2.4. TNF- α bloker ilaçların özellikleri ve endikasyonları	23
2.5. 1987 ACR RA tanı kriterleri	33
2.6. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit klasifikasyon kriterleri	34
2.7. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan başlıca non-biyolojik DMARD'lar	35
4.1. Hastaların genel özellikleri	42
4.2. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ve kontrol PPD seviyelerinin karşılaştırılması	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tümör nekroz faktör (TNF) çok sayıda mediatör salınımını artırarak inflamatuvar hastalıklarda kilit rol oynayan bir sitokindir (1). Romatoid Artrit (RA), Ankilozan Spondilit (AS) ve Psöriatik Artrit (PsA) gibi romatizmal hastalıkların patogeneğinde TNF-alfa oldukça önemli bir yer tutmaktadır (2). Anti TNF- α ajanlar olarak bilinen biyolojik ajanların romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanıma girmesiyle romatolojide büyük bir çığır açılmıştır. Bu ilaçlar ve yeni tedavi stratejileriyle eskiden imkansız olan klinik remisyona birçok hasta için hedef haline gelmiştir.

Romatoid artrit (RA) bilateral simetrik eroziv sinovitle seyreden, bazı vakalarda eklem dışı tutulumların da izlendiği nedeni bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır (3). Hastaların çoğunda, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden kronik bir hastalık gidişi olur ve tedaviye rağmen progresif eklem hasarı, deformite, sakatlıklar ve hatta erken ölümle sonuçlanabilir (4). RA yılda 9 milyondan fazla hekim ziyareti ve 250.000'den fazla hastane yatışına neden olur (5,6). RA'ya bağlıyeti yitimi, ciddi ekonomik kayba ve aileler üzerinde belirgin etkilere neden olmaktadır. Randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmalar ACR 20, 50 ve 70 kriterlerine göre RA'lı hastalarda anti TNF- α ajanların klinik semptomları ve bulguları düzeltmedeki etkinliğini göstermiştir (7,8). Bu ajanlar metotreksatla da birlikte kullanılabilir ve yararlı olmaktadır.

Ankilozan spondilit (AS) primer olarak omurga ve sakroiliak eklemleri tutan, omurga ve çevresinde ağrı ve tutukluğa neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS; psöriatik artrit, reaktif artrit, enteropatik artrit ve belirlenemeyen spondilartritleri içeren seronegatif spondiloartropatilerin bir üyesidir. Zamanla kronik spinal inflamasyon geridönüşümsüz vertebra füzyonlarına neden olabilir. Hastalarda omurga tutulumu yanı sıra periferik eklem tutulumları ve entezit bulguları olabilmektedir. Hastaların önemli bir bölümünde aksiyel tutulum ve entezit bulguları ön plandadır. Aksiyel tutulumun ve entezitlerin tedavisinde klasik hastalık modifiye edici ilaçlara (DMARD) yanıt olmaması, ancak biyolojik DMARD'lara dramatik yanıt olması bu hastalık grubunda anti TNF- α kullanımının yaygınlaşmasına neden olmaktadır.

Anti TNF- α ilaçların pazara çıkışından sonra, tedavi alan hastalarda ciddi infeksiyonlara bağlı yatışlar ve ölümler izlendi (9,10). Anti TNF- α ile tedavi edilen romatolojik hastalıklarda aktif tüberküloz insidansının yüksek olduğu rapor edilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar TNF- α 'nin antiinflamatuvar etkisi ile TNF- α

bağlı granülomun parçalandığı gösterilmiştir. Bu durum tüberküloz ve immunsistem arasındaki var olan dengenin kaybına yol açabilir ve anti TNF- α ile tedavi ve latent tüberküloz enfeksiyonun reaktivasyonu arasındaki varsayılan ilişkiyi açıklar (11,12).

Anti TNF- α ajanlar enfeksiyona herhangi bir duyarlılığı veya tüberküloz hikayesi olanlarda dikkatle kullanılmalı, anlamlı kronik enfeksiyonu olanlarda da kaçınılmalıdır. Akut enfeksiyonu olan tüm hastalarda geçici olarak tedaviye ara verilmelidir. Latent tüberküloz enfeksiyon riski nedeniyle TNF α antagonisti başlanmadan önce tüm hastalar anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi ile değerlendirilmelidir (13).

Bu ilaçların tüberküloz riskini arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen PPD düzeyi üzerine etkileri yeteri kadar bilinmemektedir. Literatürde az sayıda anti TNF ilaç kullanımının PPD cevabı üzerine etkileriyle ilgili çalışma bulunmaktadır. Daha az hastayla yapılmış ve daha kısa süre anti TNF ilaç kullandıktan sonra PPD cevabını değerlendiren çalışmalar vardır. Bu nedenle çalışmamızda anti TNF- α tedavisi alan enflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalarda (romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, juvenil kronik artrit) tedavi öncesi rutin olarak bakılan PPD düzeyleri ve anti TNF- α tedavisi devamında kontrollerde tekrarlanan PPD düzeyindeki değişimleri değerlendirdik. Bu hastalarda hastalık tanıları, kullanılan anti TNF- α tedavisinin çeşidi, anti TNF- α ilacın kullanım yılı ile PPD cevabında değişiklik arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Ek olarak bu hastalarda başlangıç ve kontrol PPD sonuçlarına göre İNH profilaksisi başlanma oranlarını karşılaştırdık. İNH profilaksisi almayan hastalarda PPD kontrolünün sonucuna göre koruyucu tedavinin gerekliliği tekrar değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tümör Nekroz Faktör Biyolojisi

TNF, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta, hücre farklılaşması ve hücre apoptozunda önemli role sahip polipeptid yapıda bir sitokindir. Başta makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immün ve somatik hücrelerde sentezlenir. TNF, inflamatuvar kaskada lokomotif gibi çalışır ve interlekin 1 (IL-1) de dahil olmak üzere görevli sitokinlerin üretilmesini tetikler. İki çeşit TNF vardır. Bunlar genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- α ile aktif T hücrelerinden salınan tümör nekroz faktör beta (TNF- β)'dır. TNF ilk önce hücre yüzeyine bağlı öncül form olan transmembran TNF (tmTNF) olarak salınır. TNF- α dönüştürücü enzim tarafından enzimatik olarak çözünür (soluble) forma dönüştürülür ve bu şekilde hücreden salınır. TNF- α inflamatuvar cevabın başlamasında anahtar rol oynar. Başta aktive makrofajlar olmak üzere, B hücreleri, T hücreleri, Natural Killer (NK) hücreleri, keratinositler, astrositler, fibroblastlar, eozinofiller ve epitelyal hücreler tarafından salınır (2). TNF- α 'nın etkilerine yapısal olarak birbirinden farklı iki reseptör aracılık eder. Bunlar TNF-R1 (55 kD, CD120a) ve TNF-R2 (75 kD, CD120b)'dir. TNF-R1 ve TNF-R2'nin ekstraselüler kısımları benzerdir ve TNF'ye benzer afinite gösterir. Fakat reseptörlerin sitoplazmik bölgeleri farklıdır. Bundan yola çıkarak, TNF-R1 ve TNF-R2'nin farklı yollar aracılığı ile sinyal ilettiği düşünülür. Her iki reseptör de eritrositler dışında birçok hücrede bulunur. TNF-R1 yoluyla sinyal iletimi TNF- α 'nın pro-inflamatuvar etkisinden sorumlu majör mekanizmadır. TNF-R2, TNF'nin TNF-R1'e bağlanmasını artırıcı etki gösterebilir veya alternatif olarak TNF aracılı inflamatuvar cevabı baskılamak için zıt etkili düzenleyici olarak rol alabilir (14,15).

TNF- α 'nın birçok düzeyde etkileri vardır; programlı hücre ölümünde (apoptozis) önemli bir rol üstlenir ve nükleer faktör kapa-beta (NF- $\kappa\beta$) sinyal iletim yolunun aktivasyonunda önemli bir mediatördür. Kemik iliğinde polimorfonüleer lökosit (PMNL) salınımında artış, PMNL aktivasyonu, migrasyonu, degranülasyonu ve süperoksit yapımında artma, makrofaj diferansiyasyonunda artış, IL-1, IL-6, IL-8, granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF) ve diğer inflamasyon mediatörlerinin (prostoglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktör) indüksiyonu ve akut faz reaktanlarının yapımında artış, yara iyileşmesi ve "remodeling" de

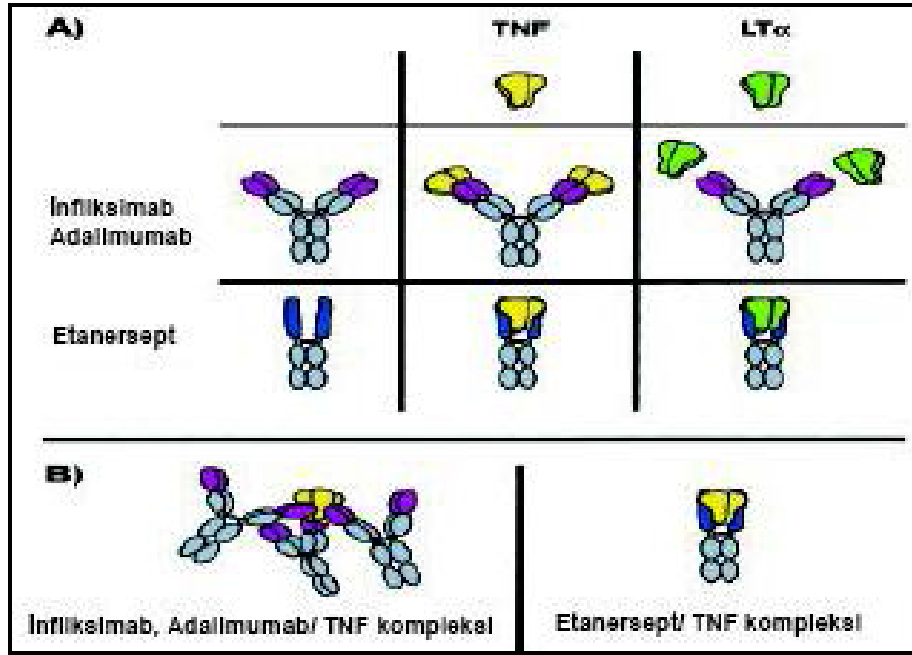
endotelial prokoagulan aktivitesinde ve lökosit adezyonunda, vasküler endotel permeabilitesinde, neovaskularizasyonda, kollajen sentezinde ve fibroblast proliferasyonunda artma, kemik iyileşmesi sırasında osteoklastik aktivitede artmaya neden olur (16).

Romatoid artrit ve ankilozan spondilit patogeneğinde rol oynayan bu sitokin immun sistem regülasyonunda ve tüberküloza karşı konak savunmasında özellikle granülom formasyonun oluşumunda ve sürdürülmesinde önemlidir. Anti TNF- α ajanlarının kullanımı ile latent Tbc enfeksiyonunun reaktivasyonu artmıştır (17). Anti TNF- α tedavi sonrası Tbc basilini compartmanize eden granülomun yetersizliğine bağlı gelişir. TNF- α basil enfeksiyonundan sonra makrofaj apoptosisi düzenli şekilde indükler. Makrofaj apoptozisi tüberküloz ilişkili granülomun önemli bir özelliğidir ve granülomun bütünlüğünün sürdürülmesinde önemlidir (18). TNF- α 'nın etkisinin anti TNF- α ajanlarla kesintiye uğraması az sayıdaki tbc basiline karşı aşırı immün yanıtı neden oluyor. TNF blokajı ile ortaya çıkan TB enfeksiyonu sıklıkla ekstrapulmoner tutulumla kendini göstermektedir (19).

2.1.1. TNF- α inhibitörleri

2.1.1.1. TNF- α inhibitörlerinin yapısal özellikleri ve etki mekanizmaları

1993 yılında yapılan çalışmada monoklonal anti TNF- α antikorı olan cA2 geliştirildi, daha sonra bu molekül INF adını alarak tedavilerde kullanılmaya başlandı (20). Ülkemizde romatolojik hastalıklarda kullanılan ADA, ETA, INF ve Golimumab ile birlikte henüz ülkemizde kullanıma girmeyen Certozimumab ile birlikte beş anti TNF- α ilaç geliştirilmiştir. ADA ve INF benzer etki şeması ile birlikte RA yanında AS, psoriasis, PsA, inflamatuvar barsak hastalıklarında etkili olduğu izlenirken, ETA granümatöz hastalıklardan CH, WG ve Sarkoidoz hastalıklarında etkisizliğiyle diğer anti TNF ilaçlardan ayrılmaktadır. Anti TNF ilaçlar monoklonal antikorlar ve solübl TNF reseptörleri olmak üzere iki gruptur. Klinik tedavide kullanımda olan monoklonal antikorlar INF ve ADA ve solübl TNF reseptörü ise sadece ETA'dır. Şekil 2.1'de anti TNF ilaçların yapısal özellikleri gösterilmektedir.



Şekil 2.1. TNF-α inhibitörlerinin yapısal özellikleri.

2.1.1.2. TNF-α inhibitörlerinin romatolojik hastalıklarda kullanımı

Anti TNF ilaçların kullanıma girmesi ile iltihabi romatizmal hastalıkların tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır. INF, ETA ve ADA, ülkemizde yaklaşık 10 yıldır RA, AS, PsA ve JRA’da ruhsatlı olarak, BH gibi diğer romatolojik hastalıklarda da endikasyon dışı olarak kullanılmaktadırlar. Golimumab ve Certolizumab ise ülkemizde kullanıma girmemiştir. Anti TNF ilaçların hastalığı modifiye eden ilaç tedavisine (DMARD) rağmen orta düzeyde aktivasyon gösteren, daha önce DMARD tedavisi almayan veya DMARD tedavisine dirençli RA hastalarında etkili olduğu, eklem hasarının ilerlemesini durdukları ve radyolojik ilerlemeyi baskıladıkları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (21,22). DMARD kullanmamış erken RA hastalarında da etkilidirler. Metotreksat (MTX) ile birlikte kullanıldıklarında etkileri tek başına kullanılmalarına göre daha güçlü olmaktadır. Anti-TNF ilaçlar non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisine dirençli ve aktif AS hastalarında hızlı klinik iyileşme ve kısmi remisyon sağlamakta, fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini düzeltmekte, artmış akut faz yanıtını normale döndürmektedirler (23).

2.1.1.3. Infliximab

INF, ortalama molekül ağırlığı 149.100 dalton olan şimerik IgG1 monoklonal antikorudur. TNF- α 'nın hem solubl hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanır böylece reseptörlerinin TNF- α 'ya bağlanmasını inhibe ederek etkisini nötralize eder. TNF- β 'ya bağlanmaz. TNF- α blokajı nedeniyle IL-1 ve IL-6 gibi proinflatuvar sitokinlerin düzeyini azaltır, endotelial hücre geçirgenliğinin inhibe ederek lökosit göçünün önler, lökosit ve endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin sentezini inhibe eder ve nötrofil ile eozinofil aktivasyonunu engeller. INF; fibroblast, endotel hücreleri, nötrofiller, T ve B lenfositler ve epitelyal hücrelerin biyoaktivitesini inhibe eder (24).

İntravenöz (IV) infüzyonu takiben yarılanma ömrü 10 gün civarındadır. Doz bağımlı maksimum konsantrasyonu 5 mg/kg, dolaşımdan temizlenmesi 10 mL/h hızındadır. On iki hafta sonrasında kanda saptanamayacak kadar düşük konsantrasyondadır. Ancak 10 mg/kg IV konsantrasyonda beklenen terapötik konsantrasyon daha uzun süre etkiyi sağlar. Akut faz inflamasyonda INF, CRP ve IL-6 seviyelerini hızla düşürür. CRP ve IL-6 seviyeleri 2 haftada normale döner ancak bazı hastalarda 8 haftaya kadar uzayabilir (25). RA'lı hastaların eklemlerinde TNF- α konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun hastalık aktivitesindeki artış ile korele olduğu bulunmuştur.

RA'lı hastalarda INF ile tedavi inflamatuvar hücrelerin eklemdaki inflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanı sıra hücresel adezyon, kimyasal çekim ve doku degradasyonu olaylarında aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azalttığı izlenmiştir (25).

2.1.1.4. Etanercept

ETA, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş insan TNF reseptör p75 (TNFR2/p75) ve insan IgG1-Fc proteinin birleşmesi ile elde edilen bir insan TNF reseptör p75-Fc füzyon proteinidir (26). Oluşan molekül, hem TNF- α hem de TNF- β olarak bilinen lenfotoksin-alfa (LT- α)'yı yüksek afinite ve spesifitede bağlayan dimerik, solubl TNF-R'dir. ETA'daki TNF-R yapıları, TNF trimerinin üzerindeki reseptör bağlayıcı üç bölgeden ikisine bağlanır ve TNF'nin işlevlerini bloke ederek proinflatuvar yanıtı engellemiş olur (27). ETA bu özelliklerinden dolayı doku adezyon molekülü ekspresyonunda azalma, solubl adezyon molekülü düzeyinde azalma,

TNF- α 'nın hücreler üzerindeki uyarıcı etkisini bloke ederek inflamatuvar hücre migrasyonunu önler. ETA, RA için onay verilen ilk TNF inhibitörüdür. Haftada iki kez 25 mg dozunda subkutan (sc) hazır enjeksiyon tarzında uygulanır. Yaklaşık 50 saat sonra pik konsantrasyon değerine ulaşır. Immünglobülin yapısından dolayı yarılanma ömrü 3- 4.8 gün arasındadır.

RA, psoriasis, PsA, AS ve üveitte kullanılmaktadır. Dirençli üveiti olan BH görme keskinliğinin korunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar inatçı üveitte INF'den daha az etkili olduğunu ileri sürmektedir (28).

2.1.1.5. Adalimumab

Protein yapısı 214 aa'dan oluşan hafif zincir ve 451 aa'dan oluşan ağır zincirden meydana gelir. Ağır zincirde 4 adet, hafif zincirde 2 adet disülfid köprüleri mevcuttur. Faj görüntüleme teknolojisiyle ADA ağır ve hafif zinciri genler içeren bir plazmidin Çin'li hamster yumurta hücrelerine transfekte edilmesiyle, stabil klonlar şeklinde genetik olarak üretilmiştir. Diğer humanize antikorlar insan dizi elementlerinde gömülü murin serilere sahipken ADA, TNF- α 'ya karşı oluşmuş tam bir insan rekombinant antikorudur. Doğal insan IgG1'den yapısal ve işlevsel olarak ayırt edilemez (29,30). ADA, hem membrana bağlı hem de çözünebilir TNF- α 'yı bağlar. TNF- α için yüksek spesifite ve afinite gösterir (çözünme sabiti= 6×10^{10} mmol/L). TNF- β dahil diğer sitokinlere bağlanmaz (31).

ADA'nın TNF- α 'ya bağlanmasıyla membrana tutunmuş reseptörleriyle etkileşimi gerçekleşemez ve biyolojik fonksiyonu nötralize olur. ADA TNF- α 'ya bağlanarak klasik kompliman yolağını aktive eder ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi başlatır. Böylece membranından TNF- α 'yı exprese eden hücrelerde apoptozu indükler ve hücre yıkımına neden olur (32). ADA insan IgG1 ile kıyaslanabilir ortalama bir yarı ömrü vardır (33). Yapılan çalışmalarda 15-19 gün (ortalama:14 gün) gibi yarı ömrünün uzun olarak tespit edilmesi iki haftada bir uygulanmasına olanak sağlar. ADA için Cmax (zirve değer) infüzyonun tamamlanmasından hemen sonra ortaya çıkmaktadır. Ortalama plazma konsantrasyonu, Cmax ve AUC (konsantrasyon - zaman eğrisi altındaki bölge) değerleri dozdaki bir artışla birlikte orantılı olarak artmaktadır. ADA CL (total serum klirensi) düşüktür ve doza bağlı değildir. ADA CL'sine yaşın ve uygulanan dozun etkisi yoktur. Ortalama Adalimumab Vss (Sabit durumdaki dağılımın açık

volümü)'si dozdan bağımsızdır ve 5,10 L'den 5,75 L'ye kadar değişiklik gösterir. Bu da ilacın hem vasküler, hem de ekstravasküler alanlara iyi dağıldığını gösterir (31-33).

2.1.1.6. Golimumab

Golimumab'ın yapısı bivalent IgG insan monoklonal anti TNF antikorudur (2). Ortalama yarılanma ömrü 2 hafta kadardır (34). İlk olarak RA'lı hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Kullanım şekli 4 hafta arayla 50 mg sc enjeksiyon şeklindedir. RA'lı hastalarda etkin olduğu görülmesi sonrası PsA ve AS'li hastalarda da denenmiştir (35).

2.1.1.7. TNF- α inhibitörlerinin birbirlerinden farkları

Günlük pratikte kullanılan 3 anti TNF ilacın birçok yönden farklılıkları vardır. Bu ilaçların yapıları, uygulayış şekilleri, dozları, immünojenitesi, apoptosis ve sitotoksisiteyi indüklemesi arasında farkların biliniyor olması onların hangi hastalarda tercih edilmesi sorularına da yol göstermektedir.

Anti TNF'ler arasındaki yapısal özellikleri nedeni ile yarı ömür (ETA en kısa), plazma ilaç düzeyi (ADA ve ETA sabit iken, INF'de göreceli değişken), immünojenite (INF'de en belirgin), apoptozisi indüklemesi ve ters sinyal ile sitokin baskılanması (INF ve ADA'da belirgin), kompleman ve antikor aracılı sitotoksisite (INF ve ADA'da belirgin) açısından aralarında farklılık mevcuttur (36-42). Anti TNF ilaçların özellikleri ve farklılıklarını Tablo 2.1'de (Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji Özel Sayı, No: 2 isimli dergiden derlenmiştir) gösterilmiştir ve şöylece özetlenebilir;

- IV INF takiben kan düzeyi, ETA/ADA'nın sabit düzeylerine göre 13-40 kat daha yüksek konsantrasyonda saptanmıştır (36).
- İlaçların yarı ömrü; endotel üzerindeki neonatal Fc reseptörünün ilaçların Fc kısımlarıyla ilişkisine bağlıdır. ETA bu açıdan diğerlerinden farklıdır (37).
- INF %25 fare aminoasidi, %75 insan aminoasiti içerir.
- INF, s TNF'nin hem monomer, hem de trimer formuna bağlanır. ETA ise s TNF'nin sadece trimer formuna bağlanır (38).
- İnflamasyon varlığında yüksek konsantrasyondaki TNF'yi her üç anti-TNF'de eşit oranda bloke ederken TNF konsantrasyonu düşük olduğunda ETA 20 kat daha etkilidir (39).

- İn vitro INF ve ADA apoptosisi indüklemesi benzer, ETA ile ilgili çalışmalar farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda apoptozisi indüklerken bazılarında etki etmediği saptanmıştır (40,41).
- Hiçbir anti TNF ilaç C1q'yu bağlamaz, TNF-INF kompleksi ve TNF-ADA kompleksi C1q'yu bağlarken ETA bu bağlamayı yapmaz (42).

Tablo 2.1. TNF- α bloker ilaçların özellikleri ve endikasyonları (137).

	Etanercept	İnfliksımab	Adalimumab
Yapı	İnsan p75,STNFR:FcIgG1	Şimerik mab	İnsan mab
Hedef	TNF- α ve TNF β	Tnf- α	TNF- α
Uygulama	25 mg/sc/haftada iki defa	3-10 mg/kg iv 4-8 haftada bir defa	40 mg SC haftada iki defa
Yarı ömür	3-4.2 gün	9.5-10.5 gün	10-20 gün
Kompleman fiksasyonu	Yok	Var	Var
TNF expressör hücre lizisi	Yok	Var	Var
Antikor gelişimi	< %5	%10	%1-12
Endikasyonları	RA, AS, PsA, JKA	RA, AS, PsA, ÜK, Crohn H.	RA, AS, PsA, Crohn H

PsA: Psöriatik artrit, JKA: Juvenil kronik artrit, UK: Ülseratif kolit

2.1.1.8. TNF- α inhibitörlerinin yan etkileri

TNF- α bloker ilaç kullanımıyla oluşan yan etkiler enfeksiyonlar, infüzyon, enjeksiyon yeri reaksiyonları, otoimmün fenomen, malignite, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık ve hematolojik sorunlardır.

2.1.1.8.1. Enfeksiyonlar

TNF- α bloker tedavi alan hastalarda en önemli yan etki enfeksiyon sıklığında görülen artıştır. Ancak RA'nın kendisi enfeksiyon sıklığını 1.45-1,8 kat artırabilmektedir. TNF- α bloker tedavi kullanımıyla enfeksiyon sıklığı %30-50 arasında yükselmekle birlikte ciddi enfeksiyon sıklığı %1-5 civarındadır (43,44).

Ciddi enfeksiyonların deri, yumuşak doku, ve eklemler gibi belirli alanlarda daha sık görülebildiği ve görülme riskinin tedavinin ilk 6 ayında daha fazla olduğu bildirilmekte ve bu ilaçların protez enfeksiyonu, akut abse, osteomyelit, sepsis, sistemik

mantar enfeksiyonları, ve listeriozis gibi fırsatçı ve/veya ciddi enfeksiyonlar varlığında uygulanmaması önerilmektedir (45).

TNF- α granülom oluşumunda ve sürdürülmesinde rol alan bir sitokindir. Yeterli TNF aktivitesi olmadığı zaman tüberküloz (TB) kontrolü azalır (46). Tüm TNF- α bloker ajanlarla TB veya latent TB sıklığında artış gözlenmektedir. TB riski kortikosteroidlerin kullanımıyla artar. Bu ilaçları kullanan hastalarda aktif TB'un klinik görünümü milier veya ekstrapulmoner prezentasyonlar şeklinde atipik seyredebilir (45).

Ülkemizde Romatoloji Eğitim ve Araştırma Derneği (RAED) tarafından TNF- α bloker ajanlarla tedavi öncesinde TB profilaksisi için bir uzlaş raporu düzenlenmiştir. Bu rapora göre aktif TB olan olgulara TNF- α bloker tedavi başlanmamalıdır. TNF- α bloker tedavi başlanması düşünülen her hastada anamnez, akciğer grafisi ve tüberkülin cilt testi (TCT) ile latent TB varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif TB hastalığı kuşkusu varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve göğüs hastalıkları veya TB uzmanı hekimden konsültasyon istenmelidir. Akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş TB ile ilişkili fibrotik/ kalsifik lezyonlar yoksa, son 1 yıl içinde TB'li bir hasta ile yakın temas bulunmuyorsa ve TCT negatif (1-4 mm) ise, bu durumda tekrar TCT yapılması önerilir. Tekrarlanan TCT yine 1-4 mm çıkarsa bu hastalara koruyucu tedavi gerekli değildir. Ancak hastayı izleyen hekim belirlediği risk durumuna göre koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.

Aşağıdaki koşullar gerçekleştiği zaman 9 ay boyunca İNH ile koruyucu TB tedavisi önerilir:

- ✓ Akciğer grafisi normal olmasına karşın TCT pozitifliği (5 mm ve üzeri) olan hastalar.
- ✓ Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik / kalsifik lezyonlar ve/veya TCT pozitifliği olan, ancak aktif TB hastalığı dışlanmış olanlar.
- ✓ Son bir yıl içinde aktif TB'li bir hasta ile yakın temas içinde bulunanlar.
- ✓ TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar.

Bu endikasyonlar dışında hem ilk TCT, hem de tekrar TCT sıfır milimetre olan hastalarda izleyen hekimin tercihinine göre, risk/yarar oranını gözeterek koruyucu tedavi verilebilir (47).

Kemoprofilaksi anti TNF tedavisinden en az üç hafta önce başlanmalıdır. Profilakside 9 ay süre ile izoniazid önerilmektedir. Tüberküloz tanısı konan hastalarda ise küratif tedavi verilmeli ve anti TNF ajan tedavisi ertelenmelidir (48).

TNF- α bloker ilaç kullanımı esnasında diğer granülo-matoz enfeksiyonlarda da artış görülebilmektedir (49).

Tablo 2.2. TNF- α bloker ilaç kullanımı esnasında ortaya çıkan granülo-matoz enfeksiyonlar (49).

M. tuberkulozis	Salmonella
Histoplazma kapsulatum	Toksoplazma
Kandida	Brusella
Listeria	Bartonella
Asperjillus	Leismanya
Kriptokokus	Mikobakteriyum lepra
Nokardia	Diğer mikobakteriler

2.1.1.8.2. Malignite

Lenfoma insidansı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda 2- 5 kat artmıştır. TNF- α bloker tedavi kullanan RA'lı hastalarda solid malignite veya lenfoma riskinde artış olup olmadığı konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Bu nedenle TNF- α blokerleri ile tedavi esnasında lenfoma ve diğer malignitelerin gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (45).

2.1.1.8.3. Otoimmün benzeri sendrom

TNF- α bloker ilaç kullanan hastalarda otoantikor oluşumu görülebilir. Otoantikor pozitifliği nadiren klinik sendrom oluşturur (45). İNF kullanan hastalarda ANA pozitifliği %52'lere kadar yükselebilmektedir, diğer TNF- α blokerlerini kullanan hastalarda ise %10 civarında ANA pozitifliği görülmektedir. Lupus benzeri tablonun %0.2 oranında olduğu bildirilmektedir. Bu hastalarda ilacın kesilmesiyle durumun düzeldiği ve diğer ilaca bağlı lupus benzeri tablolar gibi böbrek veya santral sinir sistemi tutulumlarının olmadığı gözlemlenmiştir (50).

2.1.1.8.4. Demiyelinizan ve nörolojik komplikasyonlar

TNF- α bloker ilaç kullanan hastalarda santral ve periferik demiyelinizan sendromlar bildirilmiştir (51, 52). Bu nedenle optik nörit veya demiyelinizan hastalık öyküsü olan hastalara bu ilaçlar verilmemelidir (45).

2.1.1.8.5. Kardiyovasküler hastalık

New York Kalp Birliği sınıflamasına göre Evre 3-4 konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalara ilaç başlanmamalı, hafif hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. KKY semptomları artarsa ilaç kesilmelidir (53).

2.1.1.8.6. Hematolojik komplikasyonlar

TNF- α bloker ilaçların kullanımı ile ilgili pansitopeni ve aplastik anemi vakaları bildirilmiştir. Hematolojik yan etkiler oluştuğunda ilaç kesilmeli ve hastalar eşlik eden ilaç kullanımı ve altta yatan hastalıklar açısından değerlendirilmelidir (45).

2.1.1.8.7. Gebelik ve konjenital malformasyonlar

TNF- α bloker ilaçlar ve konjenital malformasyonların ilişkisine dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Gebelik ve emzirme durumunda bu ilaçların güvenirliliği bilinmediğinden verilmemelidir (45). İlaç kullanımı esnasında hastaların etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilir. Eğer tedavi esnasında gebelik oluşursa ilacın kesilmesi önerilir. İNF tedavisinin çocuk sahibi olmak isteyen kadın ve erkekte 6 ay önce, ADA'nın ise 5 ay önce kesilmesi önerilmektedir. ETN'e ilişkin bilgi yoktur (53).

2.1.1.8.8. Hepatit

Kronik hepatitli B ve C'li hastalarda TNF- α bloker ilaçların uzun dönem güvenirliliği bilinmediğinden tüm hastalar tedavi öncesi taranmalıdır. Bu ilaçlar hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Kronik hepatit C olan hastalarda mevcut verilere göre dikkatli bir şekilde kullanılabileceği bildirilmektedir (45, 53). Hepatit C ve RA hastalarında birkaç gözlemsel çalışmada viral yük ve karaciğer fonksiyon testlerinde artma gibi toksisite bulgularının insidansının artmadığı gözlenmiştir. Yine anti hepatit C tedaviyle birlikte ETN'nin verildiği kontrollü bir çalışmada viral yük, semptomlar ve karaciğer enzimlerinde önemli iyileşme saptanmıştır (45).

2.1.1.8.9. Aşılama

Canlı attenüe aşılarda aşılama tavsiye edilmez (45). Ancak canlı aşı gerekiyorsa ideal olanı tedavi başlangıcından 4 hafta önce verilmesi veya İNF'in son infüzyonundan 6 ay sonra veya ETN'nin son dozundan 2-3 hafta sonra uygulanmasıdır (53).

2.1.1.8.10. Akciğer

Nadir vakalarda şiddetli ve bazen ölümcül interstisyel akciğer hastalığı bildirilmiştir. Yine sarkoid bezeri granümatöz akciğer hastalığı görülebileceği belirtilmiştir (45).

2.1.1.8.11. Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Genellikle hafif veya orta şiddette fakat nadiren şiddetli olabilen ilaç yeri reaksiyonları subkutan uygulanan TNF- α bloker ilaçlarla daha sık olmak kaydıyla görülebilir. İnfüzyon reaksiyonları, kortikosteroid veya antihistaminiklerle veya infüzyon hızını yavaşlatarak tedavi edilebilir (45).

2.2. Biyolojik Ajanların Kullanıldığı Romatolojik Hastalıklar

2.2.1. Ankilozan spondilit

2.2.1.1. Tanım ve epidemiyolojisi

Ankilozan spondilit (AS), sakroiliit ve spondilit nedeniyle inflamatuvar bel ağrısı ile karakterize, ankiloza yol açan sindesmotitlerin oluştuğu ve sıklıkla periferik artrit, entezit ve akut anterior üveitle ilişkili kronik, inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Semptomlar sıklıkla geç adolesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. Kuzey Avrupalı beyaz popülasyonda %0.9 tahmini prevalans ile AS toplum için önemli bir sağlık sorunudur (54). AS, spondiloartropati (SpA) olarak bilinen ve birbiri ile ilişkili hastalıkların prototipidir. Bu hastalıklar reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ve farklılaşmamış spondiloartropati olarak sayılabilir. Spondilartropatiler, romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktörün negatif olduğu, özellikle fibrokıkırdak içeren dokuları etkileyen, sakroiliak eklemler ve omurga tutulumu yanında entesopati, alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti ile karakterize bir hastalık grubudur (55). Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülen hastalığın başlama yaşı, adolesandan genç erişkin yaşa kadar değişebilir ve yaklaşık 28 yaşlarında doruk sıklığa ulaşır (56).

2.2.1.2. Etyoloji ve patogenezi

Ankilozan spondilitin kesin etyolojisi halen bilinmemektedir, ancak; hastalığın HLA-B 27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir (57).

Ankilozan spondilit tipik olarak agrekan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar (58). Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (Örn. Aşil tendonu) daha sık tutulur. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdak etkiler. Vertebral son plak gibi subkondral kemiğin olmadığı yerlerde de doğrudan fibrokıkırdak etkilenir. İnsan fetal kıkırdak proteoglikanı ve fetal tip II kollajeni aşılansız olarak agrekan ve kollajene karşı humoral ve hücrel bağışıklık oluşturulması ile deneysel spondilartirit modelleri elde edilmiştir (59). Versikan da agrekan molekülü ile benzerlik gösteren, intervertebral diskte bulunan, arter duvarlarındaki düz kas hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteoglikandır. Versikanlar ile aşılama sonucunda da sakroiliit ve spondilit geliştiği gösterilmiştir (58).

2.2.1.2.1. Ankilozan spondilit ve genler

Patogeneziinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogeneziinde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının %90-95'inde pozitifdir (58). HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β 2-mikroglobulin ile birlikte 3 moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. B27 molekülünde yer alan B cebinin artritogenik peptidler için özgül bir bağlanma yeri olduğu kabul edilmektedir (60). Pozisyon 45'de yer alan glutamin kalıntısı, pozisyon 2'deki arjinin içeren doğal peptidler ile etkileşme özelliğine sahiptir. Peptidlerin, pozisyon 116'nın yer aldığı F cebinde bulunan amino asit kalıntıları ile bağlanma yetenekleri de farklılık gösterir. Bu özellik alt tiplerde hastalık ile ilişkiyi belirler. Örneğin, hastalık ile ilişkili olmadığı saptanan Güneydoğu Asya'da sık görülen B2706 ve Sardinya'da görülen B2709 alt

tipleri bu pozisyonda tirozin ve histidin içerirken, hastalık ile ilişkili olan tüm dünyada yaygın olarak görülen B2705 alt tipinde burada aspartat yer almaktadır (58). Hastalık ile ilişkili olduğu bildirilen diğer alt tipler Kuzey Avrupa ve Yahudilerde görülen B2702, Çin ve Japonya’da görülen B2704 ve Hindistan ve Avrupa’da görülen B2707 olarak sayılabilir (58,60). Major histokompatibilite (MHC) genlerinin yer aldığı 6. kromozom üzerinde HLA-B27 dışında, beyazlarda B60 ve Japonlarda B39’un hastalık ile ilişkisi saptanmıştır (61,62). HLA-B27 prevalansının düşük olduğu Japonlarda saptanan B39 ile B27’nin B cebini oluşturan amino asitler ortaktır ve aynı peptidleri bağlarlar. MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A geni (MICA) ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I moleküllerine yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitel hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Sardinya’daki HLA-B27(-) AS’li olgularda MICA-A4 sıklığı artmıştır (63). Bazı çalışmalarda AS’de HLA sınıf III molekülleri içinde yer alan TNF- α bölgesi ile ilgili polimorfizmler de bildirilmiştir (64,65). İngiltere’de yapılan bir çalışmada HLA DRB1*01 ve *08 allelleri ile ilgili zayıf ama artmış bir risk olduğu saptanmıştır (66).

Monozigotik ikizlerde hastalık görülme oranı %75 iken, HLA-B27(+) dizigotik ikizlerde %27’ye düşmesi (67), genel popülasyonda HLA-B27(+)’lerde AS görülme oranı %2-5 iken, AS’li olguların HLA-B27(+) birinci derece yakınlarında görülme oranının %10-20 olması (68), AS’de HLA-dışı genlerin önemli katkısı olduğunu destekleyen bulgulardır. Kromozom 22’nin uzun kolunda yer alan sitokrom P450 CYP2D6 geni dışında, kromozom 1p, 2q, 9q, 11q 16q ve 19q’da zayıf ama anlamlı ilişkiler saptanmıştır (69-71).

Erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olması ve erkeklerde spinal hastalık şiddetinin fazla olması yanında X kromozomunda etkili hiçbir bölge olmaması ilginçtir (72,73). Kadın hastaların çocukları, erkek hastaların çocuklarına oranla daha fazla etkilenmektedir (74,75). Ancak bu artmış genetik yatkınlık yüküne karşın, çocuklardaki hastalık aktivitesi, işlev ve radyolojik bulguların erkek hastaların çocukları ile benzer olduğu bulunmuştur (76). Aile üyelerinde hastalık şiddetinin benzerliği konusunda yapılan bir diğer çalışma ebeveyn ile çocuk arasında hastalık aktivitesi ve işlevsel indeks ilişkisinin düşük, ancak kardeşler arasında bu indekslerin ilişkisinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulguya dayanarak, anne ve babadan gelen genlerin birlikte ortaya çıkan etkisinin daha önemli olduğu sonucuna varılabilir (77).

2.2.1.2.2. HLA-B27'nin patogenezdaki rolü

HLA-B27'nin patofizyolojik rolü ile ilgili çeşitli varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı artritojenik peptidlerin HLA-B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesi, diğer bir deyişle “oto-immunite”dir. Ek olarak, HLA-B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin HLA-B27'den kaynaklanan bölümünün artritojenik olması olasıdır (78). Başka bir varsayım da HLA-B27 molekülünün antijen sunumu dışında özgül biyolojik özelliklerinin olması ve patofizyolojik uyarılar sonucu inflamasyona neden olmasıdır. HLA-B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı HLA-B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek pro-inflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir (79,80). Serbest HLA-B27 ağır zincirleri taşıyan monositlerin hastalık patogenezinde rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (81). Patogeneizde intestinal bakterilerin rolü, barsak geçirgenliğinde artış ve intestinal inflamasyon ile ilgili kanıtlar üzerinde de durulmaktadır. AS'li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanların %60'ında intestinal inflamasyon saptanmıştır (36). Ek olarak, spondiloartropatili olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir. İntestinal bakteriler ile karşı karşıya kalma sonucunda HLA-B27 molekülü işlemlerinde bozulma ve HLA-B27'ye bağlı peptid repertuarında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca HLA-B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (65).

2.2.1.2.3. Ankilozan spondilit ve sitokinler

Sakroiliyak eklemden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) mRNA'sı bulunmuş, IL-1 mRNA'sı bulunmamıştır (83). TNF- α 'nın AS etyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir (58). Hem AS'li olgular, hem de HLA-B27(+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) T hücre sayıları HLA-B27(-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN-g) ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN-g

üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (58,84). Anti TNF tedaviler ile Th1 yanıtlarında düzelme sağlanması da bu bulguları destekler niteliktedir.

2.2.1.3. Klinik özellikleri

2.2.1.3.1. İskelet bulguları

AS'nin en karakteristik ve en sık ortaya çıkan belirtisi, sinsi başlangıçlı ve künt özellikli kronik omurga ağrısı ve tutukluktur. Hastaların %75'inde ilk yakınma olarak görülür. Bu ağrı, çoğu hastada, erken dönemde yer değiştiren gluteal ağrı biçiminde olup, uyluğun önünden ve arkasından dize kadar yayılabilir; ancak her zaman kolay olarak tanımlanmayabilir. Birkaç ay içinde bilateral ve sürekli olmaya başlayan ağrı, gece artış gösterir. Ardından kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir. Kronik bel ağrılı hastaların ancak %5'inde AS veya SpA gelişir.

AS'de inflamatuvar tipte bel ağrısı görülür. Bel ağrısı 40 yaşından önce başlar, sinsi başlangıçlıdır. Uzamış hareketsizlik sonrası bel ve sırt ağrılarında artış görülür ve egzersizle rahatlama gözlenir. Hastaların gece kalkıp, egzersiz yaptıktan sonra rahatlama tipiktir. En az yarım saat süren sabah tutukluğu, 3-4 saati bulabilir.

Entezit nedeniyle, aşıl tendonunun ve plantar fasiyanın entezis yerlerinde, interkostal kas bağlantılarında, kostokondral bileşkelerde, iliak kristada, büyük trokanterde, iskiyal tuberositazda, tibial tüberkülde ağrı, duyarlılık saptanır.

Periferik artrit, AS'li hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Genellikle oligoartiküler, asimetrik, alt ekstremitte büyük eklemlerinin etkileyen artrit ortaya çıkar. Bazen hastalık omuz kalça gibi kök eklemlerden başlar. Bu eklemlerin tutulması juvenil çağda başlayanlarda daha siktir. İlk 10 yılda kalça tutuluşu görülmezse, geç dönemde tutuluş olasılığı düşüktür. Torakal veretbraların tutulması veya kostovertebral, kostosternal, manubriosternal ve sternoklaviküler bileşkelerdeki entezit alanları, göğüs ağrısına neden olur; atipik angina pectoris veya perikardit benzeri yakınmalar gelişebilir. Bazı hastalar, derin inspiryumda göğüs kafesinin rahat açılmadığını fark eder. Servikal bölgede ağrı ve tutukluk ilerlemiş hastalık bulgularındandır (85-87).

2.2.1.3.2. İskelet dışı bulgular

Yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi sistemik hastalık belirtileri görülebilir.

Akut anterior üveit (akut irit ya da iridosiklit), en sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir (%25-40). Genellikle tek taraflıdır, sekel bırakmaz ve rekürrensler görülür. Gözde ağrı, fotofobi, sulanma, hafif bulanık görme bulguları verir (88).

AS'de akciğer parankim tutulumu nadirdir, hastaların %1'inde üst loblarda kronik fibrotik ve infiltratif değişiklikler içeren apikal fibrozis gözlenir. Bu durum kaviteleşip tüberkülozu taklit edebilir ya da içlerine aspergillus yerleşip mantar enfeksiyonlarına yol açabilir (89).

Asendan aortit, aort dilatasyonu, aort kapak yetmezliği, atriyoventriküler veya dal blokları ya da miyokardiyal disfonksiyon gibi kardiyovasküler bulgular görülebilir. Genellikle HLA-B 27 pozitifliği ile birlikte (57).

AS'de artan Ig A'ya bağlı Ig A nefropatisi, non steroidal anti inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı böbrek bulguları ortaya çıkar. %1-3 sekonder amiloidoz izlenebilir (90).

Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Atlantoaksiyal subluksasyon AS'li hastaların %2'sinde görülür, spinal kord basısı ile veya bası olmadan oksipital ağrı olabilir. Kauda ekuina sendromu, nadir ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur (57).

AS'li hastaların %60'ında terminal ileum ve kolonda, etyopatogeneze ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir (57).

2.2.1.3.3. Laboratuvar bulguları

Kronik hastalığa bağlı normokrom normositer anemi %15 sıklıkta görülebilir. Hastaların %75'inde ESR ve CRP artmıştır. AS ve SpA'lerin tanısında sensitiviteyi suboptimal olmasına rağmen belirgin ESH ve CRP yüksekliğinin klinik değeri vardır.

Akut faz reaktanlarından; ferritin artışı, hipoalbuminemi ve hafif düzeyde trombositoz görülebilir. Serum Ig A düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir.

Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir (57).

HLA-B27 antijeni hastaların %90'ı veya daha fazlasında pozitifdir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran artabilir (91).

2.2.1.3.4. Radyolojik bulguları

Sakroiliit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur, genellikle bilateralidir. İlk bulgu yalancı genişlemedir, daha sonra skleroz olur (Evre 1-2). Alt 1/3'de belirgindir. İliak kenarda kırıkda daha ince olduğu için ilk bulgular iliak kanatta görülür. İlerlediğinde skleroz ve erozyon eklemin her iki kenarında olur (Evre 3). Daha sonra kemik füzyon oluşur (Evre 4). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans şüpheli olgularda endikedir. Bilgisayarlı tomografi, kemik lezyonları göstermede duyarlı ve spesifiktir. Manyetik rezonans artiküler kırıkda erken lezyonu ve komşu kemik iliği ödemi göstermede üstündür (92-94).

Vertebralarda kareleşme konkav anterior superior ve inferior yüzeylerde erozyona bağlı oluşur, parlak köşeler Romanus lezyonu olarak adlandırılır. Simfizis pubiste skleroz ve düzensizlik ile osteitis pubis olabilir. İskial tuberositlerde erozyon, iliak krista ve proksimal trokanterlerde entesitler görülür. Spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme olur ve sindesmofitler oluşur. Simetrik sindesmofitler ile bambu kamışı görünümü olur. AS'de simetrik ve bilateralidir (92). Zigoapofizeal eklemler de kemik füzyon ile oblitere olur. Jeneralize spinal osteopeni oluşur (95). Osteopeni; immobilité, lokal sitokin salınımına bağlı oluşur ve minör travma ile spinal kırıklar olabilir (96). Füzyon olan bölgede ani gelişen ağrı kırık düşündürür. Ayrıca spondilodiskit (Andersson lezyonu) olabilir. Destruktif diskovertebral bir lezyondur. %8'e varan oranlarda bildirilmiştir. Genellikle alt torakal bölgededir ve %50 multipl seviyededir (97). Periferal eklemlerde de osteopeni ve erozyonlar olabilir (92).

2.2.1.3.5. Tanı

AS tanısında Modifiye New York Kriterleri (1984) kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre kesin tanı için sakroiliit şarttır (Tablo 2.3) (98).

Tablo 2.3. Modifiye New York Kriterleri (1984).

Klinik Bulgular
1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı 2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması 3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması
Radyolojik Bulgular
1. Bilateral Evre 2-4 sakroiliit 2. Unilateral Evre 3-4 sakroiliit
Radyolojik kriterlerden herhangi biri ile en az 1 klinik kriterin olması kesin AS tanısı koydurur.

Hastalığın erken tanınması deformiteler gelişmeden müdahale etmeyi ve erken tedaviyi olası kıldığı için erken tanıda New York kriterleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hastalığın preradyografik dönemde erken tanısı için aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılanlar Amor tarafından önerilen ölçütler, Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthropathy Study Group- ESSG) sınıflama ölçütleri, Ankilozan Spondilit'te Çalışma Grubu (Assessment of Spondyloarthritis International Society -ASAS) kriterleridir (99-101).

2.2.1.3.6. Ankilozan spondilitte hasta izlemi ve değerlendirme

AS, uzun dönemde önemli ölçüde fonksiyon kaybına neden olan kronik romatizmal hastalıklardan biridir. Hastalık sürecinin etkileri ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları değişik ortamlarda nesnel ve standart bir biçimde yapmak kuşkusuz araştırmacılar için olduğu kadar hekimler ve hastalar için de önemlidir. İnflamasyon bulguları olan eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) tanıda ve izlemede değerli olabilir. Ancak omurga ve kimi zaman da periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişmekte iken hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada çoğu kez yetersiz kalır. Bu nedenle eskiden beri kullanılmakta olan klinik ölçümler yanında, günümüzde pek çok hastalık için geliştirilmekte olan hasta merkezli hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri AS için de geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur.

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (VAS) en etkili yöntemdir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinden sık başvuru alan yöntemler;

oksiput-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye Schober testi, lateral lomber fleksiyon mesafesi, el yer mesafesi, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir (55).

Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (EK 1). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (102). Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah tutukluğundan oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır (103). Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (104). İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır (105). Tüm bu indekslerin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (EK 2,3) (106-109).

2.2.1.4. Tedavi

AS'de tedavi, hastanın özelliklerine göre planlanmalıdır. Bu planlama;

- _ Hastalığın mevcut belirti ve bulguları (aksiyel, periferik, entezal, ekstraartiküler tutulum)
- _ Semptom ve klinik bulgular ve prognostik göstergelerin düzeyi (hastalık aktivitesi/inflamasyon, ağrı, işlevsellik, aktivite ve katılımın kısıtlanması, yapısal hasar, kalça tutulumu ve spinal deformiteler)
- _ Demografik ve tıbbi özellikler (Yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, diğer ilaçlar)
- _ Hastanın istek ve beklentileri dikkate alınarak yapılmalıdır.

AS'nin ideal tedavisi için farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler birlikte uygulanmalıdır. Nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları; başta hasta eğitimi ve düzenli egzersiz programı (yer ve su içi egzersizleri) olmak üzere kaplıca tedavisi, fizik tedavi modaliteleri, iş ve uğraşı tedavisini içerir (110).

2.2.1.4.1. Farmakolojik tedavi

2.2.1.4.1.1. Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar

NSAİİ, ağrı ve tutukluğu gidermede ilk basamaktır. Gastrointestinal yan etki yönünden daha yüksek risk taşıyan hastalarda, NSAİİ ve gastroprotektif ajan kombinasyonu veya selektif COX-II inhibitörü verilebilir. NSAİİ'lerin yetersiz, kontrendike olduğu veya iyi tolere edilemediği durumlarda, parasetamol ve opioidler gibi ağrı kontrolünde analjezikler düşünülebilir (110).

2.2.1.4.1.2. Kortikosteroidler

Lokal inflamasyon bölgelerine kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir. Aksiyel hastalıkta sistemik steroidlerin kullanımına dair yeterli kanıt yoktur (110).

2.2.1.4.1.3. Sülfasalazin

Sülfasalazin (SSZ), AS'de en iyi araştırılmış hastalık modifiye edici ajandır. Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde sonuç olarak SSZ aksiyel tutulum için önerilmemektedir; fakat periferik artritli hastalarda önerilmektedir (110).

2.2.1.4.1.4. Metotreksat

Metotreksat (MTX), aksiyel hastalığa etkisine dair kanıt yoktur (110).

2.2.1.4.1.5. Anti Tümör Nekrozis Faktör- α (anti TNF- α) tedavisi

TNF- α , AS'deki inflamasyon ve eklem hasarında rol oynayan önemli bir sitokindir. Hem AS'li olgular, hem de B27 (+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) hücre sayıları, B27 (-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriada Th1 sitokin (IL-2 ve IFN- γ) ekspresyonunda bozulma olduğu (111), bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immünite ortaya çıktığı düşünülmektedir (112).

İnflamasyonda önemli rol oynayan TNF- α 'nın etkilerinin engellenmesi ile patogeneze rol oynadığı hastalıkların tedavisinin mümkün olabileceği düşüncesiyle TNF- α bloker ilaçlar geliştirilmiştir. Romatolojide kullanılan üç farklı TNF- α bloker ilaç vardır. Bunlar: infliksimab, adalimumab, etanercepttir. Her ne kadar bu üç ilaç da

TNF- α 'yı hedef alsa da kompozisyon, etki mekanizması, farmakokinetik ve biofarmasötik özellikleri farklıdır (Tablo 2.4) (113-117).

Tablo 2.4. TNF- α bloker ilaçların özellikleri ve endikasyonları.

	Etanercept	İnfliksımab	Adalimumab
Yapı	İnsan p75, STNFR:FcIgG1	Şimerik mab	İnsan mab
Hedef	TNF- α ve TNF- β	TNF- α	TNF- α
Uygulama	25 mg/sc/haftada iki defa	3-10 mg/kg iv 4-8 haftada bir defa	40 mg SC haftada iki defa
Yarı ömür	3-4.2 gün	9.5-10.5 gün	10-20 gün
Endikasyonları	RA, AS, PsA, JKA	RA, AS, PsA, ÜK, Crohn H.	RA, AS, PsA, Crohn H

PsA: Psöriatik artrit, JKA: Juvenil kronik artrit, UK: Ülseratif kolit

ASAS önerilerine göre geleneksel tedavilere rağmen ısrarlı şekilde yüksek hastalık aktivitesi bulunan hastalara anti-TNF- α tedavisi verilmelidir (110).

2.2.1.4.2. Cerrahi tedavi

Total kalça artroplastisi, refrakter ağrısı veya özürüllüğü olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı bulunan hastalarda, yaşa bağlı olmaksızın düşünülmelidir. Seçilmiş olgularda düzeltici osteotomi ve stabilizasyon işlemleri gibi spinal cerrahi yöntemleri yararlı olabilir (110).

2.2.2. Romatoid artrit

2.2.2.1. Tanım

RA, özellikle periferik sinoviyal eklemleri simetrik olarak tutan, beraberinde eklem dışı tutulumun da eşlik edebildiği kronik, sistemik bir hastalıktır. İnflamatuvar artritler arasında en sık görülenidir. Hastalık eklem sinoviyasında enflamasyonla başlar. Zamanla hipertrofik sinovyumda (pannus formasyonu) kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformitelerine neden olur. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuç olarak hastaların yaşam kalitesinde azalmaya neden olur (118,119).

2.2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık %0,5-1 olan RA, dünyada ve ülkemizde en sık rastlanılan inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır, ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Antalya’da yapılan çalışmada %0.38 saptanmıştır (120,121,122). Hastaların %80’i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olarak bilinmekle birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 2-4 kat artmıştır. RA insidansı erişkin dönemde belirgin olarak artar; ancak erkeklerde 40 - 60 yaşları arasında bir artış vardır (119).

2.2.2.3. Etyolojik faktörler

2.2.2.3.1. Genetik faktörler

RA’li hastaların birinci derecede akrabalarında hastalık sıklığının genel popülasyona göre daha yüksek olması hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde hastalık oranı %30, çift yumurta ikizlerinde ise %5 olarak tahmin edilmiştir (123).

Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) veya diğer adıyla İnsan Lökosit Antijenleri (HLA), MHC sınıf I ve II ürünleri ile T hücrelerine antijenik peptidleri sunan sistemi sağlayan bir gen bölgesidir. HLA-DR4 (HLA-DR1*04) ile RA arasındaki ilişki gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda birkaç HLA-DRB1 (*0101, *0401, *0404, ve *0408) allelinin bu hastalıkla ilgili olduğu bildirilmiştir (124).

Hastalıkla ilgili bu allelleri taşımayanlarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. İki (homozigot) DRB1*04 alleli olanlarda ise daha şiddetli ve ekstraartiküler tutulumun daha sık olduğu bildirilmektedir (125).

Değişik allellerin RA ile ilişkisi farklı düzeylerde. Örneğin hastalık gelişimi açısından HLA DRB1*0404, HLA DRB1*0101’den daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Yıllık takiplerde, HLA DR4 pozitif RA hastalarında, DR4 negatif hastalarla karşılaştırıldığında 5 kat daha fazla kemik erozyonları geliştiği görülmüştür (126).

Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir çalışmada da sadece HLA DRB1*0404’ün RA’e yatkınlıkla ilişkili olduğu, diğer ortak epitop taşıyan allellerin ise hastalığın progresyonu ve şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (127,128).

2.2.2.3.2. Enfeksiyonlar

RA'in, genetik olarak yatkın bir konakçıda, enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği öne sürülmüştür. RA'in dünya genelindeki yaygınlığı dikkate alınırsa ve eğer bir enfeksiyöz ajan etkense, bu mikroorganizmanın da dünya genelinde yaygın bulunması gerekmektedir. Mycoplasma Fermentans, Proteus Mirabilis, Mycobacterium Tuberculosis, E.Coli, Retro Virüs, Epstein-Barr Virüs, Herpes-Simpleks Virüs Tip 6, Parvovirüs B-19, spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır (129,130).

2.2.2.3.3. Cinsiyet ve hormonal etkenler

RA, diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda risk erkeklere göre 2-4 kat artmıştır. Bu oran kadınların doğurgan olduğu yaşlarda daha fazla artmaktadır. RA'de cinsiyet hormonlarının sitokin yapımında çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Östrojen fizyolojik konsantrasyonlarda periferik monositlerden interlekin-1 (İL-1) salınımını artırır. Ancak farmakolojik konsantrasyonlarda İL-1 salınımını inhibe eder. RA'li hastalarda menopozdan sonra İL-1 salınımının arttığı gösterilmiştir. Östrojen replasman tedavisi ile bu durum tersine çevrilebilir. Oral kontraseptiflerin kullanımıyla hastalığın ortaya çıkmasının geciktiği ve hastalık şiddetinde azalma olduğu ileri sürülmüştür (131).

2.2.2.3.4. Isı şok proteini (İŞP)

Hücreler tarafından strese yanıt olarak üretilirler. Görevleri arasında, proteinlerin intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırma ve bunun sonucunda da ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden hücreleri korumaları vardır. İnsan İŞP ile bakteri İŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler bulunabilir. İnflamatuvar artritlerde sinovyal hücrelerin İŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (118,132).

2.2.2.3.5. Diyet ve alışkanlıklar

Sigara kullanımı ile RA gelişme riski artar, ayrıca daha şiddetli hastalık için risk faktörüdür. Diyetle RA gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir, zeytinyağı ve balıkyağının RA gelişiminde koruyucu olduğu, selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA ile bağlantısı olabileceği bildirilmiştir. Sosyoekonomik düzeyin etyolojideki rolü araştırıldığında ise hastalığın ortaya çıkışı ile arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (133).

2.2.2.3.6. Otoimmünite

İmmünolojik açıdan bakıldığında RA otoimmün bir hastalık olarak düşünülebilir. Esas olarak kendinden olana karşı gelişen tolerans mekanizmalarında bozukluk vardır. Ancak bu bozulmayı tetikleyen nedenin ne olduğu halen tam olarak anlaşılamamıştır. Kendinden oluşan antijenlere (örneğin kollajen tip II, kalretikülin, katepsin gibi) karşı gelişen antikorlar RA hastalarında tanımlanmıştır. Bu antijenler bilinmekle birlikte bunların patolojik rolü çok net değildir. RA’da ilk tespit edilen otoantikor insan Ig G’nin Fc kısmına karşı gelişen, sıklıkla Ig M türündeki antikor olan Romatoid Faktördür (RF). RF, eklemden immünkompleks oluşumunda ve kompleman aktivasyonunda ve sonuçta damar geçirgenliğinde artış ve kemotaktik faktörlerin salınmasında önemlidir. Son zamanlarda RA patogenezinde anti-sitrüline peptidin önemine dair birçok yayın vardır. RA’da hedef olan antijenlerin atipik olarak aminoasit sitrülün taşıdığı görülmüştür. Anti-sitrüline protein antikorlar, RA hastalarında %60-70 oranında bulunmaktadır. RA hastalığı gelişmeden yıllar önce serumda saptanmaktadırlar ve ciddi, eroziv seyrin göstergesi olarak kabul edilmektedirler (134).

2.2.2.4. Patogenez

RA patogenezinde hümmoral ve hüccresel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır. RA’da ana tutulumun gerçekleştiğı sinovyal membran, intima ve subintima şeklinde 2 tabakadan oluşur. İntima tabakası tip A sinovyal (makrofaj benzeri) hücre ve tip B sinovyal (fibroblast benzeri) hücre olmak üzere iki major hücre tipi içerir. Tip A hücreler kemik iliğinden köken alır ve CD68, Fc reseptörleri, CD14 ve HLA DR gibi makrofaj yüzey belirteçlerini sunar. Tip B hücreler vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), CD55, cadherin 11 ve proteoglikan sentezleyen enzim üridin difosfoglukoz dehidrogenaz gibi bazı proteinleri ekspres eder. Normal sinovyumda tip A ve tip B hücrelerinin sayısı hemen hemen eşittir. RA’da her iki hücre tipinde belirgin artış görülür (120,135).

RA’da immün aktivasyonun primer bölgesi sinovyumdur. Tutulan eklemlerde histolojik olarak;

- ✓ Sinovyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu

- ✓ Sinovyumda CD4 + T hücreler, plazma hücreleri ve makrofajlardan meydana gelen yoğun perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu (sıklıkla lenfoid foliküller yapar)
- ✓ Anjiogenezis nedeni ile artmış vaskülarite
- ✓ Sinovyal yüzeyde ve eklem mesafesinde nötrofiller ve organize fibrin kümeleri; alttaki kemikte, erozyona yol açmış osteoklast aktivitesi ile karakterli kronik sinovitis görülür (135).

RA'da sinovyum infiltrate eden başlıca hücreler T hücreleri, özellikle CD4+T lenfositlerdir. RA sinovyasındaki hücrelerin %50 veya daha fazlasını oluşturmaktadır (55).

RA patogenezinde başlangıç stimülüs bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD 4+T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. CD4+T hücrelerin, Th1 ya da Th2 olarak adlandırılan hücre popülasyonlarına farklılaşması, patogenezin önemli adımlarından birini oluşturur. Bu aşamada yanıt ya makrofaj aktivasyonuna ve hücre bağışıklığına sapacak (Th1), yada humoral yanıt (Th2) yoluna girecektir. IFN- γ ve IL-12 varlığında uyarılmış T hücreleri Th1 yönüne; IL-4 ya da IL-10 varlığında uyarılmış T hücreleri ise Th2 yönüne doğru yönelir. Th1 ve Th2 arasındaki denge immün yanıtın en önemli öğelerindendir. Romatoid sinovyumdaki T hücre klonları incelendiğinde ana hücre popülasyonunun Th1 yönüne doğru farklılaştığı görülür (136,137).

Aktive CD4+ T hücreleri IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- α salgılanır. IFN- γ , kollagen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (55).

Th1 tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immunglobülin ve RF salgırlar. Salgılanan immunglobülinler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdagındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immün kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırırlar, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosit ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi

vazoaktif peptitler de inflamatuvar bölgeye inflamatuvar hücrelerin girişini sağlarlar (55).

RA patogeneğinde sitokinler önemli role sahiptir. Sitokinler, hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immun cevabın regülasyonunu sağlarlar ve immun sistem hücreleri tarafından salgılanırlar (138). Sinovial sıvıda makrofaj ve fibroblast kökenli sitokinlerin hakimiyeti görülür. T hücre aracılı immun yanıtın etkili olduğu RA da T lenfositlerce üretilen sitokinler şaşırtıcı derecede azdır. Başlıca T hücre sitokinleri IFN- γ , IL-2, IL-17, TNF- α , TNF- β , IL-3, IL-4, IL6, GM-CSF2'dir. T hücrelerinin prototip sitokini IFN- γ 'dır. IFN- γ , VCAM-1 ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi endotel hücrelerinin yüzey adezyon moleküllerini indükler ve yaralanma yerinde inflamasyon hücresi birikimini sağlar. Ayrıca ekstrasellüler matriks sentez ve yıkım dengesini değiştirebilir. IL-2 otokrin ve parakrin T hücre büyüme faktörü olarak görev alır. IL-17, IL-1 ve TNF- α 'nın birçok fonksiyonunu taklit ederek iş görür. RA'da makrofaj fibroblast kökenli sitokinler IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF), monosit koloni stimulan faktör (M-CSF) ve çeşitli büyüme faktörleridir (139).

TNF- α ve IL-1'in RA patogeneğindeki rolleri çok önemlidir. Hem sinovyal membranda hem de sinovyal sıvıda bulunurlar. TNF- α sinovyal membrandaki yüzey hücrelerinin %40'ında, derin hücrelerin ise %5-10'unda görülmüştür. Bu iki sitokin, özellikle makrofaj yüzey belirleyicilerini içeren hücrelerce sentezlenir. TNF- α ve IL-1, yanıt veren hücrelerde proinflamatuvar bir fenotip oluştururlar. Bu fenotip, artmış kemotaksis, anjiogenesis, damar permeabilitesinde artış, matriks metalloproteinaz (MMP) oluşumu ve T ve B hücrelerinin iltihap ortamına daha fazla çekilmesi gibi sonuçlara yol açar. Etkileri sinerjiktir. İnhibitörleri ya da reseptörleri tarafından homeostatik olarak kontrol edilirler ve etkileri frenlenir. IL-1 daha çok hastalığın yıkıcı etkilerinden sorumludur. Proteoglikan ve kıkırdak yıkımını gerçekleştirir. TNF- α ise daha çok proliferatif ve inflamatuvar olaylardan sorumludur. Etkileri IL-1 kadar olmasa da kemik ve kıkırdak rezorpsiyonu, HLA Klas 2 ekspresyonu, kollagenaz ve prostaglandin E2 indüksiyonu, IL-8'i uyarak kemotaksis, IL-1, IL-6 ve GM-CSF gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmak, adhezyon molekülleri üzerinden endotel hücrelerini aktive etmek, T ve B hücrelerini uyarmak olarak özetlenebilir (136, 140).

Sonuç olarak, RA'daki eklem hasarı sinovyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir.

Pannustaki temel hücreler fibroblast benzeri sinoviyositler ve makrofajlardır. Fibroblast benzeri tip B sinoviyositler MMP'ler, sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler (94). Bunlar kırık ve kemik yıkımında da etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar IL-1 ve TNF- α üreterek patolojik döngüyü hızlandırırlar. Yeni kan damarları oluşumunu artırarak çoğalan pannusun daha derine inmesini sağlarlar (141,142).

2.2.2.5. Klinik

2.2.2.5.1. Eklem hastalığının belirti ve bulguları

RA, hastaların %55-65'inde haftalar aylar boyunca yavaş sinsi bir başlangıç gösterir. Hastaların %8-15'inde akut başlangıç, %15-20'sinde subakut başlangıç görülür. Başlangıç semptomları sistemik veya artiküler olabilir. Yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın kas-iskelet ağrıları ilk, spesifik olmayan yakınmalardır. Bazen düşük dereceli ateş olabilir. Eklemlerde tutukluk RA'nın en temel semptomlarından biridir, ağrıdan önce olabilir. Günün erken saatlerinde belirir, en az 30-45 dk devam eder (143).

En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF), metatarsofalangeal (MTF) eklemler ve el bilekleri gelir (144).

El - el bilekleri

Majör tutulum alanıdır. En sık MKF ve PİF eklemler etkilenirken, distal interfalangeal (DİF) eklemler genellikle korunur. Ekstansör kasların tendon kılıflarında dorsal şişlik hastalığın en erken bulgularından birisidir. Geç dönemlerde el bileğinde radial deviasyon, parmaklarda ulnar deviasyon, MKF'lerde subluksasyon, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri, başparmakta Z deformitesi gelişebilir. Sinovite bağlı ağrılara ilaveten tuzak nöropatileri sonucunda da ağrı ve disfonksiyon olabilir (145).

Ayaklar

Özellikle MTF eklemler sık tutulur ve parmaklarda subluksasyona neden olur. Çekiç parmak ve halluks valgus deformiteleri oluşabilir. Parmak üzerinde cilt ülserasyonları sıktır. Cilt ülserasyonları ve subtalar eklem tutulumu nedeniyle ağırlı ambulasyon görülür (145).

Büyük eklemler

Diz, ayak bileği, dirsek, kalça ve omuz gibi büyük eklemler sık tutulur. Ancak genellikle küçük eklemlerin tutulumundan daha sonra oluşur. Dirsekler, sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir. Diz eklemi, hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Medial ve lateral kompartmanların her ikisi de tutulur. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu baker kisti oluşur. Omuz eklemi tutulduğunda glenohumeral eklem, klavikulanın distal üçte biri, bursalar, rotator manşon, boyun ve göğüs duvarındaki birçok kas etkilenir (143).

Servikal vertebra

Servikal vertebra tutulumu, ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi açısından önem taşır. En sık atlantoaksiyal eklem tutulumu görülür. Subluksasyonun en sık ve en erken bulgusu oksiputa yayılan ağrıdır. Boyun fleksiyonda alınan lateral grafide odontoid çıkıntı ile aksis arkusu arasında 3 mm'den fazla ayrılma gözlenir (146).

Temporomandibular eklem

Hastaların öyküsünden, hastaların %55'inin hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda çene yakınmaları olduğu ortaya çıkmaktadır. Radyolojik tetkiklerde incelenen eklemlerin %78'inde yapısal değişiklikler olduğu görülmüştür (143,147).

Diğer eklemler

Ayrıntılı bir öykü ile RA'lı hastaların %30 kadarında ses kısıklığı saptanabilir. Otopsi incelemelerinde RA'lı hastaların neredeyse yarısında krikoaritenoid artrit olduğu gösterilmiştir ki, bu da larenksin çok daha belirgin tutulumlarının bile asemptomatik kalabileceğini desteklemektedir (143,147).

Birçok RA'lı hastada işitme azlığı mevcuttur. Bu durumun genelde salisilat toksisitesine bağlı olduğu düşünülür, ancak salisilat almayan hastalarda da iletim tipi işitme kaybı bildirilmiştir. Romatoid artrite bağlı kulak kemikçiklerinin erozyonu ve kısılması işitme kaybının nedeni olabilir (143,144).

2.2.2.5.2. Eklem dışı bulgular

Romatoid nodüller

RA'nın en sık görülen deri bulgusudur. Ön kol ekstansör yüzeyinde veya diğer mekanik basıya maruz kalan bölgelerde oluşur. Hastaların %20-30'unda, genellikle RF pozitif hastalarda gözlenmektedir. Cilt altı yerleşimli olup, yoğunlukları değişkendir. Yumuşak, amorf, tamamen hareketli olabildikleri gibi; periosta sıkıca yapışık, sert,

lastik kıvamında da olabilirler. Boyutları 2 cm'ye kadar çıkan oval yuvarlak kitlelerdir. Nadiren akciğer, dalak, kalp gibi diğer organlarda gelişebilirler. Genellikle asemptomatik olan akciğer nodülleri, nadiren kaviteleşerek bronkoplevral fistüllere neden olabilirler (143-145).

Kardiyak tutulum

RA'da kardiyak hastalık granümatöz proliferasyon veya vaskülitte bağlı ortaya çıkar. Perikardit, myokardit, endokardit, iletim defektleri, koroner arterit ve granümatöz aortit oluşabilir (143).

Akciğer tutulumu

RA'da, plevra plöritisle, akciğer parankimi progresif interstisiyel fibrozis ile hasarlanabilir. Plörezi, genellikle asemptomatiktir. Eksudatif karakterdedir. Parankimal tutulum için en klasik örnek, diffüz interstisiyel fibrozisdir. Akciğer tutulumu ayrıca, nodüler akciğer hastalığı, bronşiyolit, pulmoner hipertansiyon, veya küçük havayolu hastalığı şeklinde görülebilir (143).

Romatoid vaskülit

Eroziv hastalıklı, romatid nodülü olan ve yüksek RF pozitif hastalarda, artmış vaskülitik sendrom geliştirme riski bulunur. Patolojik bulgu panarteritistir. Klinik vaskülit distal arterit, cilt ülserleri, periferik nöropati, palpabl purpura ve organ arteriti gibi formlardan birine uyar. Parmakların obliteratif endarteritisi vaskülitin en sık karşılaşılan görünümüdür (143).

Felty sendromu

Karakteristik olarak deformite yapmış, seropozitif, nodüllü, ağır hastalığı olanlarda görülen bir geç dönem komplikasyonudur. Klasik olarak ağır RA, splenomegali ve lökopeni olarak tanımlanırsa da ek olarak bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliği de görülebilir (145,146).

Göz tutulumu

Keratokonjunktivitis sikka RA'da en sık görülen göz bulgusudur. Bunun dışında sklerit ve episklerit de görülebilmektedir (144).

Kas tutulumu

RA'da erken dönemde inflame ekleme komşu kaslarda sinsi bir atrofi başlar. Kas kuvvetsizliği sık görülür (143).

Osteoporoz

Hastalık aktivitesi, hareket kısıtlılığı ve steroid kullanımına bağlı olarak gelişen bir komplikasyondur (143).

Hematolojik anormallikler

Hastalığın aktif dönemlerinde hafif normositer hipokrom anemi olur. Mikst sebeplerle ortaya çıkar. Tüm hastalarda ayrıca B12 ve folat eksikliği üzerine eklenebilir. Eozinofili ve trombositoz görülebilir (143).

Renal tutulum

RA'da böbrek, direkt olarak nadir tutulmaktadır. Daha çok indirekt olarak kullanılan ilaçlar nedeniyle etkilenir. Amiloidoz gelişebilir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, intersitisyel nefrit ve papiller nekroz yapabilmektedir. Altın tuzları ve D-penisilamin membranöz nefropatiye sebep olabilir. Nadiren fokal nekrotizan glomerülonefrit görülebilir (148,147).

2.2.2.6. Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları RA'ya özgü değildir ve esas olarak klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılırlar.

Romatoid Faktör (RF), RA'lı hastaların %85'inde IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla IgM yapısında olan otoantikordur (148). Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikorları (Anti-CCP), RF'den daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı dikkatleri sitrülinlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Sentetik olarak üretilmiş sitrülinlenmiş proteinlerin immünokimyasal yöntemlerde sabit fazda kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP RA tanısında %90 duyarlılık ve %98,2 özgüllüğe sahiptir. Anti-CCP pozitifliği ile eklem erozyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (149). Son yıllarda RA hastalarında çeşitli yeni otoantikorlar (antiperinükleer faktör antikorları, antikeratin antikorları, antivimentin antikorları) tanımlanmıştır.

Akut Faz Reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artar ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir. C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen hastalık aktivitesini daha erken ve daha duyarlı gösteren akut faz reaktanlarıdır. Yine hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak haptoglobülin ve serum amiloid-A proteininde de artışlar görülebilir (150).

2.2.2.7. Radyolojik bulgular

El bilekleri ve ellerin radyografileri, RA'lı hastaların hemen hepsinde tutuldukları için, hastalığın tanısını koyma ve gidişini göstermede önem taşırlar. Ayakların filmleri de, en az eller kadar tutulduğu ve %10 kadar hastada belirtiler ellerden önce ayaklarda görüldüğü için tanı da yararlıdır. Karşılaştırmalı (sağ-sol) ve uygun ışın dozunda çekilmesi gereken düz filmlerde görülen erken değişiklikler, simetrik yumuşak doku şişlikleri, ellerde özellikle PİF ve MKF, ayaklarda ise MTF eklem çevrelerinde periartiküler osteoporozdur. Hastadan hastaya değişen bir zaman dilimi içerisinde en erken triquetrum ve pisiform kemikler ile ulnar stiloidde ve daha sonra MTF ve PİF eklem köşelerinde küçük yenikler belirir (marjinal erozyonlar). Erozyonlar giderek büyüyerek ve bazıları da birleşerek büyük kistler oluşur. Son zamanlarda manyetik rezonans ve ultrasonografik incelemelerin erozyonların ve sinovitin erken teşhisinde değerini gösteren bir çok çalışma yayınlanmakla birlikte birçok klinikte rutin pratiğe girmiştir (151).

2.2.2.8. Tanı

RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir, bu kriterler tanıdan çok çalışmalar için ortak bir dil oluşturmak amacı ile yapılmıştır (Tablo 2.5) (152).

Tablo 2.5. 1987 ACR RA tanı kriterleri.

1. Sabah tutukluğu; eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. 3 veya daha fazla eklemden artrit; en az üç eklemden hekim tarafından kanıtlanan yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit
3. El eklemlerinde artrit; el bileği, metakarpofalangial (MKF) ve proksimal interfalangial (PİF) eklemlerinin en az birinde artrit
4. Simetrik artrit; her iki vücut yarısında aynı bölgedeki eklem gruplarının simetrik tutulumu
5. Romatoid nodüller; kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller
6. Romatoid faktör; herhangi bir metod ile anormal miktarda RF pozitifliği
7. Radyolojik değişiklikler; ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve /veya periartiküler osteopeni

Bir hastayı RA olarak kabul etmek için sayılan 7 kriterden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir.

1987’de geliştirilen bu kriterlerin erken hastalığı tanımda yetersiz kalması ve birçok hastada yapısal hasar geliştikten sonra tanı konulması nedeni ile 2010 yılında ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni RA sınıflama kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler en az bir eklemde klinik olarak bir uzman tarafından aktif sinovit saptanan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığı olmayanlara uygulanmalıdır (Tablo 2.6) (153).

Tablo 2.6. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit klasifikasyon kriterleri.

	Skor
A. Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B. Seroloji (klasifikasyon için en az bir test sonucu gereklidir)	
Negatif RF ve negatif Anti CCP	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif Anti CCP	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif Anti CCP	3
C. Akut faz reaktanları (klasifikasyon için en az bir test sonucu gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya Anormal ESH	1
D. Semptom süresi	
< 6 hafta	0
> 6 hafta	1

Skora dayalı bu algorithmada bir hastanın RA tanısı alabilmesi için A-D kategorilerindeki toplam skorunun **6’dan büyük olması** gerekmektedir.

2.2.2.9. Tedavi

RA'in erken tanısı ve tedavisi önemlidir ve multidisipliner bir yaklaşıma gerek vardır. Hastalığın tam kontrol altına alınmaması, fiziksel kısıtlılığın yanında psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilir. Tedaviye başlamadan önce hasta değerlendirilmeli ve prognostik faktörler incelenmelidir. Tedavi kişiye göre planlanmalı ve mutlaka sık aralıklar ile hastalık aktivitesi kontrol edilmelidir. Tedavide ilk adım olarak hasta hastalığı hakkında eğitilmelidir. İnflamasyonun olduğu eklemler istirahate alınmalı ve semptomları baskılamak için non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler başlanmalıdır. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) vakit geçirmeden başlanmalıdır.

Tedavide ilk seçenek olan DMARD'lar metotreksat (MTX), sülfasalazin (SSZ) ve antimalaryal ilaçlardır. Tek veya kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Son yıllarda tedavi etkinliği bakımından kombine tedaviler daha üstün görünmektedir (Tablo 2.7) (154).

Tablo 2.7. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan başlıca non-biyolojik DMARD'lar.

İlaç adı	Etkinin başlaması	Uygulanan doz
Hidroksiklorokin	2 – 6 ay	2x200 mg/gün
Sülfasalazin	1 – 3 ay	2 - 3x1000 mg/gün
Metotreksat	1 – 2 ay	7.5-20 mg/hafta
Leflunomid	1 – 3 ay	10 – 20 mg/gün
Siklosporin A	2 – 4 ay	3 mg/kg/gün
Azatiyoprin	2 – 3 ay	2 mg/kg/gün
D-penisilamin	3 – 6 ay	250 – 750 mg/gün
Minosiklin	1 - 3 ay	Günde iki kez 100 mg

2.2.2.9.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'lar RA'lı hastalarda eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak rahatlama sağlarlar. DMARD'ların etkisinin geç başlaması nedeniyle başlangıçta DMARD'lar mutlaka NSAİİ'ler veya kortikosteroidler ile birlikte verilmelidir. Uygun NSAİİ seçimi etkinlik, güvenlik veya maliyet gözönünde bulundurularak yapılır. Siklooksijenaz 2 inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkileri klasik NSAİİ'lere göre daha azdır ancak etkinlikleri daha üstün değildir (155).

2.2.2.9.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, hücre içine girdikten sonra (steroid-reseptör kompleksi) DNA'ya bağlanarak bazı genlerin transkripsiyonunu uyarırlar. Lipokortin B transkripsiyonu kortikosteroidler tarafından uyarılan proteinlerden biridir. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder bu yolla prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe olur. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisini baskılar. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Aktif RA'lı hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi (15 mg/gün prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguları baskılanmada kısa ve orta vadede plasebo ve NSAİİ'lere göre üstündür. Aktif RA'da doz arttırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi tercih edilebilir. Ancak kronik kullanımda çok fazla yan etkisi olması nedeni ile hastayı kontrol altında tutan en düşük doz verilmelidir (156,157).

2.2.2.9.3. Metotreksat

Metotreksat(Mtx), tedavide ilk tercih edilen altın standart ilaçtır. Mtx, esas olarak folik asit antagonistidir ve yüksek dozlarda folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu engelleyerek DNA yapımını baskılar. RA tedavisinde düşük dozlarda (10-25 mg/hafta) kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar etkisi vardır. Bu etkisini pürin sentezinin inhibisyonu, hücre dışı adenozin artışı, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu, lenfosit proliferasyonu ve nötrofil kemotaksisini baskılama ile serum immünglobinlerini azaltarak gösterir. Metotreksat, hastalık aktivitesinde düzelme sağlar ve radyolojik erozyon ve yapısal hasar gelişimini azaltır (158).

2.2.2.9.4. Sülfasalazin

Sülfasalazin, sülfopiridin ve salisilik asitin bir azo bağıyla birleşmesinden meydana gelir. Nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerinde etkileri vardır. Tedavide kullanılan etkin doz 2-3 gr/gün'dür. RA'da klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme sağlar (159).

2.2.2.9.5. Antimalaryal ilaçlar

Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta yer alan ilaçlardır. Etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte; fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu baskılaması, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Tedavide günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. RA'te klinik ve

laboratuvar olarak etkili oldukları ispatlanmış, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır (160-162).

2.2.2.9.6. Leflunomid

Leflunomid (LEF), dihidro oratat enzimi aracılığıyla DNA sentezini bloke eden, selektif denovo pirimidin nükleotid biyosentez inhibitörüdür. Leflunomid T hücrelerinin proliferasyonunu baskılar. Aynı zamanda sinoviyal hücreler tarafından salınan TNF, IL-1, reaktif oksijen radikalleri ve MMP-3 üretimini baskılar. Leflunomid tedavisinin hastanın fonksiyonel durumunda belirgin düzelme sağladığı ve radyolojik erozyonların ilerlemesini önlediği bildirilmiştir (163).

2.2.2.9.7. Azotiyopirin

Bir pürin analogudur. DNA sentezini engeller ve lenfositlerin çoğalmasını baskılar. İmmün supresif etkisi yanında antiinflamatuvar etkisi de bulunmaktadır. Karaciğerde aktif metaboliti olan 6-merkaptopürine dönüşür. İdrar yoluyla atılır. RA tedavisinde diğer uzun etkili ilaçlar kadar etkilidir. Kemik iliği üzerine önemli yan etkileri vardır (164).

2.2.2.9.8. Siklosporin

İmmüsupresif bir ilaçtır. DNA sentezini bozarak T lenfositleri selektif bir şekilde inhibe eder. Diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda veya metotreksat ile kombine olarak kullanılır. Yan etkileri fazla olduğundan ilk tercih ilaçlar arasında yer almamaktadır (165).

2.2.2.9.9. Anti Tümör Nekrozis Faktör- α (anti TNF- α) tedavisi

TNF- α RA'da inflamatuvar ve proliferatif süreçlerin başlaması ve sürdürülmesinde rol alan bir sitokindir. Çoğu hastada TNF- α bloker ilaçlar genellikle MTX olmak üzere, SSZ ve LEF gibi diğer bir DMARD'la kullanılabilir. MTX ile kombinasyon halinde verilmeleri ile monoterapi olarak verilmesinden daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bazı hastalarda ilk hastalık modifiye edici ilaç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir RA'da her üç TNF bloker ilaç da kullanılabilir. Tablo 2.2'de TNF- α bloker ilaçların özellikleri belirtilmiştir (166).

2.2.2.9.10. Anakinra

IL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine edilerek veya tek başına kullanımı önerilmiştir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığı yönünde çalışmalar vardır (167,168).

2.2.2.9.11. Ritüksimab

Ritüksimab B hücre yüzey antijeni olan CD20'ye karşı geliştirilmiş şimerik monoklonal antikordur. B hücrelerinde azalmaya neden olur. DMARD'larla kombine MTX'in veya diğer non-biyolojik DMARD'ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir (169).

2.2.2.9.12. Abatacept

T hücrelerinin aktivasyonu sonrası salınımı uyarılan sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4), T hücresinin aktivasyonunu kostimülatör yolu bloke ederek azaltır. Abatasept CTLA4'ün, insan Ig G1'in Fc parçasıyla birleştirilmesiyle oluşan rekombinant bir proteindir. DMARD'larla kombine MTX'in veya diğer non-biyolojik DMARD'ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir (170).

2.3. Psöriatik Artrit

PsA, psöriazisli hastaların %7-34'inde görülen aksiyel iskeletin ve periferik eklemlerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (171). PsA, RA'ya göre daha fazla ağrıya hareket kısıtlılığına ve emosyonel problemlere yol açtığı gösterilmiştir (172). Eklemlerde ağrı, tutukluk, şişlik ve hassasiyetin yanı sıra entesit ve daktilit karakteristik bulgular arasındadır (173). Tüm dünyada kabul görmüş bir tanı kriterinin olmaması sebebiyle kesin prevalansı bilinmemekle birlikte genel popülasyonda %0.04-0.2 arasında görüldüğü tahmin edilmektedir.

2.3.1. Psöriatik artrit klinik

PsA'da çeşitli klinik formlar tanımlanmıştır;

1. RA benzeri simetrik poliartropati
2. Artritis mutilans
3. Psöriatik spondiloartrit
4. Asimetrik oligoartrit
5. DIF eklem tutan artrit

2.3.2. Psöriatik artrit laboratuvar

RF negatifliği dışında PsA tanısına yardım edecek spesifik bir test yoktur. Sinoviya sıvı inflamatuvar karakterlidir. ESH, CRP ve diğer akut faz reaktanlar özellikle simetrik poliartritle seyreden PsA'da hastalığın klinik aktivitesine paralellik gösterecek şekilde artmıştır. Ürik asit seviyesi yüksek olabilir, bu da PS'ye bağlı etkilenmiş aktif deri yeniden yapılanmasını yansıtır.

2.3.3. Psöriatik artrit görüntüleme

Radyolojik görüntüleme diğer artrit formlarını bu hastalıktan ayırmada en önemli yardımcıdır. Röntgende periferik eklemlerde ankiloz, periosteal proliferasyon ve falanksta hokka kalem görüntüsü verebilen eklem ve kemiğin irregüler dekonstrüksiyonudur.

2.3.4. Psöriatik artrit tedavi

SSZ, MTX kullanılmakta ve NSAİİ ile düşük doz steroidden semptomatik tedavide faydalanılmaktadır. MTX hem deri hem de artrit tutulumlarını düzeltebilir. DMARD dirençli vakalar için anti TNF ajanlar kullanılabilir (174). PsA'lı hastaların sinovyum ve eklem sıvısı incelendiğinde yüksek düzeyde TNF- α edilmesiyle PsA'da anti TNF tedavi gündeme gelmiştir (175). Anti TNF ajanların PsA'lı hastalarda eklem semptomlarını ve psöriatik lezyonları azalttığı, radyolojik progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (176). ADA (2 haftada bir 40 mg) ve ETA (haftada 50 mg) RA'dakine benzer dozlarda, INF ise AS'dekine benzer dozda (5 mg/kg) kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'nun 05.03.2013 tarihli ve 05.03.2013/54 sayı numaralı onayı alındıktan sonra yapılmıştır.

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Romatoloji Polikliniklerinde 2005-2013 yılları arasında takip edilen; RA, AS, PsA, JKA tanısı olan ve anti TNF ajan tedavisi alan toplam 117 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların tamamı en az 3 ay hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanmasına rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamadığı için anti TNF tedavisi başlanmış RA hastalarından, biri maksimum doz indometazin olmak üzere en az 2 nonsteroidal antiinflatuar ilacı maksimum dozunda kullanmasına rağmen yeterli cevap alınamayan AS hastalarından, diğer tedavilere yeterli yanıt alınamadığı için anti TNF başlanan PsA ve JKA hastalarından oluşmaktaydı.

Bu çalışmada 1 yıldan daha uzun süreli anti TNF ilaç kullanan hastaların tedavi öncesi rutin olarak bakılan PPD düzeyleri ve anti TNF- α tedavisi sürecinde kontrollerde tekrarlanan PPD değişimleri değerlendirilerek bu hastalarda hastalıkları, kullanılan anti TNF ilaç ve anti TNF ilacın kullanım yılı ile PPD cevabında değişiklik arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini ve ek olarak bu hastalarda başlangıç ve kontrol PPD sonuçlarına göre İNH profilaksisi başlanma oranlarını, İNH profilaksisi almayan hastalarda koruyucu tedavinin gerekliliğini tekrar değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada hastaların demografik verileri, hastalık tanıları, tanı süreleri, daha önce kullandıkları DMARD kullanımları ve süreleri, kullandıkları anti TNF ilaç ve süresi, başlangıç PPD düzeyi, kontrol PPD düzeyi, kontrol PPD'nin tekrarlanma zamanı, başlangıç veya kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi alıp almadıklarını içeren form bilgileri retrospektif olarak dosya üzerinden tamamlanmıştır.

Bu hastaların PPD testleri bölümümüz tarafından yönlendirilerek Verem Savaş Dispanserlerinde yaptırılmış olup büyük çoğunluğu Antalya merkezde olmak üzere bir kısmı hastaların yaşadığı yerlerdeki Verem Savaş Dispanserlerinde yapılmıştır.

Ölçülen PPD sonuçları 3 grup şeklinde gruplandırıldı. PPD değeri 0 mm olan grup, PPD değerleri 1-4 mm arasında olan grup, PPD değerleri 5 mm ve üzerinde olan grup olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların dosyalarında hiçbir hastanın tüberküloz geçirme ve antitüberküloz ilaç kullanma öyküsü yoktu. Ülkemizde rutin BCG aşısı aşı takviminde olduğu için tüm hastaların BCG skarı var olarak kabul edildi.

Çalışmaya kutanöz testleri etkileyebilecek komorbiditesi (hematolojik malignite, solid tümör vb) olmayan hastalar alındı. Anti TNF ilaç kullanırken aktif tüberküloz gelişmişimi olan, 1 yıldan daha kısa süreli anti TNF ilaç kullanımı olan, İNH profilaksisini 9 aya tamamlamayan ve takipleri süresince anti TNF ilaç değişikliği yapılan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, ikiden fazla grup arası fark ise “varyans analizi” ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, “Mann-Whitney U” ve “Kruskal Wallis” testleri kullanıldı. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ya da "Fisher's Exact test" ile incelendi.

Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Romatoloji Polikliniklerinde 2005-2013 tarihleri arasında takip edilen; RA, AS, PsA, JKA tanısı olan ve minimum 1 yıldan uzun süreli anti TNF ajan tedavisi alan toplam 117 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar klinik tanılarına göre RA, AS, PsA, JKA olarak gruplandırıldılar. Çalışmaya alınan hastaların 27'si (%23,1) RA, 77'si (%65,8) AS, 6'sı (%5,1) PsA, 7'si (%6,0) JKA idi. Hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiklerinde hastaların 81'inin (%69,2) erkek, 36'sını (%30,8) kadın olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalaması 40.4±12.90 idi.

Çalışmaya alınan 27 RA hastasını 16'sı (%59,25) kadın, 11'i (%40,75) erkek, 77 AS hastasının 16'sı (%20,77) kadın, 61'i (%79,23) erkek, 6 PsA hastasının 4'ü (%66,66) kadın, 2'si (%33,34) erkek, 7 JKA hastasının 7'si (%100) erkekti. RA hastalarının çoğunluğu kadın, AS hastalarının çoğunluğu erkek idi. RA ve AS hastalarının cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$).

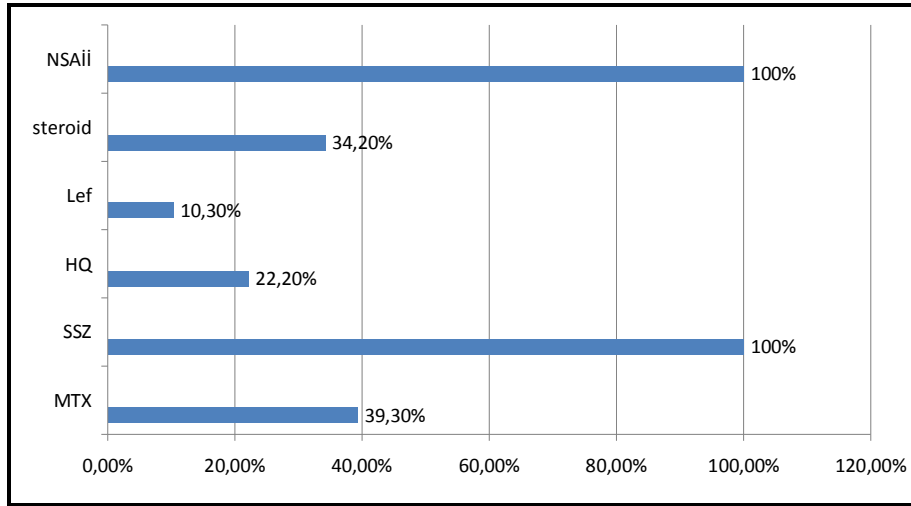
RA hastalarının yaş ortalaması 48,67±14,71 yıl, AS hastalarının yaş ortalaması 39,14±9,74 yıl, PsA hastalarının yaş ortalaması 46,17±9,41 yıl, JKA hastalarının yaş ortalaması 17,43±5,25 yıl idi. JKA hastaları çıkarıldığı zaman diğer 3 grup hastalık arasında yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p:0,003$).

Çalışmaya alınan RA hastalarının ortalama hastalık süresi 14,29±6,88 yıl, AS hastalarının 10,7±5,69 yıl, PsA hastalarının 12,00±2,96 yıl, JKA hastalarının 6,42±3,20 yıl olarak bulundu. 27 RA hastasının 26'sı (%96,29), 77 AS hastasının 66'sı (%85,71), 6 PsA hastasının 6'sı (%100), 7 JKA hastasının 4'ü (%57,14) 5 yıldan daha uzun süredir takip edilmekte idi. 4 hastalık grubu arasında hastalık süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0,009$).

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.

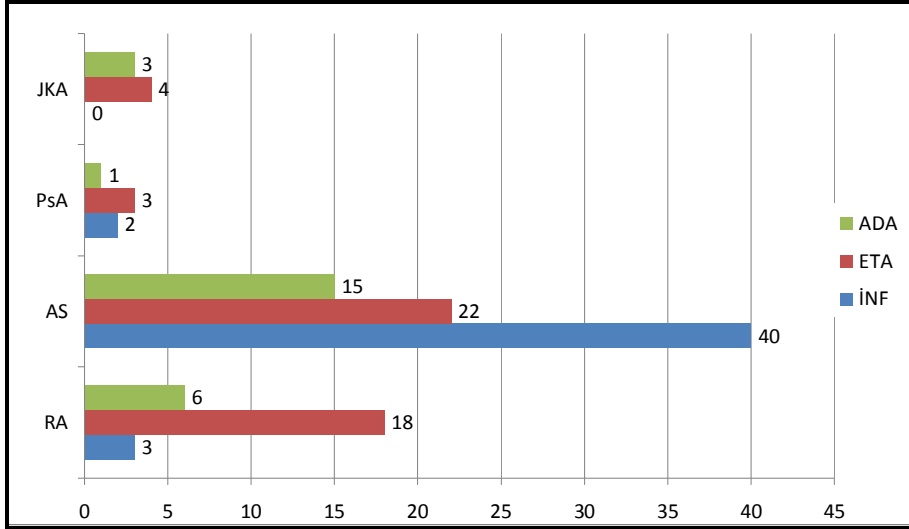
	RA Ort±SS/n (%)	AS Ort±SS/n (%)	PsA Ort±SS/n (%)	JKA Ort±SS/n (%)
Hasta sayısı	27 (23,1)	77 (65,8)	6 (5,1)	7 (6,0)
Cinsiyeti				
Kadın	16 (59,25),	16 (20,77),	4 (66,66),	0 (0),
Erkek	11 (40,75)	61 (79,23)	2 (33,34)	7 (100)
Yaş (yıl)	48,67±14,71	39,14±9,74	46,17±9,41	17,43±5,25
Hastalık süresi (yıl)	14,29±6,88	10,7±5,69	12,00±2,96	6,42±3,20

Çalışmaya alınan hastaların tamamı en az 3 ay hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanmasına rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamadığı için anti TNF tedavisi başlanmış RA hastalarından, biri maksimum doz indometazin olmak üzere en az 2 nonsteroidal antiinflatuar ilacı maksimum dozunda kullanmasına rağmen yeterli cevap alınamayan AS hastalarından, diğer tedavilere yeterli yanıt alınamadığı için anti TNF başlanan PsA ve JKA hastalarından oluşmaktaydı. Hastaların takipleri sırasında tedavilerinin bir döneminde 46'sının (%39,3) MTX, 117 sinin SSZ (%100), 26'sının (%22,2) HQ, 12'sinin (%10,3) leflunamid, 40'ının (%34,2) steroid, 117'sinin (%100) NSAİ ilaçları kullanmış oldukları görüldü.



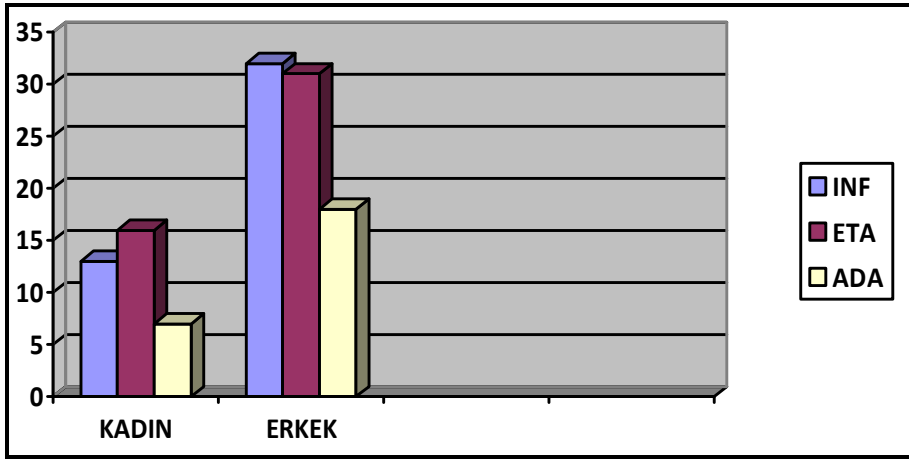
Şekil 4.1. Hastaların tanı ve tedavileri sürecinde kullanmış oldukları ilaçlar ve kullanılma oranları.

Çalışmaya alınan 117 hastanın 45'i (%38,5) İNF, 47'si (%40,2) ETA, 25'i (%21,4) ADA kullanmaktaydı. Kullanılan anti TNF ilaçların hastalık tanılarına göre dağılımına bakıldığında 27 RA tanılı hastanın 3'ü (%11,1) İNF, 18'i (%66,7) ETA, 6'sı (%22,2) ADA, 77 AS tanılı hastanın 40'ı (%51,9) İNF, 22'si (%28,6) ETA, 15'i (%19,5) ADA, 6 PsA tanılı hastanın 2'si (%33,3) İNF, 3'ü (%50,0) ETA, 1'i (%16,7) ADA, 7 JKA tanılı hastanın 4'ü (%57,1) ETA, 3'ü (%42,9) ADA kullanmaktaydı. RA hastalarında daha çok ETA, AS hastalarında daha çok İNF tercih edildiği görüldü. RA ve AS hastalarının kullandıkları anti TNF ilaçlar karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$).



Şekil 4.2. Çalışmaya alınan hastaların hastalıkları ve kullandıkları Anti TNF ilaçlara göre sayılarının dağılımının karşılaştırılması.

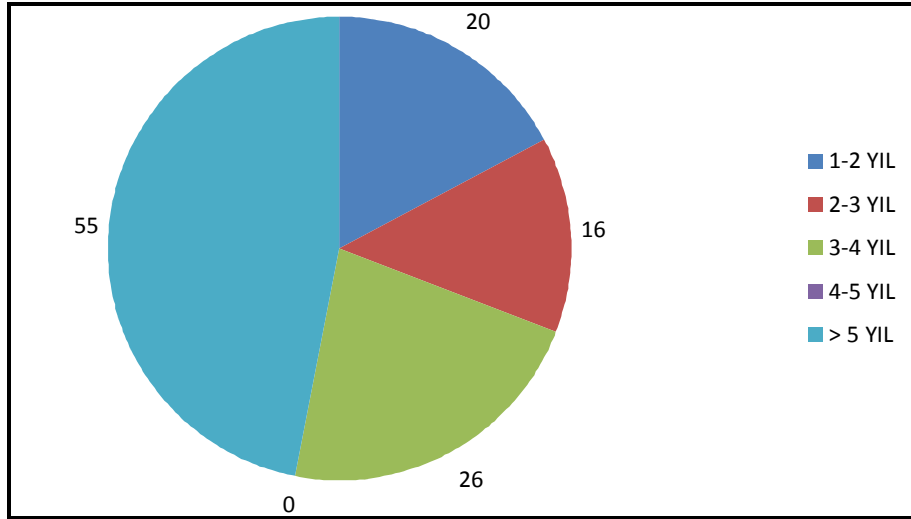
INF kullanan 45 hastanın 32'si (%71,1) erkek, 13'ü (%28,9) kadın, ETA kullanan 47 hastanın 31'i (%66,0) erkek, 16'sı (%34,0) kadın, ADA kullanan 25 hastanın 18'i (%72,0) erkek, 7'si (%28,0) kadın idi. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetleri ile kullandıkları anti TNF ilaç arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,818).



Şekil 4.3. Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları anti TNF ilaç ve cinsiyete göre sayılarının dağılımı.

Çalışmaya alınan 117 hastanın 20'sinin (%17,1) 1-2 yıldır, 16'sının (%13,7) 2-3 yıldır, 26'sının (%22,2) 3-4 yıldır, 55'inin (%47,0) 5 yıldan daha uzun süreli anti TNF ilaçları kullandığı saptandı. Anti TNF kullanan hastaların minimum 1 yıldır, maksimum 11 yıldır, ortalama $4,60 \pm 2,02$ yıldır bu ilaçları kullandığı saptandı.

INF kullanan 45 hastanın 19'u (%34,5), ETA kullanan 47 hastanın 23'ü (%41,8), ADA kullanan 25 hastanın 13'ü (%23,6) 5 yıldan daha uzun süredir bu ilaçları kullanmaktaydı.



Şekil 4.4. Çalışmaya alınan hastaların anti TNF ilaç kullanım sürelerinin gruplandırılmış yıllara göre dağılımı.

Çalışmaya alınan 117 hastanın anti TNF ilaca başlanmadan önce rutin bakılan başlangıç PPD değerleri minimum 0 mm, maximum 20 mm, ortalama $5,87 \pm 5,45$ mm saptandı. Hastaların bakılan kontrol PPD değerleri minimum 0 mm, maximum 27 mm, ortalama $8,29 \pm 6,40$ mm saptandı. Başlangıç ve kontrol PPD leri ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı derecede artış saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç ve kontrol PPD seviyelerinin karşılaştırılması.

	Minimum değeri	Maksimum değeri	Ortalama değeri
Başlangıç PPD	0 mm	20 mm	$5,87 \pm 5,45$ mm
Kontrol PPD	0 mm	27 mm	$8,29 \pm 6,40$ mm

RA tanılı 27 hastanın başlangıç PPD değerleri minimum 0 mm, maksimum 20 mm, ortalama $5,04 \pm 6,41$, AS tanılı 77 hastanın başlangıç PPD değerleri minimum 0 mm, maksimum 19 mm, ortalama $6,21 \pm 5,23$ mm, PsA tanılı 6 hastanın başlangıç PPD değerleri minimum 2 mm, maksimum 14 mm, ortalama $7,50 \pm 4,18$ mm, JKA tanılı 7 hastanın başlangıç PPD değerleri minimum 0 mm, maksimum 11 mm, ortalama

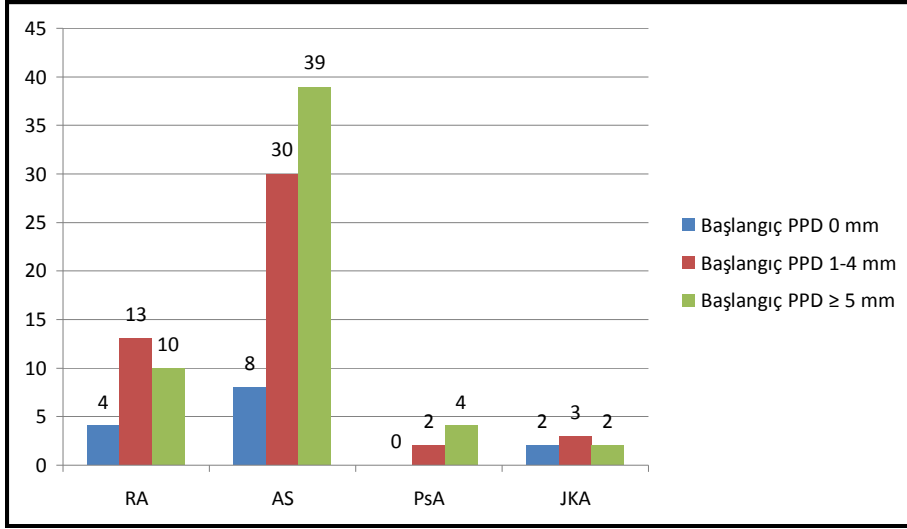
4,00±4,96 mm saptandı. Çalışmaya alınan hastaların hastalık tanıları ile başlangıç PPD değerleri ortalaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,142).

RA tanılı 27 hastanın kontrol PPD değerleri minimum 0 mm, maksimum 20 mm, ortalama 6,26±5,90, AS tanılı 77 hastanın kontrol PPD değerleri minimum 0 mm, maksimum 27 mm, ortalama 9,05±6,31 mm, PsA tanılı 6 hastanın kontrol PPD değerleri minimum 0 mm, maksimum 18 mm, ortalama 9,00±7,26 mm, JKA tanılı 7 hastanın kontrol PPD değerleri minimum 0 mm, maksimum 20 mm, ortalama 7,14±15 mm saptandı. Çalışmaya alınan hastaların hastalık tanıları ile kontrol PPD değerleri ortalaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,218).



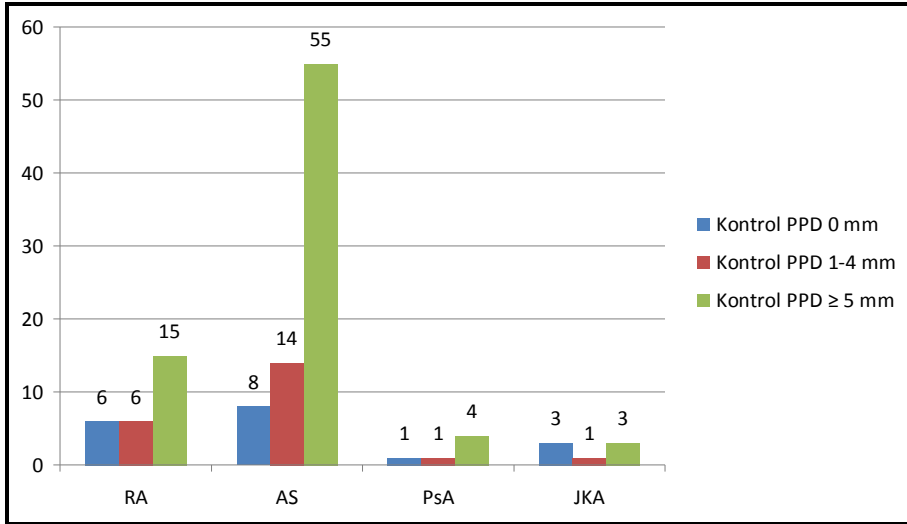
Şekil 4.5. Çalışmaya alınan hastaların hastalıklarına göre başlangıç ve kontrol PPD değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

Çalışmaya alınan 117 hastanın 14'ünde başlangıç PPD'si 0 mm idi. Bu 14 hastanın 4'ü (%28,6) RA, 8'i (%57,1) AS, 2'si (%14,3) JKA tanısıyla takip edilmekte idi. Başlangıç PPD değerleri 1-4 mm arasında olan 48 hastanın 13'ü (%27,1) RA, 30'u (%62,5) AS, 2'si (%4,2) PsA, 3'ü (%6,3) JKA tanısıyla takipli idi. Başlangıç PPD değerleri 5 mm ve üzerinde bulunan 55 hastanın 10'u (%18,2) RA, 39'u (%70,9) AS, 4'ü (%7,3) PsA, 2'si (%3,6) JKA tanısıyla takip edilmekte idi.



Şekil 4.6. Çalışmaya alınan hastaların hastalıklarına göre gruplandırılmış başlangıç PPD seviyelerinin dağılımlarının karşılaştırılması.

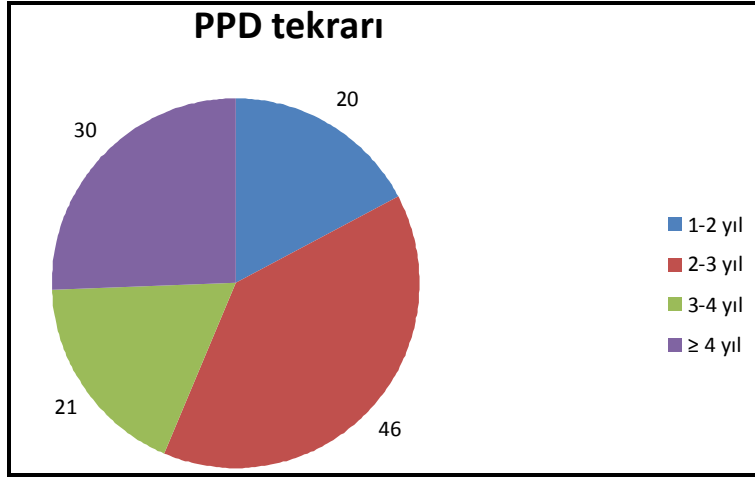
Çalışmaya alınan 117 hastanın 18'inde kontrol PPD'si 0 mm idi. Bu 18 hastanın 6'sı (%33,3) RA, 8'i (%44,4) AS, 1'i (%5,6) PsA, 3'ü (%16,7) JKA tanısıyla takip edilmekte idi. Kontrol PPD değerleri 1-4 mm arasında olan 23 hastanın 6'sı (%27,3) RA, 14'ü (%63,6) AS, 1'i (%4,5) PsA, 1'i (%4,5) JKA tanısıyla takipli idi. kontrol PPD değerleri 5 mm ve üzerinde bulunan 77 hastanın 15'i (%19,5) RA, 55'i (%71,4) AS, 4'ü (%5,2) PsA, 3'ü (%3,9) JKA tanısıyla takip edilmekte idi.



Şekil 4.7. Çalışmaya alınan hastaların hastalıklarına göre gruplandırılmış kontrol PPD seviyelerinin dağılımlarının karşılaştırılması.

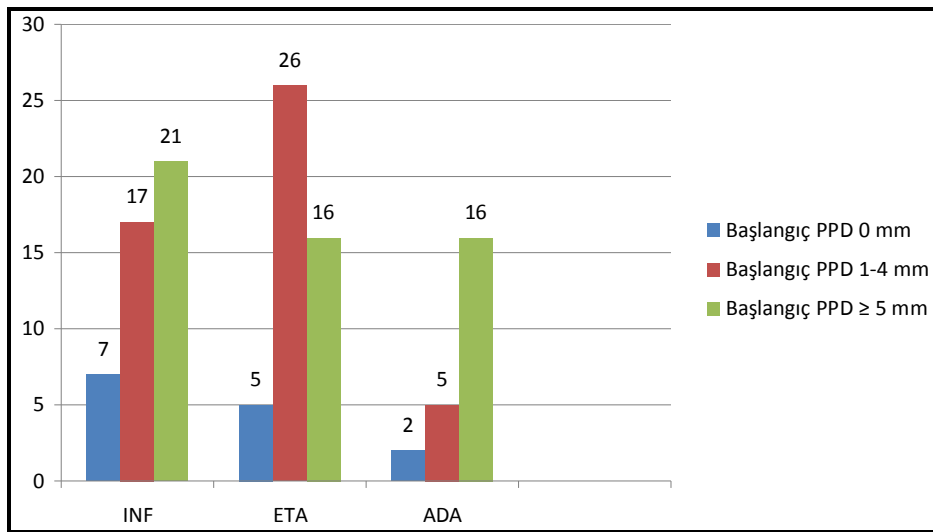
Çalışmaya alınan 117 hastanın anti TNF ilacı kullanırken takipleri sırasında PPD düzeyleri kontrol edilmiş olduğu, kontrol PPD'lerinin tekrarlama zamanı 20'sinin

(%17,1) 1-2 yıl içinde, 46'sının (%39,3) 2-3 yıl içinde, 21'inin (%17,9) 3-4 yıl içinde, 30'unun (%25,6) 4 yıldan daha geç dönemde tekrarlanmış olduğu görüldü. Hastaların PPD tekrarı anti TNF ilaç başlanmasından minimum 1 yıl, maksimum 10 yıl, ortalama $3,48 \pm 2,01$ yıl sonra tekrarlanmış olduğu görüldü.



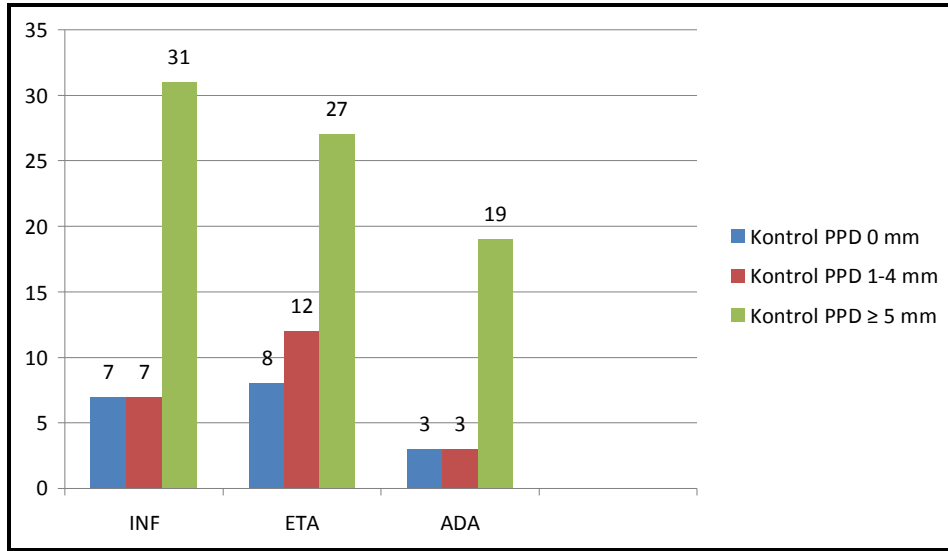
Şekil 4.8. Çalışmaya alınan hastaların kontrol PPD'lerinin tekrarlanma yıllarına göre dağılımları.

Çalışmaya katılan 117 hastadan IFN kullanan 45 hastanın başlangıç PPD'leri 7'sinde 0 mm, 17'sinde 1-4 mm aralığında, 21'inde 5 mm ve üzerinde, ETA kullanan 47 hastanın başlangıç PPD'leri 5'inde 0 mm, 26'sında 1-4 mm, 16'sında 5 mm ve üzerinde, ADA kullanan 25 hastanın başlangıç PPD'leri 2'sinde 0 mm, 5'inde 1-4 mm, 16'sında 5 mm ve üzerinde idi.



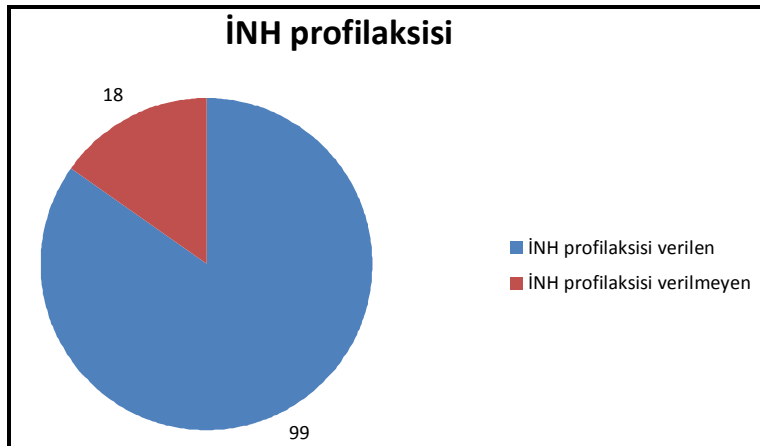
Şekil 4.9. Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları Anti TNF ilaca göre gruplandırılmış başlangıç PPD seviyelerinin dağılımının karşılaştırılması.

Çalışmaya katılan 117 hastadan IFN kullanan 45 hastanın kontrol PPD'leri 7'sinde 0 mm, 7'sinde 1-4 mm aralığında, 31'inde 5 mm ve üzerinde, ETA kullanan 47 hastanın başlangıç PPD'leri 8'inde 0 mm, 12'sinde 1-4 mm, 27'sinde 5 mm ve üzerinde, ADA kullanan 25 hastanın kontrol PPD leri 3'ünde 0 mm, 3'ünde 1-4 mm, 19'unda 5 mm ve üzerinde idi.



Şekil 4.10. Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları Anti TNF ilaca göre gruplandırılmış kontrol PPD seviyelerinin dağılımının karşılaştırılması.

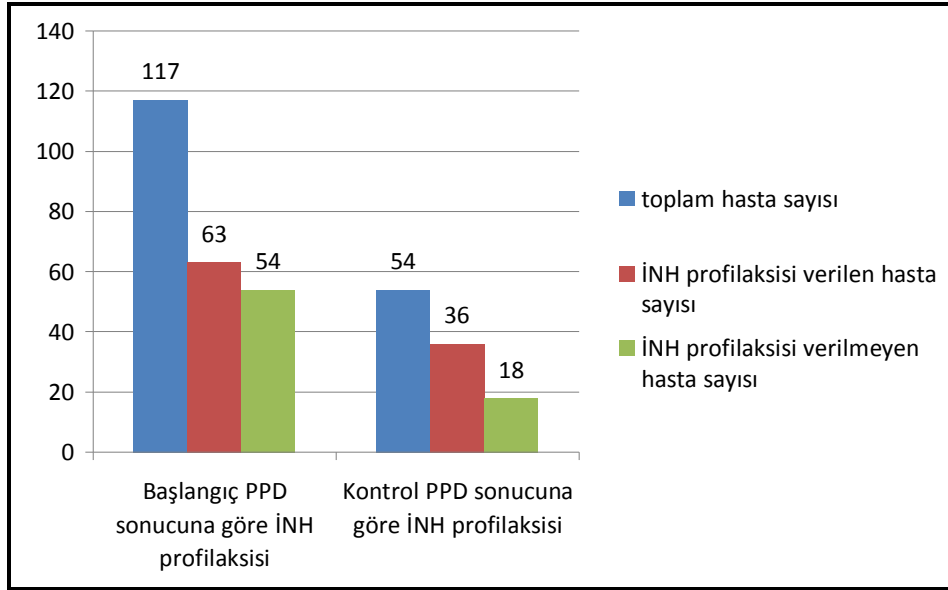
Çalışmaya alınan 117 hastadan 99'una (%84,6) İNH profilaksisi verildiği görüldü.



Şekil 4.11. Çalışmaya alınan hastaların İNH profilaksisi verilme oranlarının karşılaştırılması.

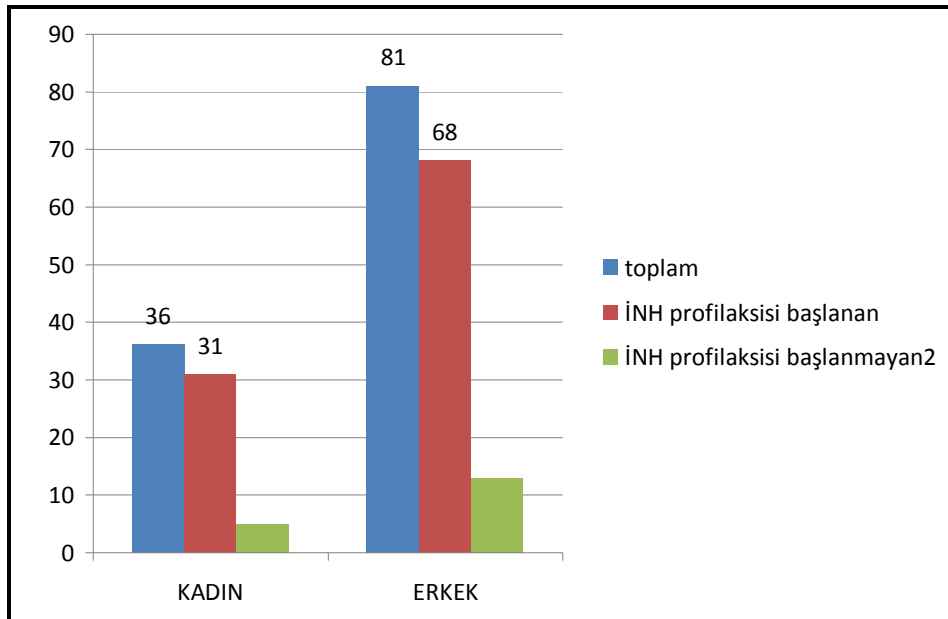
İNH profilaksisi verilen 99 hastadan 63'üne (%53,8) başlangıç, 36'sına (%30,8) kontrol PPD sonuçlarına göre İNH profilaksisi başlanmıştır. Başlangıç PPD'leri sonrası

İNH başlanmayan 54 hastanın 36'sına (%66,6) kontrol PPD'leri sonucuna göre İNH profilaksisi başlanmıştır.



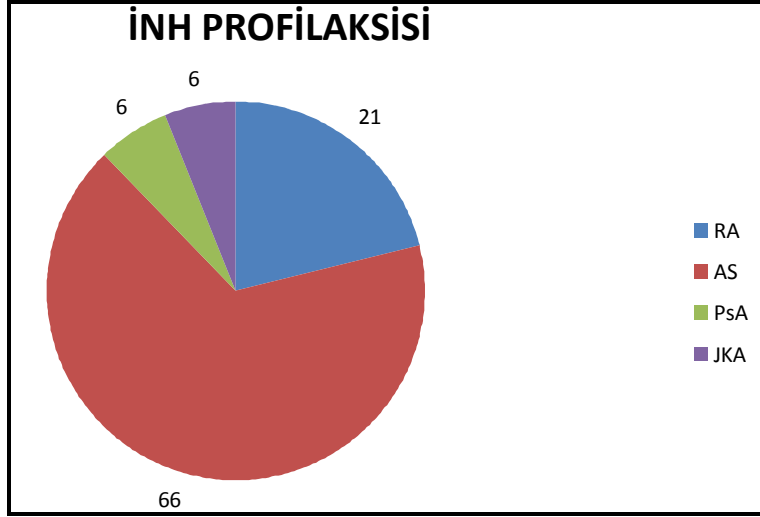
Şekil 4.12. İNH profilaksisi verilen hastaların başlangıç ve kontrol PPD sonucuna göre İNH verilme oranlarının dağılımının karşılaştırılması.

İNH profilaksisi verilen 99 hastanın 68'i (%68,7) erkek, 31'i (%31,3) kadındı. İNH profilaksisi başlanması ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p: 0,765)



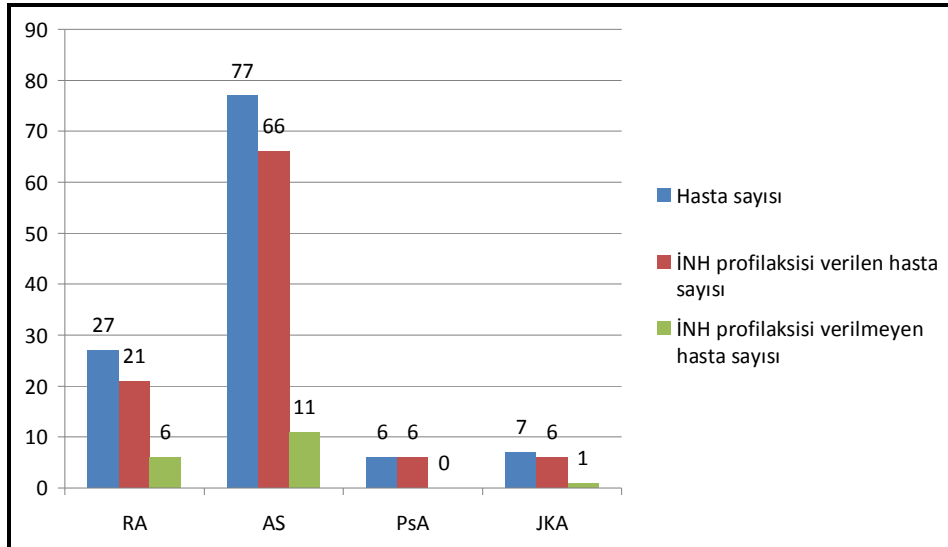
Şekil 4.13. İNH profilaksisi verilen hastalarda cinsiyete göre dağılımın karşılaştırılması.

İNH profilaksisi verilen 99 hastanın 21'i (%21,2) RA, 66'sı (%66,7) AS, 6'sı (%6,1) PsA, 6'sı (%6,1) JKA tanısıyla takipli idi. İNH profilaksisi başlanması ile hastalık tanısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,99).



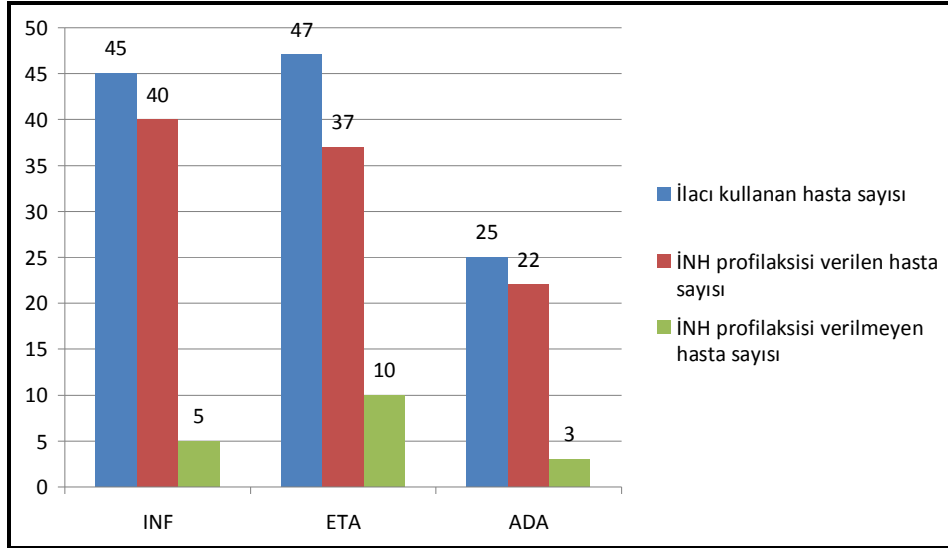
Şekil 4.14. İNH profilaksisi verilen hastalarda hastalık tanılarına göre dağılımlarının karşılaştırılması.

RA tanısıyla takip edilen 27 hastanın 21'ine (%77,8), AS tanısıyla takip edilen 77 hastanın 66'sına (%85,7) PsA tanısıyla takip edilen 6 hastanın 6'sına (%100) JKA tanısıyla takip edilen 7 hastanın 6'sına (%85,7) İNH profilaksisi verildiği görüldü.



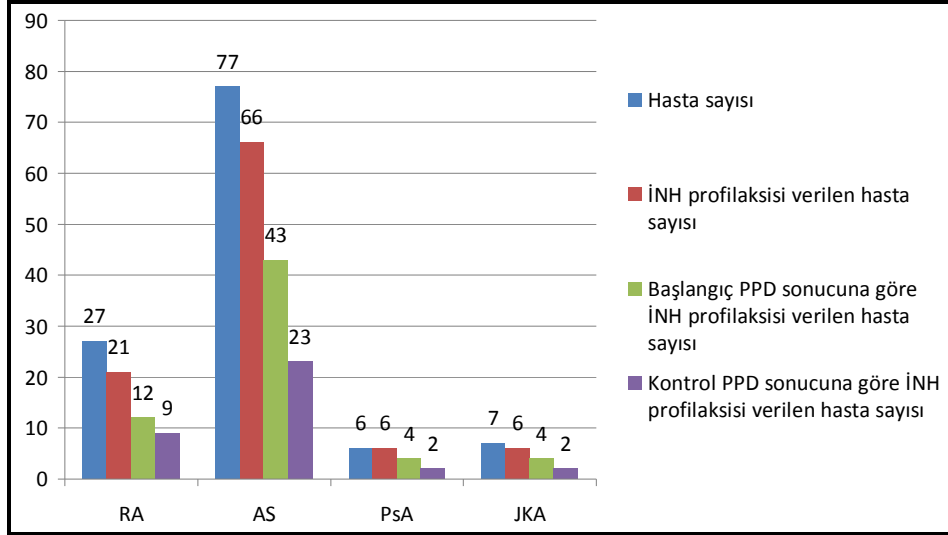
Şekil 4.15. İNH profilaksisi verilen hastaların hastalık tanılarına göre dağılımlarının karşılaştırılması.

INF kullanan 45 hastanın 40'ına (%88,9), ETA kullanan 47 hastanın 37'sine (%78,7), ADA kullanan 25 hastanın 22'sine (%88,0) İNH profilaksisi başlandığı görüldü. Hastaların kullandığı anti TNF ilaç ile İNH profilaksisi başlanması arasında anlamlı bir ilişki saptamadı (p:0,349).



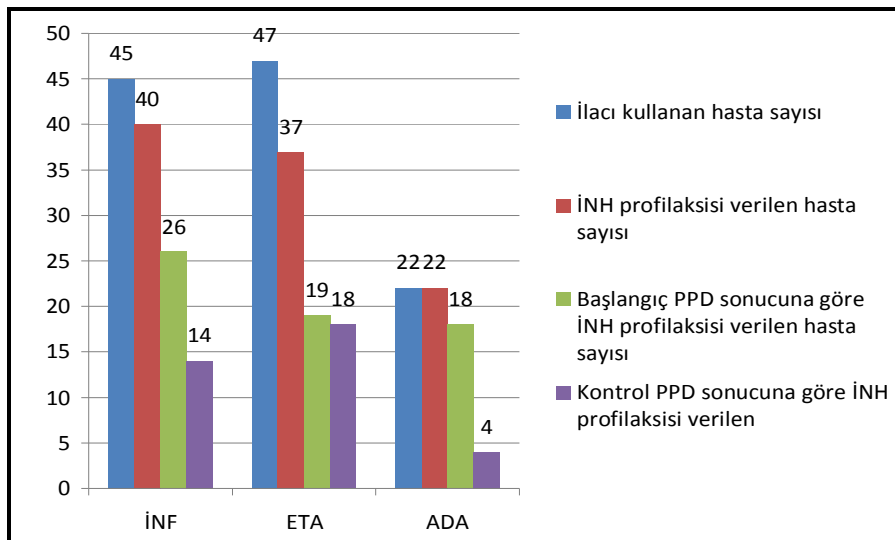
Şekil 4.16. İNH profilaksisi verilen hastaların kullandıkları Anti TNF ilaca göre dağılımlarının karşılaştırılması.

RA tanısıyla takip edilip İNH profilaksisi başlanan 21 hastanın 12'sine (%57,1) başlangıç PPD sonucuna göre, 9'una (%42,9) kontrol PPD sonucuna göre, AS tanısıyla takip edilip İNH profilaksisi başlanan 66 hastanın 43'üne (%65,2) başlangıç PPD sonucuna göre, 23'üne (%34,8) kontrol PPD sonucuna göre, PsA tanısıyla takip edilip İNH profilaksisi başlanan 6 hastanın 4'üne (%66,7) başlangıç PPD sonucuna göre, 2'sine (%33,3) kontrol PPD sonucuna göre, JKA tanısıyla takip edilip İNH profilaksisi başlanan 6 hastanın 4'üne (%66,7) başlangıç PPD sonucuna göre, 2'sine (%33,3) kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlandığı görüldü. Çalışmaya alınan hastalara kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanması ile hastalık tanısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,98).



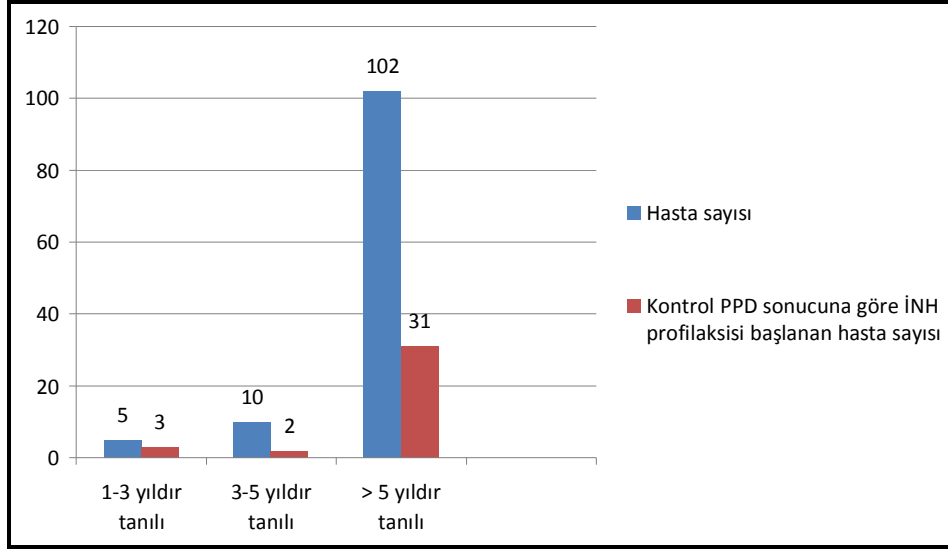
Şekil 4.17. İNH profilaksisi verilen hastaların hastalık tanılarına ve başlangıç-kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi verilme sayılarının karşılaştırılması.

İNF kullanıp İNH profilaksisi verilen 40 hastanın 26'sına (%65,0) başlangıç PPD sonucuna göre, 14'üne (%35,0) kontrol PPD sonucuna göre, ETA kullanıp İNH profilaksisi verilen 37 hastanın 19'una (%51,35) başlangıç PPD sonucuna göre, 18'ine (%48,64) kontrol PPD sonucuna göre, ADA kullanıp İNH profilaksisi verilen 22 hastanın 18'ine (%81,81) başlangıç PPD sonucuna göre, 4'üne (%18,18) kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlandığı görüldü. Çalışmaya alınan hastalara kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanması ile kullandıkları anti TNF ilaç arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p:0,14$).



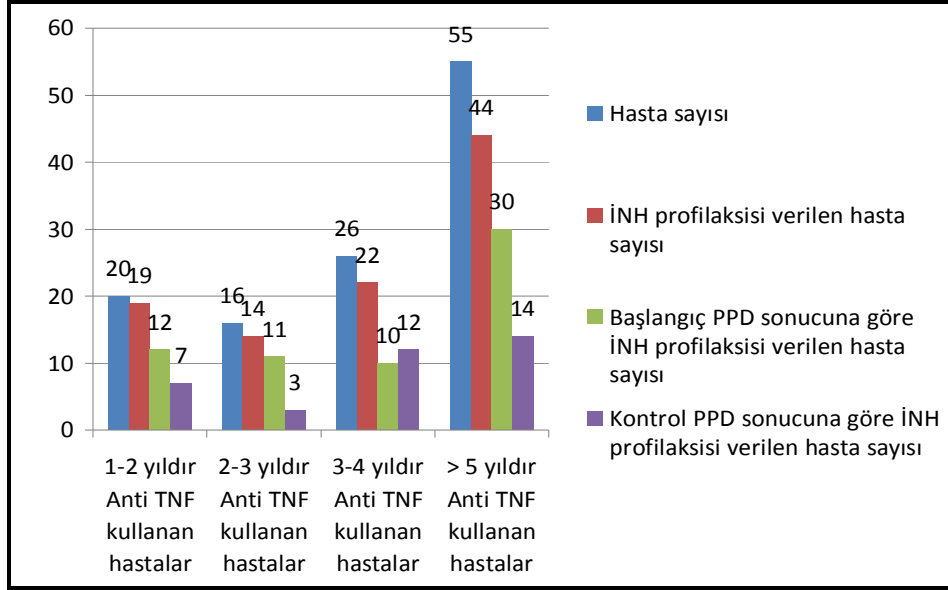
Şekil 4.18. İNH profilaksisi verilen hastaların kullandıkları Anti TNF ilaç ve başlangıç-kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi verilme sayılarının karşılaştırılması.

1-3 yıldır inflamatuvar romatizmal hastalık tanısıyla takip edilen 5 hastanın 3'üne (%60,0), 3-5 yıldır takip edilen 10 hastanın 2'sine (%20,0) 5 yıldan daha uzun süredir takip edilen 102 hastanın 31'ine (%30,40) kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlandığı görüldü. Çalışmaya alınan hastalara kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanması ile gruplandırılmış hastalık tanı yılı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,27).



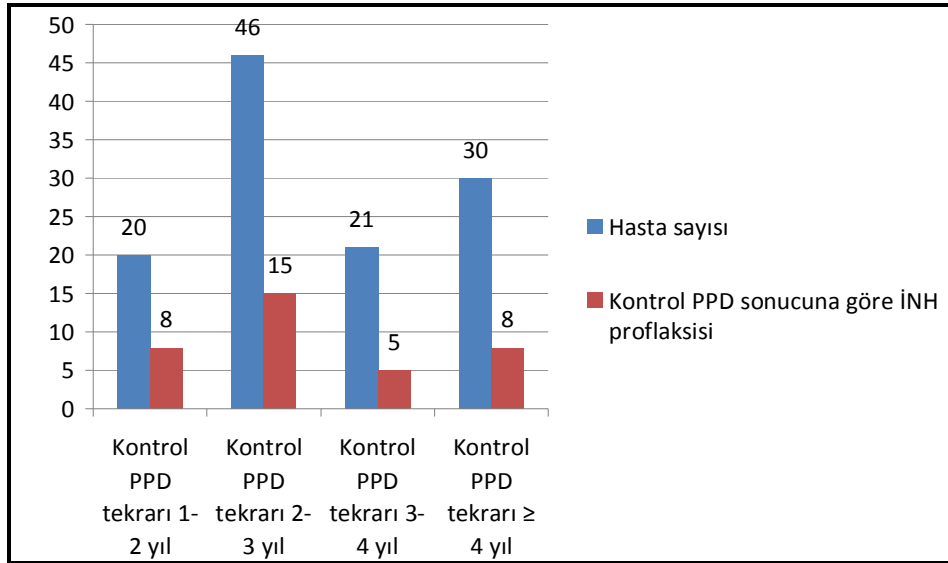
Şekil 4.19. Gruplandırılmış hastalık tanı süreleri ile kontrol PPD sonucuna göre İNH başlanma sayılarının karşılaştırılması.

1-2 yıldır anti TNF ilaç kullanan 20 hastanın 19'una (%95) İNH profilaksisi verilmiş olup bunların 12'sine (%63,15) başlangıç PPD sonucuna 7'sine (%36,85) kontrol PPD sonucuna göre, 2-3 yıldır anti TNF ilaç kullanan 16 hastanın 14'üne (%87,5) İNH profilaksisi verilmiş olup, bunların 11'ine (%78,57) başlangıç PPD sonucuna göre, 3'üne (%21,43) kontrol PPD sonucuna göre, 3-4 yıldır anti TNF kullanan 26 hastanın 22'sine (%84,61) İNH profilaksisi verilmiş olup, bunların 10'una (%45,45) başlangıç PPD sonucuna göre, 12'sine (%54,55) kontrol PPD sonucuna göre, 5 yıldan daha uzun süreli anti TNF ilaç kullanan 55 hastanın 44'üne (%80,0) İNH profilaksisi başlanmış olup bunların 30'una (%68,18) başlangıç PPD sonucuna göre, 14'üne (%31,82) kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlandığı görüldü. Çalışmaya alınan hastalara kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanması ile kullandıkları anti TNF ilacın süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,18).



Şekil 4.20. Gruplandırılmış Anti TNF kullanma süreleri ile İNH profilaksisi, başlangıç-kontrol PPD sonucuna göre İNH başlanma sayılarının karşılaştırılması.

Takipleri sırasında kontrol PPD tekrarlanması 1-2 yıl içinde yapılan 20 hastanın 8'ine (%40,0), 2-3 yıl içinde yapılan 46 hastanın 15'ine (%32,6), 3-4 yıl içinde yapılan 21 hastanın 5'ine (%23,8), 4 yıldan daha uzun sürede tekrarlanan 30 hastanın 8'ine (%26,7) kontrol PPD leri sonucuna göre İNH profilaksisi başlandığı görüldü. Çalışmaya alınan hastalara kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanması ile PPD tekrarlama zamanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,66).



Şekil 4.21. Gruplandırılmış kontrol PPD tekrarlama yılı ile kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanma sayılarının karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

AS ve RA hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönden etkileyen ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan inflamatuvar hastalıklardır. Etyolojileri kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik, hormonal ve enfeksiyöz faktörler suçlanmıştır. TNF- α , birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde çok kritik bir rol oynamaktadır. Günümüzde TNF- α 'nın bloke edilmesi bu inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni bir dönem açmış ve özellikle erken dönemde uygulanmasıyla remisyon veya çok düşük hastalık aktivitesi sağlama olasılıklarından bahsedilir hale gelmiştir. Her üç TNF- α bloker ajan da AS ve RA tedavisinde onay almıştır ve ülkemizde de uygulanmaktadır.

RA genellikle genç erişkinlerin hastalığı olarak bilinmekle birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 2-4 kat artmıştır. RA insidansı erişkin dönemde belirgin olarak artar (119). AS erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülen hastalığın başlama yaşı, adolesandan genç erişkin yaşa kadar değişebilir ve yaklaşık 28 yaşlarında doruk sıklığa ulaşır (56). Çalışmamızda RA tanılı hastaların kadın/erkek oranı 3/2 olarak bulundu, AS tanılı hastalarda ise kadın/erkek 1/4 olarak bulunmuştur.

Sezer ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada RA ve AS tanılı hasta gruplarının yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak benzer olduğu görülmüş (177). Bizim çalışmamızda ise RA tanılı hastaların yaş ortalamasının AS tanılı hastaların yaş ortalamasından anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p:0,003$). Dilli ve arkadaşlarının 2011'de yapmış olduğu diğer bir çalışmada RA tanılı hastaların yaş ortalaması $48,84 \pm 13,34$ yıl, AS tanılı hastaların yaş ortalaması $37,86 \pm 10,89$ yıl, PsA tanılı hastaların yaş ortalaması $42,06 \pm 10,82$ yıl olarak bulunmuş (178). Bizim çalışmamızda RA tanılı hastaların yaş ortalaması $48,67 \pm 14,71$ yıl, AS tanılı hastaların yaş ortalaması $39,14 \pm 9,74$ yıl, PsA tanılı hastaların yaş ortalaması $46,17 \pm 9,41$ yıl bulunmuş olup literatürle uyumludur.

İnfliksimumun kullanıma girmesi ile birlikte, tedavi alan hastalarda tüberküloz daha sık bildirilmeye başlanmış ve yapılan çalışmalar kontrol gruplarına göre tedavi altındaki hastaların anlamlı olarak daha yüksek oranda tüberkülozla karşı karşıya kaldığını göstermiştir (179,180). Tüberküloz olguları aynı zamanda etanercept (181) ve adalimumabla da bildirilmiştir (180).

Bu nedenle tedavi öncesi tüm hastalar tüberküloz öyküsü; antitüberküloz tedavi alım öyküsü; tedavi almışlarsa ilaçlar, süresi ve dozları; BCG aşısı ve yapılmışsa tarihi; yapılmışsa önceki tüberkülin test sonuçları ve tüberkülozla karşılaşma açısından ayrıntılı olarak sorgulanması önerilmektedir. Tüm hastalarda akciğer filmi çekilmeli ve 5 IU tüberkülin testi yapılmalıdır. Tetkikler, anamnez ve fizik muayene sonuçlarına göre şüphe durumunda ileri tetkiklere gidilmeli ve anti TNF tedavisi ertelenmelidir. Ülkemizde yenidoğanların büyük bir çoğunluğuna ilk iki ayda BCG aşısı yapılmaktadır. Öneriler doğrultusunda anti TNF ajanlarla tedavi öncesi ülkemizde de 5 IU tüberkülin testi ile 5 mm ve üzeri endurasyon gelişenlerde tüberküloz profilaksisi yapılmaktadır. Kemoprofilaksi anti TNF tedavisinden en az üç hafta önce başlanmalıdır. Proflekside 9 ay süre ile izoniazid önerilmektedir (48). Unutulmamalıdır ki latent tbc un tanı ve tedasi ile aktif tbc vakalarının %50-80 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir (182). Aktif tüberküloz tanısı konan hastalarda ise küratif tedavi verilmeli ve anti TNF ajan tedavisi ertelenmelidir (48).

2001 yılında dünya çapında infliximab ile tedavi edilen 147.000 hastada 70 tüberküloz vakası rapor edilmiştir. Rapordan iki ay sonra bu sayı 117'ye çıkmıştır. Dolayısıyla yeni ve yaygın olarak kullanılan bu tedavi ile aktif TB hastalığının gelişmesi özellikle TB enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde önemli bir sorundur (183,184).

Ülkemizde 2008 yılında Hanta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da RA, AS, PSA'den oluşan 192 hastanın 3 yıllık takibinde 3 hastaya tüberküloz tanısı konulmuş bu 3 hastanın bir tanesi pulmoner iki tanesi extrapulmoner tüberküloz olarak bulunmuştur. Hastalardan bir tanesinin etanercept, iki tanesinin ise infliximab kullandığı bildirilmiştir. Bu çalışmadaki aktif tüberküloz gelişme oranı %1.5'dir (185).

2009 yılında Çağatay ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, anti TNF tedavi alan 702 hasta takip edilmiş ve bu hastalardan 6'sı anti TNF tedavisi sırasında tüberküloz tanısı almış olup aktif tüberküloz gelişme oranı %0.85 olarak bulunmuştur (186).

Askling ve arkadaşlarının (187) 2005 yılında yayınlanan bir çalışmasında anti TNF alfa tedavisi alan RA tanılı hastalarda tüberküloz riski, anti TNF alfa almayan, klasik tedavi yöntemleri ile tedavi gören RA tanılı hastalara göre 4 kat artmış olarak bulunmuştur. Gene aynı çalışma anti TNF tedavi alan hastalarda genel popülasyona

göre artmış bir tüberküloz riskinin olduğunu belirtmiştir (Rölatif risk 4.0 %95 CI 1.3-12).

Ülkemizdeki tüberküloz hastalık insidansı sağlık bakanlığının verilerine göre 2005 yılında yüz binde 26'dır. 2007 yılında ise yüz binde 25.2'dir (188).Doğan ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı bir çalışmada da anti TNF- α tedavisi kullanan 179 hastada TB sıklığı %1.1 bulunmuştur ve toplumla kıyaslandığında yaklaşık 23 kat daha yüksektir (anti tnf alfa kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı) (189).

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde laten tüberküloz enfeksiyonu(LTE) olduğu tahmin edilmektedir. LTE tanısı yaklaşık bir asırdır PPD (prüfiye protein derivative) veya tüberkülin deri testi (TCT), (TDT) ile konulmaktadır (190). PPD testi LTE'lu kişilerde aktif hastalık riskini öngörmesi nedeniyle, hala önemini korumaktadır. Ancak PPD'nin doğruluğu ve güvenilirliği immünsupresif tedavi ve altta yatan inflamatuvar hastalıkların aktivitelerine bağlı olarak etkilenmektedir. PPD için pozitiflik eşik değeri kişinin BCG durumu ve immünsupresyonuna göre belirlenir. PPD'nin duyarlılığı yaklaşık %65, BCG aşısının rutin olduğu ülkelerde ise özgüllüğü yaklaşık %35 olarak bildirilmektedir.

Anti TNF- α tedavisi kullanılmadan önce LTE mutlaka belirlenmesi ve profilaksi kararının verilmesi gerekmektedir. Günümüzde LTE tanısında kullanılan en ucuz ve kolay uygulanan test PPD'dir. Ancak immunsupresse olgularda yalancı negatif PPD yanıtları testin güvenilirliğini azaltmaktadır.

TCT testi ön kola intradermal olarak 5 tuberkulin ünitesi PPD kullanılarak yapılır. TCT bireylerin doğal enfeksiyon yoluyla veya BCG aşısı yoluyla TBC basilleriyle karşılaştığını gösterir. TCT aşılanmış sağlıklı bireylerde 15 mm ve üzerinde, aşılanmamış bireylerde 10 mm üzerinde pozitif kabul edilir (191).

BCG aşısının yaygın ve rutin olarak yapılması; bu hastaların romatolojik hastalıkları ve uzun süreli immünsüpresif tedavi kullanmaları yanlış pozitif ve yanlış negatif TCT sonuçlarına neden olabilir (192,193).

PPD testi tüm dünyada latent tbc taraması için yaygın olarak kullanılsa da, bazı çalışmalar bu testin güvenilirliğini sorgulamaktadır. Peru da yapılan bir çalışmada, (Ponce de Leon ve ark) PPD'nin RA tanılı hastalarda latent tbc taramasında uygun bir yöntem olmadığını rapor etmiştir (194). Buna rağmen PPD latent TBC araştırılmasında günümüzde en yaygın kullanılan ucuz ve ulaşılabilir bir yöntemdir.

TB'un epidemik olduğu ÷lkelerde kontrol grubu ile RA tanılı hastalar karşılaştırıldığında RA tanılı hastalarda tüberk÷lin testine azalmış cevap saptanmıştır (195,196). Sezer ve arkadaşlarının 2008 de yapmış olduğu çalışmada PPD seviyelerinin sağlıklı bireylerde AS ve RA grubu hastalardan daha yüksek olduğu, RA tanılı hastalarda, tedavi edilmeyen hasta grubunda tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında PPD değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. AS tanılı hastalarda ise PPD cevabının sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında benzer olduğu gösterilmiş. Sonuç olarak PPD cevabının AS tanılı hastalarda RA tanılı hastalara göre daha güvenilir olduğu düşünülmüştür (177).

Mutlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada immunsupresif tedavi alan ve alamayan hastaların PPD değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (184). Bu sonuç Türkiye'den yayınlanan Hanta ve ark.'nın yaptığı çalışmayla benzerdir (185).

Karkucak ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada anti TNF adayı RA tanılı hastalarda PPD ortalaması $7,0\pm6,4$ mm, AS tanılı hastalarda $11,5\pm6,5$ mm bulunmuştur (197). Çalışmamızda RA tanılı hastalarda başlangıç PPD ortalaması $5,04\pm6,41$ mm, AS tanılı hastalarda başlangıç PPD ortalaması $6,21\pm5,23$ mm saptanmıştır. Her ne kadar çalışmamızdaki PPD değerleri ortalaması genelde daha düşük olsa da, literatürle uyumlu olarak AS tanılı hastalarda RA tanılı hastalara göre PPD ortalama değerleri daha yüksek bulunmuştur. Özellikle RA patogenezinde T hücreleri daha merkezi bir öneme sahiptir. Bununla birlikte romatoid artrit tedavisinde daha sıklıkla ve yüksek dozlarda immunsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Bu durumlar RA ve AS'de PPD düzeylerindeki varyasyonlara sebep olabilir.

Çağatay ve arkadaşlarının 2009 da yaptığı bir çalışmada anti TNF ilaç kullanan 182 hastanın başlangıç PPD ortalaması $6,60\pm0,51$ mm, 1 yıl sonunda bakılan kontrol PPD ortalaması $9,15\pm0,55$ mm bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmış (198) ($p<0,001$). Çalışmamızda da anti TNF ilaç kullanan 117 hastanın başlangıç PPD ortalaması $5,87\pm5,45$ mm iken, kontrol PPD ortalaması $8,29\pm6,40$ mm saptandı. Literatürle uyumlu olarak anti TNF ilaç kullanımı sonrası kontrol PPD ortalamasında başlangıç PPD seviyeleri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı, ($p<0,001$). Anti tnf ilaç kullanan hastalarda PPD seviyesindeki bu artış hastalık aktivitesine bağlı olarak TB antijenlerine karşı baskılanmış olan immun sistemin tedavi ile tekrar restorasyonu ile ilişkili olabilir.

Çağatay ve arkadaşlarının 2009 yaptığı çalışmada 182 anti TNF ilaç kullanan hastanın başlangıç PPD değerleri 87'sinde (%48) 0-4 mm, 95'inde (%52) ≥ 5 mm bulunmuş; 0-4 mm arasında olan 87 hastanın anti TNF tedavi kullanırken 1 yıl sonraki kontrol PPD değerlerinde 26'sının (%30) ≥ 5 mm olarak değiştiği görülmüştür (199). Bizim çalışmamızda anti TNF ilaç kullanan 117 hastadan 64 (%54,7) hastanın başlangıç PPD değeri 0-4 mm, 55 (%45,3) hastanın ≥ 5 mm olduğu görüldü. Kontrol PPD değerleri değerlendirildiğinde 40 hastanın (%34,1) PPD değeri 0-4 mm iken kalan 77 hastanın (%65,9) ≥ 5 mm saptandı. Literatürle benzer şekilde kontrol PPD düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi.

Joven ve arkadaşlarının küçük bir hasta grubunda yaptığı bir çalışmada da anti TNF ilaç kullanan hastalarda PPD cevabında artış rapor edilmiştir (196).

Mehtap ve arkadaşlarının yaptığı 24 AS ve 6 RA hastasından oluşan bir çalışmada 3 aylık anti TNF sonrası bakılan PPD kontrollerinde PPD düzeylerinde anlamlı değere ulaşmasa da bir düşme saptanmış (199). Bu düşme, bu çalışmada hastalıkların aktif olması ve immünsüpresse olmaları nedeniyle gecikmiş tip hipersensitiviteye yeterince cevap verememiş olmasından kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi remisyon sağlanıncaya kadar tedavi alan hastalarda testin tekrar edilmesi, PPD'si negatif olan hastalarda verilen tedavi ile immün cevabın düzenlenmesi ile PPD'nin tanısal değerini yükseltebilir. Bu nedenle profilaksi almayan hastalarda, tbc profilaksi gereksinimini belirlemek için tedavi sürecinde PPD kontrolü tavsiye edilebilir.

Bu nedenle bizde çalışmamızda anti TNF- α tedavisi alan enflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalarda PPD düzeylerini tekrar değerlendirerek, İNH profilaksisi almayan hastalarda latent TB açısından koruyucu tedavinin tekrar değerlendirilebilmesi için PPD kontrolünün gerekliliğini değerlendirdik.

Çağatay ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı çalışmada 182 anti TNF ilaç kullanan hastanın 156'sına (%85,7) İNH profilaksisi verildiği rapor edilmiş (199). Çalışmamıza alınan 117 hastanın 99'una (%84,6) İNH profilaksisi verilmiştir. İNH profilaksisi verilen 99 hastanın 63'üne (%53) başlangıç PPD sonucuna göre, kalan 54 hastanın ise 36'sına (%30) daha kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi verildiği görüldü. Mutlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 196 anti TNF başlanan hastaların 161'ine (%82,1) İNH profilaksisi verildiği belirtilmiştir (197).

Karkucak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AS tanılı hastaların %89'una, RA tanılı hastaların %78'ine İNH profilaksisi verildiği belirtilmiştir (198). Bizim çalışmamızda RA tanısıyla takip edilen hastaların %77'sine, AS tanısıyla takip edilen hastaların %85'ine İNH profilaksisi verildiği görüldü. Sonuç olarak çalışmamızdaki İNH profilaksisi başlanma oranları belirtilen çalışmalardaki oranlarla benzerdir. Ancak sadece başlangıç PPD değerlerine göre profilaksi verilme oranımız literatür ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Kontrol PPD sonuçlarıyla tekrar profilaksi açısından değerlendirilerek İNH başlanan hastaları da dahil ettiğimizde İNH profilaksisi başlanma oranları literatürle uyumlu olmaktadır.

Çalışmamızda İNH profilaksisi başlanması ile cinsiyet, hastalık tanısı, kullanılan anti TNF ilaç türü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde de bunlarla ilgili yeterli bilgiye ulaşılamadı.

Çalışmamızda PPD düzeyinde artış nedeniyle kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanması ile hastalık tanısı, kullanılan anti TNF ilacın türü, hastalık süreleri, kullanılan anti TNF ilacın süresi, PPD tekrarının zamanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çağatay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde PPD cevabında artış ile yaş, cinsiyet, immün suprese tedavinin çeşidi, BCG aşısının varlığı, İNH profilaksisi arasında anlamlı ilişki saptanmamış (199).

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, farklı biyolojik ajan kullanan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarının farklı olması, farklı hastalık gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımlarının standartize edilemesini güçleştirmektedir. Yine de sonuçta çalışmamızda anti TNF ilaç kullanan hastalarda tekrarlanan PPD düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Daha önce yapılan az sayıda çalışmada da buna benzer sonuçlar görülmüştür. Bizim çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak, hastalar daha uzun süredir anti TNF ilaç kullanmaktadır ve hastaların büyük çoğunluğu remisyonda takip edilmektedir. Bu nedenle artmış bulunan kontrol PPD değerlerinin, anti TNF tedavi ile sağlanmış immün modülasyonu daha belirgin bir şekilde yansıttığı düşünülmüştür. Bu sonuçların daha çok olgu ve uzun süreli takiplerle desteklenmesi gerekir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. AS ve RA hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönden etkileyen ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan inflamatuvar hastalıklardır.
2. TNF- α birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde çok kritik bir rol oynamaktadır. Günümüzde TNF- α 'nın bloke edilmesi bu inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni bir dönem açmış ve özellikle erken dönemde uygulanmasıyla remisyon veya çok düşük hastalık aktivitesi sağlama olasılıklarından bahsedilir hale gelmiştir.
3. Bu ilaçların kullanıma girmesi ile birlikte, tedavi alan hastalarda tüberküloz daha sık bildirilmeye başlanmış ve yapılan çalışmalar kontrol gruplarına göre tedavi altındaki hastaların anlamlı olarak daha yüksek oranda tüberkülozla karşı karşıya kaldığını göstermiştir.
4. Bu nedenle anti TNF tedavi öncesi latent tbc enfeksiyonunu değerlendirmek için hastalar ayrıntılı anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve PPD deri testleri ile değerlendirilmelidir.
5. RA, AS gibi inflamatuvar hastalıklarda kütanöz anerjinin görülmesi ve bu hastalıkların immunsistem üzerindeki etkileri nedeniyle kütanöz deri testi dikkatli yorumlanmalıdır.
6. Bu hastalıklarda tedavi ile immun cevabın düzenlenmesi ile kütanöz deri testleri düzelebilmektedir. Bu yüzden profilaksi alması gereken diğer hastaları belirlemek için tedavinin ileri dönemlerinde belli aralıklarla PPD testi tekrarlanması ve hastaların profilaksi açısından tekrar değerlendirilmesi önerilebilir.

7. ÖZET

ANTİ TNF- α İLAÇ TEDAVİSİ UYGULANAN ENFLAMATUVAR ROMATİZMAL HASTALARDA PPD DÜZEYİNİN DEĞİŞİMİ

Ankilozan Spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA) hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan inflamatuvar hastalıklardır. Günümüzde TNF- α 'nın bloke edilmesi bu inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni bir dönem açmış ve özellikle erken dönemde uygulanmasıyla remisyon veya çok düşük hastalık aktivitesi sağlama olasılıklarından bahsedilir hale gelmiştir. Ancak bu ilaçların kullanıma girmesi ile birlikte, tedavi alan hastalarda tüberküloz daha sık bildirilmeye başlanmış ve yapılan çalışmalar kontrol gruplarına göre tedavi altındaki hastaların anlamlı olarak daha yüksek oranda tüberkülozla karşı karşıya kaldığını göstermiştir. Anti TNF- α tedavisi kullanılmadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu (LTE) mutlaka belirlenmesi ve profilaksi kararının verilmesi gerekmektedir. Günümüzde LTE tanısında kullanılan en ucuz ve kolay uygulanan test PPD'dir. Latent tüberküloz düşünülen hastalara öneriler doğrultusunda anti TNF ajanlarla tedavi öncesi izoniazid (İNH) profilaksisi verilmektedir. LTE'nin tanı ve tedasi ile aktif tüberküloz vakalarının %50-80 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir. Bu ilaçların tüberküloz riskini arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen PPD düzeyi üzerine etkileri yeteri kadar bilinmemektedir. Literatürde az sayıda anti TNF ilaç kullanımının PPD cevabı üzerine etkileriyle ilgili çalışma bulunmaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda anti TNF- α tedavisi alan inflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalarda (romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, juvenil kronik artrit) tedavi öncesi rutin olarak bakılan PPD düzeyleri ve anti TNF- α tedavisi sırasındaki kontrollerde tekrarlanan PPD düzeyindeki değişimleri değerlendirdik. Bu hastalarda başlangıç ve kontrol PPD sonuçlarına göre İNH profilaksisi başlanma oranlarını karşılaştırdık. İNH profilaksisi almayan hastalarda PPD kontrolünün sonucuna göre koruyucu tedavinin gerekliliğinin tekrar değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Romatoloji polikliniklerinde 2005-2013 yılları arasında takip edilen; RA, AS, PsA, JKA tanısı olan ve anti TNF ajan tedavisi alan 27 RA, 77 AS, 6 PsA, 7 JKA hastasından oluşan toplam 117 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada 1 yıldan daha

uzun süreli anti TNF ilaç kullanan hastaların tedavi öncesi rutin olarak bakılan PPD düzeyleri, kontrollerde tekrarlanan PPD değişimleri, başlangıç ve kontrol PPD sonuçlarına göre İNH profilaksisi başlanma oranları değerlendirildi.

Çalışmamızda anti TNF ilaç kullanan 117 hastanın başlangıç PPD ortalaması $5,87 \pm 5,45$ mm iken kontrol PPD ortalaması $8,29 \pm 6,40$ mm saptandı. Anti TNF ilaç kullanımı sonrası kontrol PPD ortalamasında başlangıç PPD seviyeleri ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı, ($p < 0,001$). Çalışmamıza alınan 117 hastanın 99'una (%84,6) İNH profilaksisi verilmiş, İNH profilaksisi verilen 99 hastanın 63'üne (%63) başlangıç PPD sonucuna göre, kalan 54 hastanın ise 36'sına (%66) daha kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi verildiği görüldü. Kontrol PPD sonucuna göre İNH profilaksisi başlanması ile hastalık tanısı ve kullanılan anti TNF ilaç çeşidi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda İNH profilaksisi başlanması ile cinsiyet, hastalık tanısı, kullanılan anti TNF ilaç türü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak anti TNF ilaç tedavisi alan romatizmal hastalarda, tüberküloz aktivasyonu önemli bir sorundur. Tedavi sürecinde immun cevabın düzenlenmesi ile PPD düzeyi değişebilmektedir. Bu yüzden profilaksi alması gereken hastaları belirlemek için tedavinin ileri dönemlerinde de belli aralıklarla PPD testi tekrarlanması ve hastaların profilaksi açısından tekrar değerlendirilmesi önerilebilir

Anahtar kelimeler: PPD düzeyi değişimi, Anti-TNF tedavi, latent tüberküloz enfeksiyonu, romatoid artrit, ankilozan spondilit.

8. ABSTRACT

PPD LEVEL CHANGES FOR PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATED WITH ANTI TNF- α DRUGS

Ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA) are inflammatory disease that cause severe morbidity, mortality and adversely affect the quality of life of these patients. Nowadays, blocking TNF- α has opened a new era in the treatment of these inflammatory diseases and implementation in early period enables us to mention about providing very low disease activity or remission probabilities. But, with the introduction of these drugs, tuberculosis has begun to be reported more frequently in patients under treatment and studies showed that tuberculosis exposure was significantly higher in treatment group compared to the control group. Before initiation of anti-TNF- α treatment, identification of latent tuberculosis infection and the need of prophylaxis must be determined. Nowadays PPD is the most inexpensive and easy to apply modality of test in identification of latent tuberculosis infection. In line of recommendations, Isoniazid (INH) prophylaxis must be given before usage of anti-TNF- α agents for patients who are considered to have latent tuberculosis. It is indicated that 50-80% of active tuberculosis cases can be reduced by diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. Although numerous studies has shown that these drugs increased the risk of tuberculosis, their impact on PPD levels are not still well known. In literature, only a small number of studies that investigate the effects of anti-TNF drug usage on PPD response are present.

Therefore, in our study, for anti-TNF- α treated patients with inflammatory rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, juvenile chronic arthritis), we evaluated routinely performed PPD levels before treatment and changes in the level of PPD repeated during checks of anti-TNF- α treatment. In these patients, according to the results of initial and control PPD levels, we compared the rates of INH prophylaxis. For patients which do not receive INH prophylaxis, it's aimed to re-evaluate the necessity of preventive treatment according to the results of control PPD.

In this study, patients who were followed between 2005-2013 at Akdeniz University Medical Faculty Hospital, Physical Medicine and Rehabilitation-in

Rheumatology Clinics and Diagnosed as 27 RA, 77 AS, 6 PsA, 7 JKA receiving anti-TNF- α treatment, a total of 117 patients were included. PPD levels routinely measured before treatment of patients who have been using anti-TNF drugs longer than 1 year, PPD changes repeated in controls, onset INH prophylaxis rates according to initial and control PPD results were conducted in this study.

In our study, of 117 patients using anti-TNF drugs, mean of starting PPD levels was 5.87 ± 5.45 mm whereas mean of control PPD was 8.29 ± 6.40 mm. A statistically significant increase has been found in control PPD mean after anti-TNF drug treatment compared to the mean of starting PPD levels, ($p < 0.001$). In our study, INH prophylaxis was given for 99 (84.6%) of the 117 patients. INH prophylaxis was given according to the starting PPD levels for 63 (53%) to 99 patients given INH prophylaxis and according to control PPD results for 36 (30%) patients of those remaining 54 patients. No significant relationship is obtained between varieties of disease, anti-TNF drug type and INH prophylaxis initiation according to the results of control PPD levels. In our study, there was no significant relationship between the given INH prophylaxis initiation and type of anti-TNF drugs, sex, diagnosis of disease.

As a result, for patients with rheumatoid disorder treated anti-TNF drugs, activation of tuberculosis is a major problem. The level of PPD may vary with the regulation of the immune response in the treatment process. Therefore, repeating PPD test at certain intervals during later stages of treatment and further evaluation of these patients for prophylaxis may be suggested to identify patients who should receive prophylaxis.

Key words: PPD level changes, Anti TNF therapy, latent tuberculosis infection, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis.

9. KAYNAKLAR

1. Keystone EC, Ware CF. Tumor necrosis factor and anti –tumor necrosis factor therapies. *J Rheumatol* 2010; 85: 27-39.
2. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117(2): 244-78.
3. Haris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1277-89.
4. Ockberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 27-44.
5. Allaire SL, Prashker M, Meenan R. The costs of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 1994; 6: 513-22.
6. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 3: 28-33.
7. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
8. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
9. Marotte H, Chattrin JE, Miossec P. Infliximab-induced aseptic meningitis. *Lancet* 2001; 358: 1784.
10. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
11. Gomez-Reino J, Carmona L, Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients with tumor necrosis factor antagonist due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-61.
12. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995; 2: 561-72.
13. Salmon-Ceron D; Groupe Recherche Anti-TNF et Infections Opportunistes; Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante. Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153(7): 429-31.

14. Tartaglia LA, Pennica D, Goeddel DV. Ligand passing: the 75-kDa tumor necrosis factor(TNF) receptor recruits TNF for signaling by 55-kDa TNF receptor. *J Biol Chem* 1993; 268: 18542-8.
15. Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, et al. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol* 1998; 160: 943-52.
16. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Travmaya sistemik yanıt: Principles of Surgery, Türkçesi. Yedinci baskı. Geçim IE (ed) Ankara 1999; 3-55.
17. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(3): 148-55.
18. Keane J, Remold HG. Virulent mycobacterium tuberculosis strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol* 2000; 15; 164(4): 2016- 20.
19. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and otherserious opportunistic infections associated with the inhibition of TNF. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(11): 602-10.
20. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1681-90.
21. Hyrich KL, Deighton C, Watson KD. BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP, Lunt M. Benefit of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity. *Rheumatology* 2009; 48: 1323-7.
22. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, et al. Evidence of radiographicbenefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(4): 1020-30.
23. Kavanaugh A, Tutuncu Z, Catalan-Sanchez T. Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 347-53.
24. Centacor Inc. Prescribing information for Remicade for IV injection. Malvem (PA), USA 1999; 14: 245-89.
25. Rutgeerts P, Assche VG, Vermeire S. Rewiew article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease seven years on. *Alimentary Pharmacology&Therapeutics* 2006; 23: 451-63.
26. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do Tumor Necrosis Factor Inhibitors Cause Uveitis? *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-52.

27. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993; 151: 548- 61.
28. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of Etanercept and Infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006; 113: 2317–23.
29. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: An open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 269-75.
30. Adair JR. Recombinant antibodies specific for TNF-alpha. International Patent Application 1992; 92: 113-83.
31. Wiesman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: A pilot study. *Clinical Therapeutics* 2003; 25(6): 1700-21.
32. Shen C, Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: A comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 251-8.
33. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis&Rheumatism* 2004; 50(5): 1400-11.
34. Xu ZH, Wang QM, Zhuang YL. Bioavailability of golimumab, an anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(suppl 1): 24.
35. Voulgari PV. Golimumab: a new anti-TNF-alpha agent for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(5): 721- 33.
36. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 12-8.
37. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2645-68.
38. 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* 2000; 301: 418-26.
39. Kaymakçalan Z, Kalghatgi L, Xiong L. Differential TNF neutralizing potencies of adalimumab, etanercept and infliximab. *An Rheum Dis* 2006; 65(suppl 2): 458.

40. Shen C, Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(3): 251-8.
41. Cetrina AL, Trollmo C, af Klint E, Engstrom M, Lampa J, Hermansson Y, et al. Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: extended report. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 61-72.
42. Kohno T, Louie JS, Stevens SR. Differences in Fc receptor and C1q binding in tumor necrosis factor antagonists may contribute to differences in mechanisms of action. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 111.
43. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheum* 2004; 16: 393-8.
44. Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for the diagnosis and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suppl 2): 62-3.
45. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008 *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 2-25.
46. Crisellone LO, StClair EW. Tumor necrosis factor antagonists for the treatment of rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 204-11.
47. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, İnanç M, Özkara G, Gül GÖA, et al. II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
48. Kennedy T, McCabe C, Struthers C, Sinclair H, Chakravaty K, Bax D, et al. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2005; 44: 553-6.
49. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VG, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7.
50. DeBandt M, Sibilia J, Leloët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 545-51.
51. Şimşek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring after antitumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1255-8.
52. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J Rheumatol* 2007; 34: 239-40.

53. Ledingham J, Deighton C. on behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF-a blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001) *Rheumatology* 2005; 44: 157-63.
54. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-52.
55. Sivrioğlu K. Ankilozan Spondilitte Sınıflama, Etiyopatogenez ve Değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51(Özel Ek B): 44-50.
56. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001; 28(10): 2283-8.
57. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi 2000; Cilt 2: 1577-89.
58. Baeten D. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Elsevier Limited, Philadelphia 2011; 1135-9.
59. Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features and histopathology. *Arthritis Rheum* 1987; 30(2): 201-12.
60. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Aqbaba S. Zur epidemiologische rheumatischer syndrome in der Türkei. *Z Rheumatol* 1977; 36: 294-8.
61. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(4): 268-70.
62. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9): 1135-41.
63. Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potolicchio I, Scarpa R, Bitti P, Sebastiani G, et al. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000; 27(9): 2193-7.
64. McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol* 1999; 26(5): 1110-6.
65. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, Fernandez Sanchez JA, Lopez-Vazquez A, Rodriguez Perez A, López-Larrea C. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001; 28(6): 1288-93.
66. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, Gibson K, Pile KD, Shatford JL, et al. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(3): 460-5.

67. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1823-8.
68. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum* 1983; 26(12): 1460-4.
69. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, Campbell S, Laval S, Daly AK, et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 2000; 9(11): 1563-6.
70. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, et al. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001; 68(4): 918-26.
71. Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, et al. Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2246-54.
72. Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993; 20(11): 1900-4.
73. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(6): 1353-5.
74. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999; 354(9191): 1687-90.
75. Miceli-Richard C, Said-Nahal R, Breban M. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis. *Lancet* 2000; 355(9209): 1097-8.
76. Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003; 30(9): 2054-8.
77. Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, Calin A. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2004; 31(9): 1775-8.
78. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum* 1995; 38(11): 1547-54.
79. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999; 163(12): 6665-70.
80. Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett* 2004; 575(1-3): 1-8.
81. Tsai WC, Chen CJ, Yen JH, Ou TT, Tsai JJ, Liu CS, Liu HW. Free HLA class I heavy chain-carrying monocytes--a potential role in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2002; 29(5): 966-72.

82. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18(10): 1542-51.
83. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(4): 499-505.
84. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNF- α and IFN gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(1): 36-42.
85. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68; 1-44.
86. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, and Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl 3): 8-18.
87. Kabasakal Y. Ankilozan Spondilitte Klinik Bulgular ve Tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(25): 20-9.
88. Kitchlin C. Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(1): 75-90, viii.
89. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2005; 72(6): 496-502.
90. Montenegro, Viviane MD; Monteiro, Renato C. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(4): 265-72.
91. Khan MA, Braun WE, Kushner I. Comparison of clinical features of HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 909-12.
92. Çeliker R. Ankilozan spondilit: Klinik özellikleri. *Romatizma* 2000; 15(1): 15-21.
93. Çoğalgil Ş, Cerrahoğlu L, Şenel K. Ankilozan spondilit erken tanısında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması. *Romatol Tıp Rehab* 1998; 9(1): 10-4.
94. Battafarano DF, West SG, Rak KM, Fortenbery EJ, Chantelois AE. Comparison of bone scan, computed Tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 1993; 23: 161-76.
95. Uzun Ü, Uçan H, Bodur H. Ankilozan spondilitli olgularda osteoporozun kemik mineral dansitometresi ile değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1998; 9(4): 230-3.
96. Kerr HE, Sturrock RD. Clinical aspects, outcome assessment, disease course and extra-articular features of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 235-7.
97. Ryall NH, Hellivell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation* 1998; 10(3): 265-301.

98. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4): 361-8.
99. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 1218-27.
100. Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1218-27.
101. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; in press.
102. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21(9): 1694-8.
103. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2286-91.
104. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath AnkylosingSpondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(9): 878-82.
105. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2281-5.
106. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25(4): 280-4.
107. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2004; Jul 10 (e-pub) DOI: 10.1007/s00296-004-0481
108. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005; 24(1): 41-7.
109. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005; 25(5): 368-72.
110. Bodur H, Sivas F, Yılmaz Ö, Özgöçmen S, Günaydın R, Kaya T, Ataman Ş, et al. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Ankilozan Spondilit Ulusal Tedavi Önerileri. *Turk J Rheumatol* 2011; 26(3): 173-86.

111. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNF α and IFN γ in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(1): 36-42.
112. Maksymowych WP, Kane KP. Bacterial modulation of antigen processing and presentation. *Microbes Infect* 2000; 2(2): 199-211.
113. Keystone EC. Tumor necrosis factor- α blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(2): 427-43.
114. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002; 31; 296(5573): 1634-5.
115. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 10; 336(15):1066-71.
116. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, Kavanaugh A, Fleischmann R, Mease P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: Suppl 3: 2-25.
117. Ertenli İ, Kalyoncu U. Anti-TNF Ajanlar Genel Bakış, Temel Farklılıklar. *Türkiye Klinikleri İmmunoloji-Romatoloji Özel Sayısı* 2009; 2(1): 56-62.
118. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. In: Beyazova M ve Gökçe- Kutsal Y eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi 2000; 1549-76.
119. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tüzün F. Eryavuz M. Akarırnak Ü (eds). *Hareket Sistemi Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1997; 85-98.
120. Firestein GS. Romatoid Artritin Etyoloji ve Patogenezi. Çeviri Seçkin B, Başaran P. *Kelley Romatoloji*. Yedinci baskı. Güneş Kitabevi Ankara 2006; 996-1042.
121. Akkoc N, Akar S. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 560-1.
122. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 212-4.
123. Maddison PJ, Isenberg DA. *Oxford Textbook of Rheumatology*. New York, Oxford University Press 1998; 983-99.
124. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205-13.
125. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds). *Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition 2000; 192-222.
126. Inotai A, Rojkovich B. Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011 Jan 18.

127. Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 757-62.
128. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Schreuder GM, D'Amato J, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 822-30.
129. Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Braunwald E, Fauci A, Isslebacher K, Kasper D, Hauser S, Longo D (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*; 16th ed., McGraw-Hill 2004; 1968-77.
130. Carty S, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 46-9.
131. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of Rheumatoid arthritis. *Arthritis and Allied Conditions*. Ed. Kopman WJ, McCarty DJ. 13th. Ed. Vol.1, Williams-Wilkins Comp 1997; 979-93.
132. Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* 2000; 1928-37.
133. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenezi, Epidemiyoloji Klinik ve Laboratuvar Bulguları. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce Reklam/Yayın/Dağıtım AŞ. İstanbul* 2002; 422-49.
134. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845-51.
135. Kumar V, Cotran RS, Robbins SJ. *Robbins Basic Pathology*. Türkçe 7. Edition 2003; 136-9.
136. Fresko I. Romatoid artrit etiyoloji ve patogenezi. *T Klin İmmünol Romatol* 2006; 2(25): 7-11.
137. Albani S, Carsan DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis and allied conditions. Kopman WJ, McCarty DJ, 13th ed. Williams-Wilkins Co 1997; 152; 979-93.
138. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppert P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993; 13: 45-51.
139. Özsoy MH, Altınel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VA, Romatoid artrit eklemler hastalığı patogenezi *TOTBİD Dergisi* 2006; 5; 3-4: 101-10.
140. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002, 29 Suppl 65: 39-43.
141. Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol* 1999, 26(3): 717-9.
142. Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum* 1997; 40: 5-18.

143. Firestein GS. Romatoid artritinin klinik özellikleri. In: Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, eds. Textbook of Rheumatology. 7th edition (Türkçe 1. Baskı) Ankara Güneş Kitabevi 2006; 1043-79.
144. Ertenli İ. Romatoid Artrit. Romatizmal Hastalıklara Giriş 2000; 97-101.
145. O'Dell JR. Romatoid artrit. Imboden J, Hellmann DB, Stone JH eds. Current romatoloji tanı ve tedavi. Birinci baskı 2006, Ankara Güneş Kitabevi 2006; 145-56.
146. Gümüşdiş G. Romatoid artrit. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G, eds Klinik Romatoloji Güven Kitabevi İzmir 2003; 169-93.
147. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-24.
148. Hamuryudan V. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No: 34, Nisan 2003; 19-29.
149. Zendman AJW. Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(1): 20-5.
150. Baum J, Zwiilich SH, Ziff M. Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger, Philadelphia 1993; 841-60.
151. Hamuryudan V. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No: 34 Nisan 2003; 19-29.
152. Arnett FC. Edworthy SM. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the classification of rheumatoid arthritis Arthritis and Rheumatism 1988; 31(3): 315-24.
153. Aletaha D, Eogi T. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative Arthritis & Rheumatism 2010; 62(9): 2569-81.
154. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.
155. Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, Johnson DA, O'Dell R, Robbins ML. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 328-46.
156. Saag K, Konhne R, Cadwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmermann B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. Am J Med 1994; 96: 115-23.
157. Cecilia P, Chung S, Anthony S. Corticosteroids Updated 2003. Specialist in Care & Research.
158. Sewierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Pharmacol Rep 2006; 58(4): 473-92.
159. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2005; 65(13): 1825-49.

160. Conagan PG, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 167-73.
161. Yurdakul S. Uzun Etkili İlaçlar. Hamuryudan V (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, Ankara 2002; 80-7.
162. Rynes RI. Antimalarial Drugs. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Co 2001; 859-67.
163. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol Port* 2006; 31(3): 215-24.
164. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(25): 52-9.
165. Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL. Cyclosporin A in severe treatment refractory rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1988; 109: 863-9.
166. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 2-25.
167. Cohen S, Hurd E, Cush J. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
168. Bresnihan B, Alvaro-Garcia JM, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1999; 41: 2196-204.
169. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 762-84.
170. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherer Y, Kremer J. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1114-23.
171. Tuncer S. Psoriatic Arthritis *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005; 1: 32-8.
172. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 151-8.
173. Michet CJ. Psoriatic Arthritis. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1993; 974-84.
174. Gül U, Gönül M, Kiliç A, et al. Treatment of psoriatic arthritis with etanercept, methotrexate, and cyclosporin A. *Clin Ther* 2006; 28: 251-4.
175. Partsch G, Steiner G, Leeb BF. Highly increased levels of tumor necrosis factor-and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-23.
176. Mease PJ, Goffe BS, Metz J. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.

177. Sezer I, Kocabas H, Melikoglu MA. "Positive- ness of Purified Protein Derivatives in Rheumatoid Arthritis Patients Who Are Not Receiving Immunosuppressive Therapy," *Clinical Rheumatology* 2009; 28(1): 53-7.
178. Dilli I. Romatoloji kliniğinde biyolojik ajan kullanan hastaların klinik ve demografik verilerinin incelenmesi. Gaziantep Üni Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi 2011.
179. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Valverde VR. Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-7.
180. Manadan AM, Bloek JA, Sequeiera W. Mycobacteria tuberculosis peritonitis associated with etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 526.
181. Mohan AK, Coté TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following in use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004; 1; 39(3): 295-9. Epub 2004 Jul 16.
182. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 221-47.
183. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 819-36.
184. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med* 2006; 119: 639-46.
185. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti TNF therapy: Experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1083-6.
186. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 65-9.
187. Askling J, Forde CM, Brandt L. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1986-92.
188. Gümürlü F, Özkara Ş, Özkan S, ve ark. Türkiye'de Verem Savaşı 2007 Raporu. Verem Savaş Daire Başkanlığı Ankara 2007.
189. Doğan C, Kırıl N, Cömert S, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi B. Anti TNF-Alfa kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı. *Türk Toraks Derg* 2012; 13: 93-8.
190. Vukmanovic-Stejić M, Reed JR, Lacy KE. Mantoux test as a model for a secondary immune response in humans. *Immunol Lett* 2006; 107: 93-101.
191. WHO. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. Communicable Diseases, World Health Organization, Geneva: 2002. WHO/CDS/TB/2002.295

192. Hvebner RE, Schein MF, Bass JBJ. The Tuberculin Skin Test. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968-75.
193. Whalen CC. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *JAMA* 2005; 293: 2785-7.
194. Köker IH, Pamuk ON, Karlikaya C, Tunçbilek N, Cakir N. A low prevalence of purified protein derivative test positivity in Turkish patients with rheumatoid arthritis. Association with clinical features and HRCT findings. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 54–9.
195. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1360-1.
196. Joven BE, Almodóvar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor a treatment modify the tuberculin ppd response? *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 699.
197. Karkucak M, Capkın E, Ozsu S, Nuhuğlu I, Erol M, Yılmaz G, Gokmen F. An evaluation of the tuberculin skin test for anti TNF alpha prophylaxis in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111 (9) 498-501.
198. Cagatay T, Kilicaslan Z, Cagatay P. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1147-51.
199. Darbaş M. Anti TNF- α tedavi alan ankilozan spondilit ve romatoid artritli hastalarda serum TNF- α , IFN- γ ve PPD düzeyleri arasındaki ilişki. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi 2012.