



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTİ-TNF α TEDAVİSİNİN ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD
ARTRİT HASTALARINDA ÜRİNER ENFEKSİYON GELİŞİMİNE OLAN
ETKİSİ**

DR. MEHMET ALİ UÇAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MEHMET SAYARLIOĞLU

KAHRAMANMARAŞ– 2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELELER.....	VIII
ABSTRACT and KEY WORDS.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TNF α	2
2.1.1. RA'da TNF α 'nın rolü.....	5
2.1.2. AS'de TNF α 'nın rolü.....	6
2.2. Romatoid artrit.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Risk faktörleri.....	8
2.2.3. Etyopatogenez.....	9
2.2.4. Klinik bulgular.....	11
2.2.5. Tanı.....	12
2.2.6. Görüntüleme.....	14
2.2.7. Hastalığın seyri.....	14
2.2.8. Hastalık aktivitesinin ölçülmesi.....	15
2.2.9. Prognoz.....	16
2.2.10. Eklem dışı bulgular ve sistemik tutulum.....	16
2.2.11. Tedavi.....	18
2.2.12. Biyolojik tedaviler.....	20
2.2.13. Biyolojik tedavilerin yan etkileri.....	21
2.2.14. RA tedavisinde kısa etkili ilaçlar (NSAİ ilaçlar ve kortikosteroidler).....	22
2.3. Ankilozan spondilit.....	23
2.3.1. Etyopatogenez.....	23
2.3.2. Patoloji.....	25
2.3.3. Epidemiyoloji.....	25
2.3.4. Klinik özellikler.....	26
2.3.5. Laboratuvar.....	28

2.3.6. Görüntüleme.....	29
2.3.7. Tanı.....	30
2.3.8. Aksiyel spondiloartrit'in erken tanısı.....	32
2.3.9. Ayırıcı tanı.....	32
2.3.10. Tedavi ve prognoz.....	33
2.4. Üriner sistem enfeksiyonları.....	36
2.4.1. Terminoloji.....	36
2.4.2. Epidemiyoloji ve fizyopatoloji.....	37
2.4.3. Klinik belirtiler.....	38
2.4.4. Tanı.....	39
2.5. RA ve AS hastalarında enfeksiyon.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Hasta seçimi.....	45
3.2. Laboratuvar ölçümleri.....	46
3.3. Klinik ölçümler.....	46
3.4. Dışlama kriterleri.....	47
3.5. Tanımlar.....	47
3.6. İstatiksel analiz.....	48
4. BULGULAR.....	48
4.1. Demografik bulgular.....	49
4.1.1. Romatoid artrit.....	49
4.1.2. Ankilozan spondilit.....	49
4.1.3. Ankilozan spondilitli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu.....	50
4.2. Laboratuvar sonuçları.....	50
4.2.1. Romatoid artrit.....	50
4.2.2. Ankilozan spondilit.....	51
4.2.3. Ankilozan spondilitli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu.....	54
4.3. Klinik aktivite skorları.....	57
4.3.1. Romatoid artrit.....	57
4.3.2. Ankilozan spondilit.....	58
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR.....	54
ÖZGEÇMİŞ.....	7

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı başta tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na ve eğitimim boyunca bana emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Bülent Kantarçeken'e, Doç. Dr. Ekrem Doğan'a, Doç. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya, Doç. Dr. Mesut Özkaya'ya, Yard. Doç. Dr. Kamile gül'e ayrıca asistanlık süremi birlikte geçirdiğim tüm arkadaşlarıma, samimiyetlerini yürekten hissettiğim benimle birlikte sevinip üzölen dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında verdiği yardım ve desteklerinden dolayı sevgili eşime, yardım ve katkılarından dolayı Dr. Yusuf Yıldırım'a, hayatım boyunca yanımda olan bugünlere gelmemde en büyük yere sahip aileme sonsuz teşekkürler...

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1987 Romatoid artrit tanı kriterleri.
- Tablo 2:** Sakroiliit derecelendirilmesi.
- Tablo 3:** Modifiye New York kriterleri.
- Tablo 4:** RA ve AS hastalarının demografik verileri.
- Tablo 5:** AS hastalarının ve kontrol grubunun demografik verileri.
- Tablo 6:** RA hastalarının HAQ20 ve DAS28 skorları.
- Tablo-7:** AS hastalarının BASDAI ve BASFI skorları
- Tablo-8:** RA ve AS hastalarının sedimantasyon ve CRP değerleri.
- Tablo 9:** RA ve AS hastalarının pozitif idrar kültürleri ve lökosit sayıları.
- Tablo 10:** RA ve AS hastalarının 4 ayrı ziyaretteki idrar kültürleri.
- Tablo 11:** AS hastaları ve kontrol grubunun pozitif idrar kültürleri ve lökosit sayıları.
- Tablo 12:** AS hastalarının ve kontrol grubunun 4 ayrı ziyaretteki idrar kültürleri.
- Tablo-13:** DMARD tedavisi alan RA ve AS hastaları ile anti-TNF tedavisi alan RA ve AS hastalarının pozitif idrar kültürleri ve lökosit sayıları.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : RA'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki DAS28 skorları.

Şekil 2 : RA'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki HAQ20 skorları.

Şekil 3: AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki BASDAI skorları.

Şekil 4 : AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki BASFI skorları.

Şekil 5 : RA ve AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki sedimentasyon değerleri.

Şekil 6: RA ve AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki CRP değerleri.

Şekil 7 : RA'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki lökosit sayıları.

Şekil 8 : RA'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki pozitif idrar kültürleri.

Şekil 9 : AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki lökosit sayıları.

Şekil 10 : AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki pozitif idrar kültürleri.

Şekil 11 : AS olup anti-TNF kullanan hastalar ve kontrol grubunun 4 ayrı ziyaretteki lökosit sayıları.

Şekil 12 : AS olup DMARD kullanan hastalar ve kontrol grubunun 4 ayrı ziyaretteki lökosit sayıları.

KISALTMALAR

- RA:** Romatoid artrit
AS: Ankilozan spondilit
TNF α : Tümör Nekroz Faktör alfa
IL: Interlökin
TB: Tüberküloz
DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
NK: Natural Killer (NK)
ICAM: İntrasellüler adesyon molekülü
VCAM: Vasküler hücre adesyon molekülü
ELAM: Endotelyal lökosit adesyon molekülü
MHC: Major histocompatibility kompleksi
IFN: İnterferon
HLA: İnsan lökosit antijeni
GM-CSF: Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör
CRP: C-reaktif protein
BT: Bilgisayarlı tomografi
SE: Shared epitope (paylaşılmış epitop)
CTLA: Sitotoksik T-lenfosit antijeni
SLC22A4: Solute carrier family 22 member 4
RF: Romatoid faktör
SLE: Sistemik lupus eritematozus
CCP: Antisiklik sitrüline peptid
EBV: Ebstein-Barr Virüsü
PMNL: Polmiorfonükleer lökosit
TLR: Toll-benzeri reseptörle
APC: Antijen prezente edici hücre
Th: Yardımcı T hücresi
CD: Cluster of differentiation
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
RANK: Reseptör Aktivatör NF κ B Ligandı
PIF: Proksimal interfalangeal
MKF: Metakarpofalangeal
MTF: Metatarsofalangeal

DIF: Distal interfalangeal
ACR: Amerikan Romatoloji Birliği
MR: Manyetik rezonans
US: Ultrasonografi
HAQ: Hastalık değerlendirme anketi
LDH: Laktat dehidrojenaz
FS: Felty sendromu
NSAİİ: Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
MTX: Metotreksat
COX: Siklooksijenaz
AICAR: 5-aminoimidazol 4-karboksamid ribonükleotid transformilaz
SLZ: Salazopyrine
HQ: Hidroksiklorokin sülfat
5-ASA: 5-aminosalisilik asit
MMP: Matriks Metaloproteinaz
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
KS: Kortikosteroid
SPA: Spondiloartropatiler
ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı
BASDAI: Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi
BASFI: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks
DFI: Dougados fonksiyonel indeksi
ÜSE: Üriner sistem Enfeksiyonları
USA: Amerika Birleşik Devletleri
TİT: Tam idrar tetkiki
DM: Diabetes mellitus
PID: Pelvik inflamatuvar hastalık
KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda Anti-TNF İlaç Kullanımının Üriner Enfeksiyon Gelişimi Üzerine Etkisi.

Amaç: Romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilitli (AS) hastalarda anti-TNF ilaç kullanımının üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) gelişimi üzerine etkilerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla yeni anti-TNF ilaç başlanan 29 RA ve 20 AS hastası ile hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) kullanan 29 RA, 20 AS hastası ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm çalışma grubu başlangıçta ÜSE'na yatkınlık oluşturacak hastalıklar (diabetes mellitus ve kronik karaciğer hastalığı gibi diğer sistemik hastalıklar, taş, büyümüş prostat, üriner sistem anomalisi v.b) açısından değerlendirildi. Tüm hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ÜSE gelişip gelişmediği başlangıçta ve sonra 2 ay ara ile yapılan 4 ayrı vizitte değerlendirildi. Tüm çalışma grubu her vizitte klinik, laboratuvar, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel indeksler açısından değerlendirildi. ÜSE gelişimi açısından Anti-TNF başlanan RA ve AS hastaları DMARD kullanan RA ve AS hastaları ile, ayrıca AS hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı.

Bulgular: RA ve AS hastaları demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde anti-TNF ve DMARD grubu arasında bir fark yoktu. Anti-TNF ve DMARD kullanan RA hastalarında 4 ayrı vizitteki idrar lökosit sayısında ve idrar kültüründe anlamlı bir farklılık yoktu. HAQ20 skoru 1. Vizitte anti-TNF grubunda, 2.,3. Ve 4. vizitte ise DMARD grubunda daha yüksekti. DAS28 skoru ise ilk vizitte anti-TNF grubunda, 4. Vizitte ise DMARD grubunda daha yüksekti. AS'li hastalarda sadece 4. vizitte anti-TNF alan hastalarda DMARD grubuna göre idrarda lökosit sayısı daha yüksekti. 3. ve 4. vizitlerde yapılan idrar kültürlerinde anti-TNF grubunda daha fazla üreme saptandı. BASDAI skoru 1. vizitte anti-TNF lehine daha yüksek iken, 3. vizitte DMARD grubunda daha yüksekti. Anti-TNF ve DMARD tedavisi alan RA ve AS hastaları kendi aralarında değerlendirildiğinde ÜSE gelişimi açısından fark saptanmadı. DMARD tedavisi alan AS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmada ÜSE gelişimi açısından fark saptanmazken, anti-TNF alan AS hastalarında 3. Ve 4. Vizitlerde ÜSE gelişimi anti-TNF grubunda daha fazlaydı.

Tartışma ve Sonuçlar: RA ve AS hastalarında ÜSE gelişimini kullanılan ilaçların yanı sıra, hastanın fonksiyonel kapasitesi ve hastalık aktivitesi gibi faktörler de etkilemektedir. Diğer risk faktörleri elimine edildikten sonra anti-TNF alan hastalarda ÜSE gelişiminin artmadığını gösteren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda, anti-TNF ve DMARD tedavisi alan RA hastalarında ÜSE gelişimi açısından bir fark saptanmadı. AS hastalarında başlangıçta anti-TNF ve DMARD grubu arasında fark yokken, anti-TNF kullanmaya başladıktan 2 ay sonra DMARD grubuna göre ÜSE gelişiminde artma saptandı. Anti-TNF alan RA ve AS hastaları ile DMARD kullanan RA ve AS hastaları arasında ÜSE gelişimi açısından fark saptanmadı. Anti-TNF kullanan AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre ÜSE gelişimi daha fazlaydı.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Ankilozan spondilit, Anti-TNF, Üriner sistem enfeksiyonu.

ABSTRACT and KEY WORDS

Effects of anti-TNF drugs on urinary tract infections among Rheumatoid arthritis and Ankylosing spondylitis patients

Aim: Our aim is to investigate the effects of anti-TNF drugs on urinary tract infections among Rheumatoid arthritis and *Ankylosing spondylitis* patients

Material and method: Twenty-nine Rheumatoid arthritis and 20 ankylosing spondylitis patients that were recently prescribed anti-TNF drugs and 30 healthy controls were enrolled to study. All Patients were evaluated about the diseases that are more likely to develop urinary tract infection (Diabetes Mellitus, Chronic Liver failure, Nephrolithiasis, Enlarged Prostate urinary tract anomalies). All patients and controls were assessed about whether they developed urinary tract infection initially and then 2 months intervals for total four visits. All study groups were reevaluated at each visit with symptoms, laboratory, disease activity and functional indices. Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients that prescribed anti-TNF drugs were compared with DMARD prescribed RA and AS patients for urinary tract infections and ankylosing spondylitis patients were compared with controls as well.

Results: There were no differences between DMARD and anti-TNF groups among RA and AS patients about demographic features. There were no significant differences for urinary leukocyte count and culture among DMARD and anti-TNF prescribed RA patients at each visit. HAQ20 score was high among anti-TNF group at 1st visit, but at 2nd, 3rd and 4th visit HAQ20 score was high among DMARD group. DAS28 score was high among anti-TNF group at 1st visit, but at 4th visit HAQ20 score was high among DMARD group. For AS patients urinary leukocyte counts were high among anti-TNF group compared with DMARD group only at 4th visit, but at 3rd and 4th visits more positive culture results were detected among anti-TNF group. BASDAI score was high among anti-TNF group at 1st visit, but at 3rd visit BASDAI score was high among DMARD group. No statistical significant difference was detected between RA and AS patients that prescribed DMARD and anti-TNF drugs for urinary tract infection. There were no differences between DMARD prescribed AS patients and healthy controls for urinary tract infection but at 3rd and 4th visit development of urinary tract infections were high among anti-TNF prescribed AS patients.

Discussion: Not only the drugs but also the factors such as patient's functional capacity and disease activity affect urinary tract infection development among RA and AS patients. Some studies revealed that anti-TNF drugs do not increase urinary tract infections after eliminating other risk factors. In our study we did not detect any differences between anti-TNF and DMARD prescribed RA patients for urinary tract infections. Among AS patients there was no difference between anti-TNF and DMARD groups initially, but after 2 months of anti-TNF usage an increase was detected compared with DMARD group for urinary tract infection. No differences were detected between anti-TNF prescribed AS, RA patients and DMARD prescribed AS,RA patients for urinary tract infection. Urinary tract infections were higher among anti-TNF prescribed AS patients compared with healthy controls.

Key words: Rheumatoid arthritis, ankylosing spondilitis, anti-TNF, urinary tract infection.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS), etyolojilerinde birçok faktörün rol oynadığı inflamatuvar poliartritle seyreden, tedavilerinde immünsüpresif ajanların kullanıldığı inflamatuvar romatizmal hastalıklardır (1,2).

Romatoid artrit hafif simetrik sinovitten agresif, tedaviye rezistan ve hastayı ciddi şekilde sakat bırakan forma kadar oldukça heterojen formları olan inflamatuvar bir poliartrittir. Hastalığın en önemli özelliği, el ve ayak küçük eklemlerinde görülen simetrik sinovyal proliferasyon ve duyarlılıktır. Hastalığın klinik bulgularına halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, genel kas güçsüzlüğü, kilo kaybı ve depresyon gibi spesifik olmayan yapısal bulgularda eşlik edebilir (1).

AS ise ön planda aksiyel iskeleti tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavisiz bırakıldığında ciddi fonksiyonel kayıplara ve sonuçta iş gücü kaybına yol açması nedeniyle önemlidir. AS’de sakroiliyak eklemden alınan biyopsi materyalinde T lenfositler ile monositlerin bu bölgede arttığıda gösterilmiştir, ayrıca Tümör Nekroz Faktör alfa’nın (TNF α) lokal yapımının arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada serum TNF α ve Interlökin-6 (IL-6) düzeyleri de sağlıklı bireylere göre artmış olarak bulunmuştur (2).

Romatoid eklemden TNF α ’nın yüksek konsantrasyonlar da bulunması, in vitro deneylerde sinovyal sitokin ağında TNF α ’nın diğer inflamatuvar sitokinleri indüklemesi ve deneysel modellerde TNF inhibisyonu ile artrit supresyonu RA tedavisinde TNF α ’nın hedef alınmasının temelini oluşturmaktadır (3)

TNF α aktive makrofaj ve fibroblastlardan salınır, RA’daki inflamatuvar kaskatta santral bir sitokindir. Halen kullanımda olan anti-TNF α ilaçlar, infliksimab [bir kimerik (insan-murine) IgG1 anti TNF α antikoru], etanercept (solubl rekombinant p75 TNF reseptör füzyon proteinidir) ve adalimumabdır (rekombinant humanize monoklonal anti-TNF α antikoru) (3).

TNF α bloke edici ilaçlar karakteristik olarak latent tüberküloz (TB) reaktivasyonu veya TB’e yakınlığı arttırmırlar. Bu risk hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD)’ın kullanımı ile artan riskten daha fazladır (4).

Anti-TNF α ilaç kullanımı sonrası makrofaj/granülomatöz bağımlı fırsatçı enfeksiyonlar (listeriosis, koksidiomikozis, histoplazmozis, latent histoplazmozis reaktivasyonu) görülse de insidansı oldukça düşüktür. Çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar TNF α blokörü alan hastalarda gözlenmiştir. Enfeksiyon hızı DMARD kullananlarda 0.01-0.06/hasta yılı iken anti-TNF alanlarda 0.07-0.09/hasta yılı olarak saptanmıştır. Yüksek dozlarda ciddi enfeksiyonların riski artmaktadır. Ciddi enfeksiyonlara cilt, yumuşak doku ve eklemlerde daha sık rastlanmıştır (TNF α bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada çok önemli bir sitokindir). Kortikosteroidlerin enfeksiyon riskini arttıran olası katkısı her zaman akılda tutulmalıdır (4).

Anti-TNF ilaçlar ile veya anti-TNF α ilaç tedavisi alan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin iki kat artığı gösterilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada anti-TNF tedavisi alan RA hastalarında diğer risk faktörleri elimine edildikten sonra insidans hızı 1.7 oranında saptanmıştır (5).

Biyolojik tedavi alan hastalardaki enfeksiyonlar ile ilgili yapılmış olan kontrollü çalışmalarda genel olarak en çok görülen enfeksiyonlar, pnömoniye de içeren solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (6).

Şu anki sonuçlar Anti-TNF tedavisi alan hastalarda enfeksiyon riskinin özellikle granülomatoz enfeksiyonlar için daha yüksek olduğunu ileri sürmektedir. Anti-TNF tedavisi alan hastalar daha aktif seyirli hastalardır. Enfeksiyona yatkınlıkları daha fazladır. Enfeksiyonlarda tipik patojenlerin yanısıra atipik patojenler de etkilidir. Bu nedenle TNF α 'nın inhibisyonu ciddi boyutlarda olan ve olmayan enfeksiyon riskini artırır (4,5,6).

Bu çalışmadaki amacımız anti-TNF tedavisi alan hastalarda, diğer modifiye edici antiromatizal ajan kullanan hastalara göre üriner enfeksiyon sıklığında artış olup olmadığını, üriner enfeksiyon etkenlerinde değişiklik olup olmadığını, üriner sistem enfeksiyonuna neden olan temel risk faktörlerinin elimine edilmesi halinde bu iki durumun nasıl değişeceği, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel indeksin üriner sistem enfeksiyonu gelişimine olan etkisini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TNF α

TNF α , 20-50 kDa ağırlığında polipeptid yapıda bir hormon olup tümör hücrelerinde hemorajik nekroz yaptığı için kendisine bu ad verilmiştir. İnsanda α ve β olmak üzere iki tipi vardır (7).

TNF α , çoğunlukla aktive makrofajlar, antijenle stimüle edilmiş T hücreleri, aktive Natural Killer (NK) ve mast hücrelerinden, daha az olarak da diğer hücrelerden salınır. TNF β , primer olarak aktif T lenfositleri tarafından salınır ve lenfotoksin olarak bilinir. TNF- α ve TNF- β hücrede aynı reseptöre bağlanırlar. İki tip TNF reseptörü vardır. Bu reseptörler farklı şekilde etki gösterirler. Tip 1 reseptör sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu artırır. Tip 2 reseptör T hücre proliferasyonuna neden olur (7).

TNF α , hem normal hem de patolojik hücrelerin biyolojik etkilerinin oluşmasını sağlayan bir sitokindir. Monosit ve makrofajlar tarafından üretilir. TNF α inflamatuvar süreç boyunca anahtar bir role sahiptir. Bu sitokin, angiogenesisin oluşmasını, adhezyon moleküllerinin artışı ve lökositlerin transendotelial göçünü sağlar. TNF α 'nın diğer etkileri, lenfosit aktivasyonu, fibroblast proliferasyonu, prostoglandinler, metalloproteinazlar, kemokinler ve diğer sitokinlerin oluşmasını sağlamaktır (8).

TNF α 'nın biyolojik etkilerinden bazıları şöyle sıralanabilir (7,8):

- TNF α , damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin [İntrasellüler adezyon molekülü (ICAM)-1, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1, endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM)-1] ortaya çıkmasına yol açar. Bu moleküller endotelin önce nötrofiller, sonra da mononükleer lökositler için yapışkan olmasını sağlayarak lökositlerin inflamasyon yüzeyine toplanmasına yol açar.
- TNF α , başlıca nötrofiller daha az oranda eozinofiller ve mononükleer fagositler olmak üzere lökositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder.
- TNF α , IL-1, IL-6, kemokinler, TNF α 'nın kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır.

- Sınıf 1 major histocompatibility complex (MHC) molekül ekspresyonunu arttırarak sitotoksik lenfositlerin virüsle enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırmasını güçlendirir.

TNF α 'nın sistemik etkileri ise şöyledir (7,8).

- TNF α endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşur. Bu etkiyi IL-1 ile uyarır. Ateşin TNF α ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından arttırılan prostaglandin E2 senteziyle olur.
- TNF α , mononükleer fagositler ve vasküler endotelden IL-1 ve IL-6 salınımı, hepatositlerin ise serum amiloid A, C-reaktif protein (CRP), C3 ve α 2 makroglobulin gibi akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır.
- Damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.
- T hücre aktivasyonu ve B hücre proliferasyonunu indükler (İmmünglobulin yapımı).
- TNF α osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu, kondrositlerin kırıkta döngüsünü, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır.

TNF α 'nın normal sağlıklı bireylerde toksik etkileri görülmez fakat enfeksiyonlar, mikrobiyal toksinler, inflamatuvar ajanlar, aktive edilmiş lenfositler, kompleman ve pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen cevapta IL-1 ve TNF α dramatik olarak yükselir (7,8). TNF α 'nın temel kaynağı monosit ve makrofajlardır fakat lenfositler, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, kuppfer hücreleri, NK hücreleri, B hücreleri, T hücreleri, astrositler, keratinositler, kolon, beyin ve meme tümör hücreleri tarafından da üretilebilir (8). Sinoviyal sıvı ve dokuda, aktive makrofajlar tarafından romatoid sinoviyumda çok miktarda TNF α üretilir (8).

Romatolojide IL-1 ve TNF α 'nın rolü ile ilgili bilgilerin büyük bir kısmı son 15 yılda elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda ortaya konan gerçekler şunlardır (9);

1. IL-1'in kollojenaz ve PGE2 üretiminde TNF α 'dan daha güçlü olduğu...
2. TNF α 'nın inflamatuvar hücre göçü ve kemokinlerin üretiminde IL-1'den daha güçlü bir şekilde endotel hücrelerini uyardığı....

3. IL-1 başlıca hücre içinde TNF α gibi uyarıların yokluğunda hücre ölümüne yol açabildiği...
4. IL-1'in TNF α 'dan daha büyük oranda proteoglikan sentezini ve onarım sürecini engellediği...
5. TNF α 'nın sistemik etkilerinin, lokal etkilerinden daha önemli düzeyde olduğu, IL-1'in ise özellikle lokal düzeyde hücreler arasındaki iletişim ve etkileşime aracılık ettiği gösterilmiştir.
6. TNF α ve IL-1'in şimdiye kadar tanımlanan bütün biyolojik etkilerde güçlü sinerjistik etki gösterilmiştir.

TNF α 'nın toksisitesi, şok, doku hasarı yada katabolik hastalığa yol açabilir. Bu AIDS, kaşeksi, kanser, menenjit, multipl skleroz, RA, AS ve tüberküloz gibi hastalıklarla da ilişkilidir (10).

2.1.1. ROMATOİD ARTRİTTE TNF α 'NIN ROLÜ

TNF α birçok hücre üzerinde (fibroblastlar, endotel hücreleri, T hücreleri, mast hücreleri, osteoklastlar ve nötrofiller) sahip olduğu etki ile RA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (7).

RA'de TNF α 'nın anormal yapıda sürekli olarak endojen üretimi vardır. IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler ve prostaglandinler, gen salınım ve sentezinde downregülasyon yaparlar. Ancak RA'de prostaglandin seviyeleri ve IL-10 sinovyum içinde artmış olmasına rağmen, TNF α üretimi engellenmiş değildir. IL-12 ve IL-18 tarafından uyarılan pozitif feedback ile TNF α salınımı başlatılır. IL-12 ve IL-18'in her ikisi de interferon gama (IFN γ) salınımını uyarır, bu artış T hücre yanıtını güçlendirerek, CD4+ T hücre aktivasyonuna ve makrofajlardan TNF α salınımının artışına yol açar (7,10).

RA'de sinoviyal dokuda aşırı TNF α üretimi sonucunda, endotel hücreler, sinovyal fibroblastlar, kondrosit ve osteositler, makrofaj gibi hücrelerin etkisiyle, hücresel proliferasyon, vasküler geçirgenlik artışı, metalloproteinaz üretimi, insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II ve adezyon molekülü ile birlikte diğer sitokinlerin salınımı ile sonuçlanır (7).

RA'de TNF α 'nın başlıca kaynağı sinovyal makrofajlardır. IL-1 ile birlikte TNF α 'nın stimülasyonu, fibroblast proliferasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, IL-1 ve GM-CSF gibi), adezyon moleküllerinin ve yıkıcı enzimlerin (kollajenaz

gibi) salınımını uyarır. Granülosit-makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF)'ün TNF α üzerinde pozitif feedback etkisine sahiptir. HLA-DR ekspresyonu ile aktive T-lenfositlere antijen hücrelerinin sunumunu artırır (7.11).

RA hastalarının sinoviyal dokusunda mast hücreleri yüksek miktarda bulunur ve hastalığın patogeneğinde rol oynayabilir (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir ki, TNF α 'nın uyardığı mast hücreleri RA'in tipik lenf nodu hiperplazisini indükleyip adaptif immün cevabı regüle edebilir (13).

RA'in kemik patolojisi, osteopeni yada osteoporoz, subkondral kemikte ve eklem kenarlarında erozyonlar ile karakterizedir. TNF α , osteoklastların farklılaşmasını uyararak bu olayın patolojisinde önemli bir rol oynar. Oksijen radikallerinin uyarılmış olduğu TNF α aracılığıyla gelişen östrojen eksikliği, RA ile ilişkili osteoporozu aracılık etmektedir (7).

RA'deki sinoviyal sıvı ve sinoviyal doku, osteoartritdeki sinoviyal sıvı ve doku ile karşılaştırıldığında, RA'da TNF α -mRNA ve protein salınımının arttığı gözlenmiştir bu da RA patogeneğinde TNF α 'nın önemli bir rol oynadığı hipotezini destekler. TNF α reseptörlerinin kırık-dak-pannus kavşağında lokalize olup en sık erozyonların da bu bölgelerde ortaya çıkması, RA patogeneğinde TNF α 'nın önemini ortaya koyan diğer kanıtlardan biridir. TNF α engelleme amaçlı tedavilerde gösterilen, inflamatuvar moleküllerin azalması [C reaktif protein (CRP) ve IL-6 gibi], dolaşımda çok miktarda bulunan regülatuar T hücrelerinde azalma, radyografik ve ultrasonografik olarak gösterilen kemik erozyonlarındaki ilerlemenin inhibisyonu ile klinik bulgular ve hastalık aktivitesindeki azalma, RA'de TNF α 'nın merkezi rolünü destekler (7,14,15).

TNF α , RA hastalarında sitokin üretim ve kontrolünde, IL-1 ve diğer proinflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8 de dahil olmak üzere birincil rol oynamaktadır.

RA patogeneğinde TNF α 'nın rolü üç önemli gözlem tarafından kanıtlanmıştır (11).

1. RA hastalarının plazma, sinoviyal sıvı ve dokuda TNF α konsantrasyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir.
2. İnsan TNF geni üzerine eklenmiş transgenik farelerde, RA benzeri bir poliartrit gelişebilir. İnsan kaynaklı TNF monoklonal antikolar, farelerde eklem lezyonları ve artrit sıklığını azaltmıştır.

3. RA hastalarında klinik yararın gösterildiği, şimerik ve insan kaynaklı monoklonal anti-TNF antikorlar veya çözünebilir TNF reseptörleri ile tedavi edilen çalışmalardır.

2.1.2. AS'DE TNF α 'NİN ROLÜ

Romatoid sinovit ve diğer artrit türlerinde, kronik inflamatuvar sürecin santral patofizyolojisinde, makrofaj ve benzeri proinflamatuvar sitokinlerden elde edilen IL-1 ve TNF α önemli bir role sahiptir (7).

Aktif ve inaktif spondiloartropatili hastaların sağlıklı kontrollere göre hasta serumlarında proinflamatuvar sitokin profili incelendiği bir çalışmada TNF α düzeylerinin hem aktif hemde inaktif spondiloartropatili hastalarda, sağlıklı kontrol grubunda göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aktif hastalığı olanlarda serum TNF α ve IL-8 düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (16).

AS'li hastalarda sağlıklı kontrol ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda TNF α seviyesi yüksek bulunmuştur. AS hastaları arasında ise hastalığı şiddetli olanlarda IL-6 seviyesi dolaşımda daha yüksek olarak saptanmıştır (17).

AS hastaları ile yapılan başka bir çalışmada, beş AS hastasının bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan sakroiliak eklem biyopsisinde TNF α seviyesi yüksek olarak saptanmıştır (18). Anti-TNF tedavisinin bu hastalardaki belirgin etkinliğinden dolayı, TNF α 'nın AS patogenezindeki rolü çok açık bir şekilde ortaya konmuştur (16,17).

10 yılı aşkın bir süreden beri yapılan birçok gözlemsel çalışmada, AS'in patogenezinde TNF α 'nin güçlü etkisi olduğunu gösterilmiştir. Diğer bir önemli gelişme ise TNF α 'nın serum düzeyindeki yüksekliğinin keşfedilmesidir. Son yapılan çalışmalarda sakroiliak eklemden de TNF α -mRNA miktarının yüksek düzeyde olduğu da gösterilmiştir (19).

Spondiloartropatilerde gelişen erozyon ve inflamasyonunun asıl patolojisinde TNF α merkezi bir rol oynar. Bu sitokin birçok anahtar hücre tarafından oluşturulur bunlar, makrofajlar, monositler, mast hücreleri, osteoklastlar, dendritik hücreler ve eklemden T hücreleridir. TNF α endotelial hücreler boyunca yerleşmiş reseptörleri stimüle ederek, adhezyon moleküllerini, reseptörleri aracılığıyla aktive eden T hücrelerini ve diğer proinflamatuvar sitokinleri oluşturularak, inflamasyon bölgesine göç etmelerini sağlar. Diğer hücreler tarafından aktive edilen, fibroblastlar, metalloproteinazlar, osteoklastların farklılaşmasıyla kemik ve kıkırdak harabiyeti oluşur (17,20). Eklemden

oluşan erozyonun sonunda, kıkırdak dokusunda oluşan değişiklik ve kemikleşme ankiloz ile sonuçlanır (21).

2.2. ROMATOİD ARTRİT

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada (RA) prevalansı %0.5-1 arasındadır (22). Kuzey Amerika ve Avrupa'da prevalans, gelişmekte olan ülkelerden belirgin şekilde yüksektir (23). Türkiye'de yapılan prevalans çalışmasında RA prevalansı tüm populasyonda 0.49, kadınlarda %0.77 ve erkeklerde %0.15 olarak bulunmuştur (24). RA'da kadın/erkek oranı 2/1'dir (23). Erkeklerde yaşla birlikte insidans artarken kadınlarda doğurganlık çağında görülmeye başlar, 45 yaşına kadar yaşla birlikte insidans artar, 75 yaşına kadar plato çizip ardından azalır (22).

2.2.2 RİSK FAKTÖRLERİ

RA gelişiminde ve progresyonunda rol oynayan birçok risk faktörü bulunmaktadır. Genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar, hormonlar, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar, sigara ve eğitim düzeyi bunlardan bazılarıdır. RA'ya yatkınlığın %50-60'ından genetik faktörlerin geri kalanının çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir (25).

Genetik faktörler: Romatoid artritli hastaların kardeşlerinde RA gelişme riski, normal popülasyona göre 2-4 kat daha yüksektir (26). RA'da saptanan majör doku uygunluk (MHC) sınıf 2 antijenleri ve insan lökosit antijeni (HLA) DR allellerindeki çeşitli genetik polimorfizmler, genetik risk artışının en güçlü kanıtlarını oluşturmaktadır (27). Genetik yatkınlığın %30-50'si HLA'daki genetik varyasyonlar ile açıklanabilir. Bunlardan en önemlisi HLA-DRB1 tarafından kodlanan ortak epitoptur [shared epitope (SE)]'tur. Non-HLA ile ilişkilendirilen diğer değişiklikler ise interlökin (IL) 1 gen kümesi, tümör nekroz faktör (TNF) reseptör 1 ve 2, CTLA-4 (Sitotoksik T-Lenfosit Antijen 4), Fc γ -reseptör II/III lokusu ve Fc γ -reseptör benzeri genler, SLC22A4 (Solute carrier family 22 member 4) ve SLC22A5'te bulunmuştur (7). Genetik faktörler (HLA allelleri), daha çok romatoid faktör (RF) seropozitifliği, erozyon ve nodüller ile ilişkili bulunmuştur (26).

Reproduktif ve endokrin faktörler: Kadınlarda özellikle menopoz öncesi RA insidansının erkeklere göre artmış olmasında doğurganlık ve hormonal faktörlerin rol

oynadığını düşünölmektedir. Nulliparitenin RA için bir risk faktörü olduğu önceleri düşünölse de bu ilişki doğrulanamamıştır (26). Evlenmemiş kadınlarla evlenenler arasında RA riski açısından fark bulunmamıştır. Gebelik, genel olarak RA'dan koruyucu bir faktör olmasa da RA'nın başlangıç zamanını etkilemektedir (28). Gebelik süresince RA başlangıç sıklığı %70 azalmaktadır. Ancak postpartum ilk 3 ay içinde bu sıklık 5 katına çıkmaktadır (29). Androjen düzeyleri, hem erkek hem kadın RA hastalarında düşük bulunmuştur. Ancak hipoandrojenizm birçok inflamatuvar hastalıkta [Sistemik lupus eritematozus (SLE), Crohn hastalığı, psoriasis, skleroderma] görölebilen bir bulgudur (30).

Çevresel etkenler: Sosyo-ekonomik durum ile RA insidansı arasında net bir ilişki bulunamasa da sosyoekonomik durum risk faktörlerine maruziyeti etkileyebilir (29). Sigara kullanımı RA gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. Sigara kullanımı özellikle genetik altyapısı olanlarda (HLA-DRB1, SE genlerini taşıyanlarda) RA gelişiminde daha yüksek risk oluşturmaktadır (31). Bu durum antisiklik sitröline peptid (CCP) pozitif RA'nın etyolojisinde daha belirgindir (27). Sigara kullanan RA'lılarda daha ciddi eklem tutulumu ve daha fazla nodöl oluşumu belirlenmiştir. Obezitenin RA gelişimi riskini arttırdığı gösterilmiştir (26).

Enfeksiyon ajanları: Romatoid artrit gelişiminde enfeksiyon ajanlarının rolü ile ilgili risk faktörleri içerisinde birçok aday ajan olmasına rağmen kanıtları en geçerli olan Epstein-Barr (EBV) virüsüdür. RA hastalarının periferik kanında EBV virüs yükü kontrollere göre 10 kat yüksek bulunmuştur. EBV nükleer antiijenleri ile RA antikorları arasında çapraz reaksiyon vardır (32).

2.2.3. ETİYOPATOGENEZ

RA hastaları farklı hastalık seyirleri göstermektedir (33). Bazıları hafif şiddette seyir izlerken, hızlı eklem harabiyetine yol açacak şekilde belirgin progresyon gösteren hastalar da bulunmaktadır. RA hastalarının %15'i hastalık başlangıcından sonra remisyona gider ve hastalık modifiye edici ilaç (DMARD)'ların kesilmesiyle hastalık aktivitesi görülmez. Anahtar hücreler ve biyolojik mekanizmalar ise T lenfositler, otoantikörlerle birlikte B lenfositler, sitokinler ve nonimmün inflamatuvar mediatörlerdir.

İmmün ve inflamatuvar yanıtların başlatılması: Doğal immün yanıtta rol oynayan özellikle dendritik hücreler başta olmak üzere çeşitli hücreler [makrofajlar, doğal öldürücü-natural killer (NK) hücreler, polmiorfonükleer lökosit (PMNL)], Toll-

benzeri reseptörler (TLR) gibi patern tanıyıcı moleküller eksprese etmektedir. Bu moleküller doğal immün yanıtta aktivitelevlerinin parçası olarak yabancı (lipopolisakkarit, lipoteikoik asit, viral nükleik asit) ve self yapılara bağlanarak üzerinde bulunduğu hücreleri aktive eder ve böylece adaptif immün sistem hücrelerini etkiler (34). Bu yanıtın başlatılmasındaki aday tetikleyiciler ise vücudun maruz kaldığı patojenler veya hasarlı konakçı dokuları tarafından çevresel değışiklikleri algılama, sigaraya kronik maruziyet ve travmadır (33). Artritle ilişkilendirilen antijenlerin MHC sınıf 2 moleküllerine bağlanması sonucu, antijen prezente edici hücre (APC)'ler antijenleri T hücrelerine sunar. T hücreleri uyarıldıktan sonra IFN γ ve diğer proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Bu sitokinler makrofaj, fibroblastlar, kondrositler ve osteoklastları stimüle eder. Aktive makrofajlar ve fibroblastlar TNF α , IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri salıverir (35). Ardından inflamatuvar mediatörlerin (kemokinler, prostoglandinler, proteazlar, büyüme faktörleri) üretimini uyarılır.

İnflame sinoviyuma lökosit akışı: İnflame sinovyal dokuyu infiltre eden hücrelerin çoğu periferik dolaşımdan kaynaklanır. Kemotaktik sitokinler (kemokinler)'in romatoid sinoviyumda majör üreticileri fibroblast benzeri sinovisitler ve makrofajlardır. İnflamasyon bölgesine hücre akışında ve RA patogenevzinde çeşitli adezyon molekülleri [intersellüler adezyon molekülü (ICAM) 1,2,3, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), lenfosit fonksiyon antijeni (LFA) 3, L-selektin gibi] rol oynamaktadır (36). Bu moleküller periferik kan monositlerinin vasküler hücrelere adezyonu ve takiben sinoviyuma migrasyonunda, sinovyal makrofajların diğer hücrelerle interaksiyonunda yer alır.

Hücreyel immünite: Sinoviyal inflamatuvar infiltrattaki hücrelerin %40'ı T hücreleridir. T hücre aracılı sitokinlerin patojenik rolü ve T hücrelerinin MHC sınıf 2 antijenleri ile ilişkisi, RA'nın klasik yardımcı T hücre (Th1) aracılı otoimmün kronik inflamatuvar hastalık olduğunu düşündürmüştür. RA sinovyal membranındaki Th1 hücrelerin stimülasyonu makrofajların, B lenfositlerinin, fibroblast ve osteoklastların aktivasyonunu indükler (34).

B hücreleri ve otoantikoklar: B hücre yaşamı ve aktivasyonu spesifik immünglobulin izotiplerinin üretimi dahil, T hücre yardımı ve kostimülasyonu aracılığıyla olur (33). RA, otoantikokların üretimi ile karakterizedir. Romatoid faktör (RF) ve Anti-CCP antikokların hastalık başlangıcından yıllar önce saptanması, B hücrelerindeki değışikliklerin RA gelişiminin erken dönemlerinde olduğunu

düşündürmektedir. RF insan immünglobulin (Ig) G'nin Fc kısmına karşı oluşan bir IgM yapısında bir otoantikordur ve RA hastalarının %80'inde pozitif bulunur. Sitrülinizasyon, inflamasyon boyunca görülen bir grup proteinde (vimentin, fibrin, fibronektin, kollajen tip 2) sigara gibi çevresel risk faktörleri varlığında gerçekleşir (37). Sitrülinizasyonun kollajenle indüklenen artrit modelinde farelerde otoimmün artrit patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (33). Otoantikorlar immün kompleksler oluşturarak kompleman ve Fc reseptör aktivasyonu yoluyla TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. B hücreleri romatoid sinovyal dokudaki önemli bir hücre popülasyonunu oluşturur ve lenfoid neogenez boyunca organize yapılarda bulunur. Aktive B hücreleri, APC gibi fonksiyon görebilir ve çeşitli hücre yüzey molekülleri [Kendi antijen reseptörleri, immünglobülinler ve CD20 (cluster of differentiation) ve CD22 gibi diferansiyasyon antijenleri] ekspres ederler. B lenfositler T hücre aktivasyonu ve potansiyel olarak kısır döngünün ve (oto)immün yanıtın devamına yol açarlar (33).

Romatoid eklemden sinovit, anjiogenez ve doku harabiyeti: Sinovyumda çeşitli hücre grupları makrofaj benzeri hücrelerce salgılanan sitokinlerce aktive edilmektedir. Bunların en önemlileri TNF α , IL-1 ve bunların her ikisinde de indüklenebilen IL-6'dır. TNF α ve IL-1 inhibisyonu direkt olarak inflamatuvar mediatörleri inhibe etmekte ve/veya reseptörleriyle bağlanma için yarışmaktadır. TNF α , IL-6 ve C-reaktif protein gibi proinflamatuvar moleküller romatoid eklemden destrüksiyon ve uzun dönem hücresel proliferasyonunda anahtar bir rol oynar (38). Romatoid eklemden inflamasyon ve destrüksiyonda yer alan faktörler İntrasellüler sinyalizasyon ve proliferasyon, Adezyon, İnflamasyon, Anjiogenez, Matriks degradasyonudur (38). Anjiogenez, RA'de pannus oluşumunda ve devamında anahtar fonksiyona sahiptir. RA sinovyumunda birçok proanjiogenik faktör olmasına rağmen, en önemlileri vasküler endotelial büyüme faktörü ve anjiopoiyindir (39, 40). VEGF vasküler permeabilite faktörüdür; ödemi ve eklem şişliğini arttırabilir. VEGF'in üretimi TNF α , IL-1 ve TGF- β aracılığıyla perivasküler hücrelerce arttırılır (39). Matriks erozyonunun ana hücreleri aktive osteoklastlardır. Osteoklastlar, prekürsörlerinden sitokinle indüklenen RANKL (Reseptör Aktivatör NFKB Ligandı) ve RANKL altında matür hale gelir (41). TNF α , IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler artiküler bölgedeki kondrositleri aktive edebilir ve kırıkta yıkıcı enzimleri upregüle edebilir (24). İmmün kompleks aracılı yolların yanında sinovyal fibroblastlar kronik hastalıkta pannus bölgelerinde kırıkta hasarına katkıda bulunmaktadır (41).

Sonuç olarak RA'da sinoviyumu infiltre eden T ve B hücrelerin aşırı aktivasyonuna yol açan otoimmün yanıt, sinovyal membranın inflamasyonuna ve hipertrofik sinoviyumdan oluşan pannus dokusunun eklem yüzeylerini harap etmesine yol açar (42).

2.2.4. KLİNİK BULGULAR

Romatoid artrit, hafif, simetrik sinovitten agresif, tedaviye rezistan ve hastayı ciddi şekilde sakat bırakan forma kadar oldukça heterojen formları olan inflamatuvar bir poliartritir. Hastalığın en önemli özelliği, el ve ayak küçük eklemlerinde görülen simetrik sinovyal proliferasyon ve ağrıdır. RA çoğunlukla el küçük eklemlerinde poliartrit ile prezente olabilmesine karşın monoartrit ile de başlayabilir. Hastalığın klinik bulgularına halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, genel kas güçsüzlüğü, kilo kaybı ve depresyon gibi non spesifik bulgular eşlik edebilir (43). Proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsfalangeal (MTF), el ve ayak bileği eklemleri, diz, dirsek, omuz ve kalçaya göre daha sık tutulur. Eklem muayenesinde palpasyonda duyarlılık, sinovyal kalınlaşma, erken dönemlerde efüzyon, eritem geç dönemlerde hareket kapasitesinde azalma, ankiloz ve subluksasyon saptanabilir (43). El tutulumu RA için tipik erken bulgudur. MKF ve PİF eklemleri hemen hemen tüm hastalarda tutulur, en sık 2. ve 3. parmak tutulumu görülür. Distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu oldukça nadirdir (44). Parmak ekstensör kısımlarında romatoid nodül saptanabilir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak görülebilir. Parmak eklemlerinde ve tendonlarda dislokasyon ve hasarla ilişkili unlar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği, Z parmak deformitesi gibi deformiteler ile interosseal kas atrofileri hastalığın ileri dönem bulgularındandır. El bileğinde subluksasyon ciddi hastalıkta görülebilir. Dirsek tutulumu RA'da oldukça sıktır (45). Ayrıca olekranon ve proksimal ulna ekstensör yüzeyi en sık romatoid nodül görülen bölgelerdir. Omuz, hastalığın hem erken hem geç dönemlerinde tutulabilir. Tipik olarak tüm eksenlerde hareket kısıtlılığı vardır (45). Omurga tutulumu servikal bölge ve özellikle de üst kısımlar ile sınırlıdır. Muayenede tüm eksenlerde hareket kısıtlılığı görülür (44). Buradaki tenosinovit, spinal kordun odontoid arkasındaki kısımdan spinal kanala geçtiği mesafede daralmaya yol açabilir. Tenosinovit sonucu transvers ligamentte laksite ve odontoidde erozyon gelişerek C1 ringinde ileri itilme ve atlantoaksiyal subluksasyona yol açarak spinal korda bası oluşturabilir (45). Uzun süre kortikosteroid kullanmış hastalardaki kalça ağrısında femur başı avasküler nekrozu da akılda tutulmalıdır. Diz, muayenesinin kolay olması

nedeniyle hastalık aktivitesinin takibinde iyi bir göstergedir (44). Kas atrofi, fleksiyon kontraktürleri, büyük Baker kisti, valgus deformitesi ve yürümede güçlük agresif sinovitin ileri dönem bulgularıdır (45). Ayak bileği ve ayak küçük eklemleri en sık tutulan eklemlerdendir. MTF'ler, RA'nın ilk tutulan ve erken dönemde erozyon saptanabilen majör tutulum bölgelerindedir. Hastalık ilerlediğinde metatarsal subluksasyon ve halluks valgus gelişebilir (44).

2.2.5. TANI

Klinik çalışmalar için 1987 Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) RA kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1) (46). En kısa süre içerisinde tedavinin başlanması gerektiği için erken tanı önemlidir (44). Hastalarda el ve ayaklarda erken sinovitin tanısında el ve ayak radyogramları başlangıçta bazen yardımcı olabilir. Gerektiğinde manyetik rezonans (MR) ve ultrasonografi (US) sinovit ve erozyonun erken bulgularının saptanmasında kullanışlıdır. RF tanıda sıklıkla kullanılmaktadır ve hastaların %80'inde pozitifdir ancak yalancı pozitiflikleri göz önünde tutulmalıdır (sensitivitesi %69, spesifitesi %85) (47). Anti-CCP antikörlerin saptanması erken RA tanısında önemli bir ilerleme sağlamıştır. Anti-CCP antikörlerin RA için sensitivitesi ve spesifitesi bir metaanalizde sırasıyla %67 ile %95 olarak bulunmuştur (47). Anti-CCP ve RF'nin birlikte pozitifliği RA spesifitesini de arttırmaktadır (%99). Romatoid artrit ayırıcı tanısı oldukça geniştir. İnfeksiyon ilişkili reaktif artrit, seronegatif spondiloartropatiler ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi konnektif doku hastalıklarının yanı sıra bazı endokrin bozukluklar da ayırıcı tanıda yer almalıdır. Gut ile karışabilen klinik durumlarda eklem aspirasyonu ve sıvıda kristal bakılmalıdır (44,48,49).

Tablo 1: Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1987 Romatoid artrit tanı kriterleri

Sabah tutukluğu	Eklemler ve çevresinde, en az 1 saat süreli
Üç veya daha fazla eklemden artrit	Bir hekim tarafından tespit edilen aynı anda en az 3 eklem bölgesindeki (sol veya sağ PİF, MKF, El bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF'ler) yumuşak doku şişliği veya sıvı
El eklemlerinde artrit	Tarifteki şekilde oluşmuş en az 1 bölgede (el bileği, MKF veya PİF'te) artrit
Simetrik artrit	Vücudun her iki yanında aynı eklem bölgesinde artrit (Bilateral PİF, MKF ve MTF tutulumu tam simetri göstermese de kabul edilir)

Romatoid nodül	Eklem kenarları ve temas bölgelerinde bir hekim tarafından tespit edilen deri altı nodülleri
Romatoid faktör	Normal kontrollerde %5'den daha az pozitif bulunan bir yöntemle bakılan RF(+)’liği
Radyolojik değişiklikler	Ön-arka planda çekilmiş düz el grafilerinde görülen erozyonlar veya tutulan eklemlere komşu veya lokalize periartiküler osteoporoz
<i>Tanı için en az dört koşulun bir arada bulunması gereklidir. 1-4. kriterler en az 6 hafta süreli olmalıdır. Başka klinik tanısı olan hastalar dışlanmaz.</i>	

2.2.6. GÖRÜNTÜLEME

Hastalığın özellikle ilk 2 yıl içinde eklem harabiyetinin %70’inden fazlasını yapması nedeniyle erken tanı çok önemlidir. Ancak direkt grafinin erken tanıda yeri sınırlıdır. Son yıllarda yüksek frekanslı ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) hastalıkların erken tanısında çığır açmışlardır. Hastalığın erken döneminde direkt grafide patoloji saptanamazken US ve MR’de erken bulgular görülebilir. Bu yöntemler ile RA’da hem yumuşak doku lezyonları hem de erozyonların erken dönemde tanınması sağlanmıştır (50).

Konvansiyonel radyografi: RA’nın ilk değerlendirilmesinde ve izleminde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi direkt grafidir (51). Direkt grafide yumuşak doku şişliği, marjinal erozyonlar, periartiküler osteopeni ve uniform eklem aralığı kaybı RA seyrinde görülebilen değişikliklerdir (52).

Manyetik rezonans: RA için en iyi görüntüleme modalitesi MR’dır. Erken tanıda ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Multiplanar bir yaklaşımla erozyon, preerozif değişiklikler ve pannus oluşumu saptanabilir (53). Erken RA’da birçok çalışma MR’ın direkt grafiye göre ilk yıl içindeki erozyonları saptamada daha üstün olduğunu göstermiştir (54).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Kortikal kemiğin rezolüsyonu ve erozyon sınırlarının net olarak tanımlanmasını sağlayan radyolojik yöntemdir (54). Kemik sklerozu BT ile daha iyi değerlendirilmektedir. Dezavantajı BT sadece bir bölgeyi değerlendirirken, direkt grafi daha geniş bölgeyi inceler (54).

Ultrasonografi (US): US, kas iskelet sistemi görüntülemesinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Maliyetinin düşük, hasta uyumu, portabl, dinamik, interaktif, kolay ve hızlı yapılabilir olması US’nin önemli avantajlarıdır (54). Kısıtlılıkları

ise kemik dokuyu geçememesi ve uygulayana bağımlı olmasıdır. US ile kemik erozyonlarının direkt grafiden daha iyi değerlendirildiği, bazı çalışmalarda MR'a yakın sonuçlara ulaştığı belirtilmektedir (54) US tendonların çevresindeki sinovyal proliferasyon ve efüzyonu görüntüler. Eklemlerde tendon kılıfları veya bursalarda sıvı birikimlerini göstererilebilir ayrıca tanısız veya girişimsel işlemlerde US kılavuz olarak kullanılabilir.

2.2.7. HASTALIĞIN SEYRİ

Romatoid artrit, akut ve gürültülü, sinsi ve kademeli veya bu iki durum arasında subakut gidişli olabilir. Hastaların %50'sinden fazlasında kademeli, %10-25'inde ani başlangıç görülür (44). Hastaların yarısında RF ve Anti CCP antikorlarının hastalıktan önceki 5 yıl içerisinde pozitif bulunması hastalığın zaman içerisinde sinsi gidişini düşündürmektedir. Hastalık prezentasyon paterni; Kademeli başlangıç, yavaş, monoartiküler prezentasyon, ani akut poliartrit, akut monoartrit, lokal ekstraartiküler bulgular (bursit, tenosinovit, karpal tünel sendromu), sistemik eklem dışı bulgular şeklinde olabilir (44).

2.2.8. HASTALIK AKTİVİTESİNİN ÖLÇÜLMESİ

Hastalık aktivite ölçümleri belli bir zamandaki hastalık durumunu değerlendirir. Günlük pratikte hastalığın seyrinin veya klinik bir çalışmada tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (55). Bu kriterler rutinde çok kullanılsa da yeni geliştirilen kılavuzlar bu indekslerin günlük pratiğe eklenmesini sıklıkla vurgulamaktadır.

DAS 28 skoru: Belirli 28 eklemdaki şiş ve hassas eklem sayısı, hastanın genel sağlık durumunu 0-100 arası vizüel analog skalada skorlaması ve ESH veya CRP'nin kullanıldığı ve sıklıkla uygun hesap makineleri veya bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanan bir değerlendirmedir.

ACR kriterleri; 7 kriterden oluşur: Şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, doktor global hastalık skoru, hasta global hastalık skoru, hasta global ağrı skoru, hasta fiziksel fonksiyon durumu, ESH veya CRP. ACR 20, şiş ve hassas eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin 3'ünde en az %20 azalmaya karşılık gelmektedir.

RA'da tedavinin hedefi remisyonudur. Remisyon farklı şekillerde tanımlanmaktadır. En sık kullanılan ise ACR remisyon kriterleridir. Bu kriterlerde hastaların 5 kriteri takip eden 2 ay süresince tamamlaması gereklidir (56).

1. Sabah tutukluğunun 15 dakikadan uzun sürmemesi
2. Yorgunluk olmaması
3. Hiçbir eklemde ağrı olmaması
4. Hiçbir eklemde duyarlılık veya hareketle ağrı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESR erkeklerde <30 mm/sa, kadınlarda <20 mm/sa olması

Yukarıdaki ölçümler doktor tarafından oluşturulmakta iken hastaların kendisi tarafından kısa sürede doldurulabilen hastalık değerlendirme anketi (HAQ), hastanın son 1 haftadır günlük işlerini yaparkenki zorluk derecelerini ve fonksiyonel durumu değerlendiren bir ankettir. Sekiz sorudan oluşur ve her soru 0 ile 3 arasında skorlanır. Toplam skorun 8'e bölünmesiyle sonuç ortaya çıkar. Her vizitte değerlendirilebilir ve 0.22'lik bir değişiklik anlamlı farklılık olarak kabul edilmektedir. HAQ-DI sakatlık durumunu gösteren günlük işlerin yanı sıra yardımcı alet kullanımını da sorgulayan bir ankettir. HAQ hastalığın erken dönemlerinde hastalık aktivitesini yansıtırken ileri dönemlerde sakatlık düzeyini belirlemektedir (57).

2.2.9. PROGNOZ

Romatoid artritte tüm hastaların DMARD kullanması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanmıştır. Bu noktada önemli olan hangi hastaların daha kötü prognozlu olabileceklerini belirleyebilmek ve buna göre tedavinin agresifliğine karar vermektir (58). RA'da bazı çalışmalarda mortalite hızında artış bulunmamasına rağmen, genel popülasyona göre yaklaşık %25 artmış mortaliteye sahip olduğu tahmin edilmektedir (59). Bir çalışmada ölümlerin %5'inin RA'nın kendisine bağlı bulunmuştur. Ölümlerin %27-80'i komorbiditelere bağlıdır. Bu komorbiditelerin en önemlisi kardiyovasküler hastalıklardır ve bir çalışmada hastaların %42'sinde rapor edilmiştir (59). Kardiyovasküler riskin en önemli nedeni ise devam eden sistemik inflamasyona bağlı akselere aterosklerozdur. Diğer nedenler dislipidemi, metotreksat tedavisine bağlı homosisteinemi, hipertansiyon ve böbrek hastalığıdır. Hastalık süresi artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili bulunmuştur. Ölüm nedeni olan diğer komorbiditeler, infeksiyonlar (%9), renal hastalık (%8), pulmoner hastalık (%7) ve gastrointestinal hastalıktır (%4) (59).

2.2.10. EKLEM DIŞI BULGULAR VE SİSTEMİK TUTULUM

RA'de inflamatuvar poliartritin yanı sıra eklem dışı bulgular ve sistemik tutulum da görülebilir (60). Genel olarak eklem dışı bulguların uzun süreli veya ciddi hastalığı olanlarda görüldüğüne inanılır. Ancak yeni tanı RA hastalarında da saptanabilir (61).

Nodüller: Romatoid nodüller RA için tanıda önemlidir ve daha ciddi hastalık potansiyeli olan hastaları belirlemektedir (62). Seropozitif RA'ların yaklaşık %25'inde gelişir. Nodüller en sık basınca maruz kalan bölgelerde (dirsekler, parmak eklemleri, iskial ve sakral çıkıntılar, oksipital skalp ve aŐıl tendonu) görülür. Subkutan nodüller DMARD'larla RA'da düzelmeye paralel olarak gerileyebilir (63).

Pulmoner tutulum: Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır; en az 5 formu vardır: plevral hastalık, interstisiyel fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronŐiolitis obliterans gibi havayolu hastalıkları, primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arterit (62). Plevral hastalık sıktır, bilateral olabilir ve genellikle asemptomatiktir. Romatoid plevral efüzyonlar eksuda vafındadır, efüzyondaki predominant hücreler lenfositlerdir. Yüksek laktat dehidrojenaz (LDH), yüksek protein ve düşük glukoz düzeyleri (<25 mg/dL) saptanır. Caplan sendromu, RA, pnömokonyoz ve çapı 1cm'den büyük birkaç nodülün görüldüğü sendromdur. RA hastalarındaki interstisiyel akciğer hastalığının en sık radyolojik bulgusu, bibaziller diffüz retiküler veya retikülonodüler paterndir. İlerlediğinde balpeteği görünümü görülebilir. Tanıda yüksek çözünürlüklü BT ve açık akciğer biyopsisi altın standarttır. Patogeneizde RA spesifik T hücre disregülasyonu ile TNF α gibi bazı inflamatuvar mediatörlerde artışın rol oynadığı düşünülmektedir (63).

Oküler tutulum: En sık oküler tutulum keratokonjunktivitis sicca'dır ve %10'dan fazla hastada görülür (63). Episklerit ve sklerit %1'den az hastada görülür. Nadiren üveit, ülseratif keratit ve episkleral nodülozis görülebilir (62,63).

Hematolojik tutulum: RA hastalarının çoğunda normositik normokromik (bazen hipokromik) anemi (Hematokrit: %28-35) vardır (62). RA'da anemi nedenleri multifaktöryeldir. Proinflamatuvar sitokinler TNF α , IL-1 β , IL-6 muhtemelen önemli rol oynamaktadır. Eozinofili ve trombositoz sıklıkla görülür. Trombositoz derecesi sinovit şiddeti ve eklem dışı bulguları ile korele olabilir. Genellikle aksiller, ingüinal ve epitroklear mobil ve hassas olmayan palpabl lenf nodları saptanabilir (63).

Felty Sendromu: RA'in spesifik ve nadir görülen (<%1) bir alt grubu olan Felty sendromu (FS) RA, nötropeni ve splenomegali triadından oluşur (62). FS'da lenfadenopati, nodül, vaskülit, bacak ülserleri, cilt hiperpigmentasyonu gibi eklem dışı

bulguları sıktır. Karakteristik olarak uzun süreli ve deformite bırakan RA'da görülür (62,63).

Kardiyak tutulum: Vaskülit, nodül oluşumu, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozis gibi birçok mekanizma RA'da kardiyak hastalık oluşturabilir (63). Perikardit, en sık görülen kardiyak bulgusudur ve eklem dışı bulguları olan aktif seropozitif RA hastalarında görülür (60).

Nörolojik tutulum: Sinovit veya nadiren amiloid birikimi nedeniyle sinir tuzaklanması (karpal tünelde median sinir veya dirsekte ulnar sinir) RA'daki en sık nörolojik patolojidir (62). Periferik nöropati (diffüz sensorimotor nöropati veya mononöritis multipleks) RA hastalarının küçük bir grubunda görülür (63). RA'da santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadirdir.

Romatoid vaskülit: Sistemik romatoid vaskülit, RA'de en çok korkulan komplikasyonlardan biridir. Vaskülitin sık görülen klinik formları, distal arterit (splinter hemorajiden gangrene kadar giden spektrum), kutanöz ülserasyon, palpabl purpura, nörovasküler tutulum, visseral arterittir (62). Erkek cinsiyet, ilaç uyumsuzluğu veya tolerabilite nedeniyle DMARD'ların uygun kullanılmaması, yüksek titrede RF(+)'liği, eklem erozyonları, nodüller, dolaşımdaki kriyoglobulinler vaskülit gelişimiyle ilişkilidir (60, 62).

Amiloidoz: Klinik visseral amiloidoz %0.7 hastada, asemptomatik anlamlı amiloid birikimi %5.8 hastada saptanmıştır (63). Sekonder tip amiloidoz olması nedeniyle tüm doku ve organlarda birikim görülebilir.

2.2.11. TEDAVİ

Romatoid artrit tedavisinde temel hedefler, eklem hasarının ve fonksiyon kaybının önlenmesi ile ağrının azaltılmasıdır (64).

Günümüzde RA tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır;

1. Semptomatik ilaçlar
 - a. Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
 - b. Düşük doz kortikosteroidler
2. Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD)
 - a. Konvansiyonel DMARD'lar
 - b. Biyolojik ilaçlar
 - i. Anti-TNF ajanlar
 - ii. Ritüksimab
 - iii. Abatesept

Hastalık Modifiye edici ilaç (DMARD)'lar: Glukokortikoidler ve NSAİİ'lar semptomları azaltsa da eklem hasarını önleyici rolleri yoktur. DMARD'lar eklem hasarını önleme veya azaltma, eklem bütünlüğü ve fonksiyonlarını koruma potansiyeline sahiptirler (64). Bir ilacın DMARD olarak kabul edilebilmesi için; Klinik belirti ve bulgular üzerine etkinliğinin kanıtlanmış olması, ESH ve CRP gibi akut faz yanıtını azaltması, fonksiyonel durumu (HAQ skoru) iyileştirici olması, radyolojik progresyonu azaltması gibi özelliklere sahip olmalıdır.

Metotreksat (MTX): RA tedavisinin en temel ilacı olan Mtx folik asitin yapısal bir analogudur. Folat bağımlı enzimlerin en iyi bilineni, dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Buna ilaveten apoptozu indüklediği, adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu suprese ettiği, Th1 yolunu kısıtlarken Th2 yolunu arttırdığı, immünglobülin üretimini azalttığı, siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz enzimlerini inhibe ettiği gözlemlenmiştir (65). Bir diğer inhibe edilen 5-aminoimidazol 4-karboksamid ribonükleotid transformilaz (AICAR), pürin sentezinde görev alan bir intrasellüler bir enzimdir ve antiinflamatuvar etkide rol oynayabilir. Haftalık dozu 1 veya ardışık 2 günde alınır. Biyoyararlanımı yüksektir. RA'daki etkisi 4 farklı randomize kontrollü çalışma ve metaanalizlerle gösterilmiştir (64).

Leflünomid: İmmünmodülatör ve hastalık modifiye etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılmaktadır. De novo pirimidin sentezinde kritik bir mitokondriyal enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe ederek T hücre proliferasyonunu, hücre hücre kontağını, adezyonunu ve sekonder messenger üretimini bloke eder (66). Monoterapi olarak MTX'e eşit etkinlikte olup, semptom ve bulguları salazopyrine (SLZ)'e eşdeğer düzeyde azalttığı gösterilmiştir. MTX'a parsiyel yanıtı olan hastalarda ek fayda sağlayabilir. Leflünomid tedavisinin ve yan etkilerinin dikkatli monitorizasyonu gerekir.

Antimalaryal ilaçlar: RA'da anti-inflamatuvar ve DMARD benzeri etkileri gösterilmiştir. Klorokin difosfat ve hidroksiklorokin sülfat (HQ) RA'da ve SLE'de 1950'lerden beri kullanılmaktadır (67). Klinik olarak düzelen hastalarda IL-10 düzeyinin azaldığı görülmüştür. MTX ve sülfasalazin ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etkinliği vardır. Maküler toksisite nedeniyle ilk başladığında 1 yıl içinde ardından yılda bir oftalmolojik muayene yapılması gereklidir (68). HQ dokuya aşırı bağlanır bu nedenle uzun bir yarı ömrü (>40 gün) vardır. Lizozomal stabilizasyon yaparak MTX'e bağlı KCFT bozukluklarına olumlu etkisi vardır (67).

Sülfasalazin: Sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA) kombinasyonudur (69). Oral alım sonrası kolonik bakterilerce sülfapiridin ve 5-ASA'ya ayrılır. Sülfapiridin ve barsağa temas eden sülfasalazinin %30'u emilir, 5-ASA emilmez. Sülfasalazinin etkisinin sülfapiridin ve emilen intakt sülfasazinden kaynaklanmakta olduğu düşünülmektedir. Sülfasalazin; nötrofil fonksiyonlarını etkileyerek hem inflamasyon bölgesine gelmesini önler, hem de bu bölgedeki nötrofillerin etkisini bloke eder, IL-2 ile indüklenen T hücre proliferasyonunu inhibe eder, RF titresini azaltır, muhtemelen B hücre fonksiyonlarını da etkiler, Fibroblast proliferasyonunu inhibe eder, sitokin ve matriks metaloproteinaz (MMP) sentezini azaltır. RA'da tek ajan olarak kullanılabilse de kombinasyonlarda daha olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve juvenil artritlerde de kullanılmaktadır (69).

2.2.12. BİYOLOJİK TEDAVİLER

Anti-TNF α ilaçlar: Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) aktive makrofaj ve fibroblastlardan salınır, RA'daki inflamatuvar kaskatta santral bir sitokindir. Etkilerini immün, inflamatuvar ve endotelial hücrelerdeki 2 adet reseptörüne bağlanarak gösterir; tip 1 TNF reseptörü (p55) ve tip 2 TNF reseptörü (p75). Romatoid eklemden TNF α 'nın yüksek konsantrasyonlarda bulunması, in vitro deneylerde sinovyal sitokin ağında TNF α 'nın diğer inflamatuvar sitokinleri indüklemesi ve deneysel modellerde TNF inhibisyonu ile artrit supresyonu RA tedavisinde TNF α 'nın hedef alınmasının rasyonelini oluşturmaktadır (35). Halen kullanımda olan 3 adet anti-TNF α ilaç vardır. Bunlar;

1. **İnfliksımab**, bir kimerik (insan-murine) IgG1 anti TNF α antikoru ve intravenöz kullanılır (0. 2. ve 6. haftalarda ve ardından 6-8 haftada bir 3-5 mg/kg/gün dozunda). Solubl ve membrana bağlı TNF α 'ya yüksek afinite ile bağlanır ve TNF α reseptör etkileşimlerini bloke ederek fonksiyonlarını inhibe eder. Diğer ajanlardan farklı olarak TNF α eksprese eden hücrelere sitotoksiktir (35).
2. **Etanercept**, solubl rekombinant p75 TNF reseptör füzyon proteindir ve (25 mg/gün haftada 2 kez) ciltaltı uygulanır. TNF α 'ya bağlanarak TNF α 'nın reseptörüyle etkileşimini önler. Etanercept diğer ajanlardan farklı olarak TNF β 'ya (lenfotoksin) da bağlanır (35).

3. **Adalimumab**, rekombinant insan monoklonal anti-TNF α antikorudur ve ciltaltı uygulanır (40 mg/gün 2 haftada bir). TNF α 'ya yüksek affinite ile bağlanır ve sitokinin reseptörlerine bağlanmasını durdurur (35).

RA'da TNF α inhibitörleri, bir veya daha fazla konvansiyonel DMARD'a yanıtız hastalarda DMARD ile kombine olarak önerilmektedir. Daha çok klinisyen görüşüne bağlı olmakla birlikte DAS 28 skorunun ≥ 5.1 olması veya (≥ 6 duyarlı ve ≥ 3 şiş eklemle birlikte ESH >45 /sa ve sabah tutukluğu süresi >45 dakika) gibi tanımlamalar da yapılmaktadır (35). Tedavinin başlanmasından sonra 12 hafta içinde semptom ve bulgulara düzelme görülür (70).

Ritüksimab, matür B ve pre-B hücrelerde eksprese edilen CD20 antijenine karşı geliştirilen bir kimerik insan/fare monoklonal antikorudur (34). RA'da B hücreleri antijen prezente edici, otoantikor ve sitokin üretici özelliklerinden dolayı patogeneizde önemli rol oynamaktadır. Ritüksimab RF konsantrasyonunda belirgin azalma oluşturmaktadır. Anti-TNF α 'ya dirençli hastalarda 8 haftadan itibaren olumlu etkiler görülmeye başlanmış, DAS28 ve HAQ skorları en düşük düzeye inmiştir. Tedavi uygulamasında infüzyondan 4-8 hafta önce anti-TNF α ilaca ara verilmelidir. 1000 mg/gün 2 hafta ara ile 2 kez intravenöz infüzyonla kontrollü şekilde verilir (71).

Abatesept, RA patogenezinde T hücre aktivasyonu için APC tarafından antijenin sunulması ve CD80 veya CD86 aracılığıyla kostimülasyon gereklidir. Bu iki molekül T hücresi üzerindeki CD28'e bağlanır. CTLA4, T hücresi üzerinde aktivasyon sonrasında eksprese edilen ve T hücresi downregülasyonuna aracılık eden moleküldür (34). Abatesept, insan CTLA4'ün ekstrasellüler ve insan IgG1'in Fc'ye ait bir parçasından oluşan bir rekombinant füzyon proteinidir. CTLA4 immünglobülininin, CD28'e bağlanma afinitesi yüksektir ve CD 80 ve 86'a bağlanmak için CD28 ile yarışarak T hücre aktivitesini kesintiye uğratar (72).

2.2.13. ANTI-TNF α İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

Enfeksiyonlar, TNF α bloke edici ilaçlar karakteristik olarak latent tüberküloz (TB) reaktivasyonu veya tüberküloz'a yatkınlığı arttırlar. Anti-TNF α ilaç tedavisi sonrası yüksek oranda latent tüberküloz reaktivasyonu bildirilmesi nedeniyle ilaç başlanacak hastalarda latent TB enfeksiyonu ve antitüberküloz profilaksi açısından taraması gereklidir (73). Genel olarak latent TB enfeksiyonu olan hastalara anti-TNF α tedavi öncesi koruyucu tedavi başlanmalıdır. 9 ay süreli günlük izoniazid (INH) tedavi

rejimini önerilmektedir (73). Anti-TNF α ilaç sonrası makrofaj/granüloamatöz bağımlı fırsatçı enfeksiyonlar (listeriozis, koksidiomikozis, histoplazmozis, latent histoplazmozis reaktivasyonu) görülse de insidansı oldukça düşüktür. Çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar TNF α blokörü alan hastalarda gözlenmiştir. Ciddi enfeksiyonlar cilt, yumuşak doku ve eklemlerde daha sıktır (73).

Enjeksiyon yeri/infüzyon reaksiyonları, enjeksiyon yeri reaksiyonlarının çoğu hafif-orta derecelidir ve plaseboya göre subkutan kullanılan TNF α blokörlerinde daha sıktır (70).

Malignensiler, RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda lenfoma insidansı artmaktadır. Bu artış hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Anti-TNF α tedavi ile ilgili bir metaanalizde infliksimab ve adalimumab ile cilt kanserleri dahil solid kanserler artmış bulunmuştur. Başka bir çalışmada melanom ve non-melanom cilt kanserlerinde hafif artış bulunmuştur (70).

Kardiyovasküler bozukluklar, konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan RA hastalarında New York kalp yetmezliği sınıflamasına göre sınıf 3-4 ise anti-TNF'ler kontrendikedir. Sınıf-1 KKY hastalarında mortaliteyi arttırdığına ait kanıt bulunmamaktadır (70).

Hepatit, Hepatit C'de gözlemsel çalışmalarda ve bir kontrollü araştırmada etanerceptin viral yük üzerine etkisi ile yan etki insidansında artış görülmemiştir. İlaveten semptomlarda ve karaciğer fonksiyonlarında iyileşmeye dair veriler vardır. Hepatit B içinse her 3 ajanla semptomlarda ve virüs yükünde artış görülmüştür. Bu nedenle hepatit B'li hastalarda TNF α blokörü kullanılacaksa profilaktik antiviral tedavi ile birlikte verilmelidir (70).

Konsepsiyon ve gebelik, Gebelik sırasında TNF α blokörlerinin güvenli devamı konusunda yeterli bilgi yoktur. Bazı kadınlar TNF α blokörleriyle tedavi altında iken gebe kalmışlardır. Küçük bir çalışmada TNF α blokörü kullanırken gelişen 200 kadar gebelikte normal canlı doğum, abortus ve terapötik terminasyon oranları ile sağlıklı populasyon oranları arasında farklılık izlenmemiştir (70).

Otoimmün benzeri sendromlar, ilaca bağlı lupus ve vaskülite karşılık gelmektedir. İlaça bağlı lupus olduğu kanıtlanırsa ilaç kesilmelidir. Semptomlar TNF α blokörünün kesilmesiyle büyük oranda geriler (70).

Nörolojik hastalıklar, demiyelinizan benzeri sendromlar, optik nörit, transvers miyelit, multipl skleroz ve Parkinson hastalığı insidansı genel populasyondan fazla

değildir. Bu konuda bildirilen çoğu vaka raporu etanerceptle ilgilidir, ilacın kesilmesiyle düzelme saptanmıştır (70).

2.2.14. RA TEDAVİSİNDE KISA ETKİLİ İLAÇLAR (NSAİ İLAÇLAR VE KORTİKOSTEROİDLER)

Romatoid artrit hastalık modifiye edici ilaç (DMARD)'ların etkisinin geç başlaması nedeniyle, tedavi başlangıcında DMARD'lar mutlaka NSAİ ilaçlar ve/veya kortikosteroidlerle birlikte verilmelidirler (74). NSAİ ilaçlar, COX-1 ve COX- 2 enzimlerini inhibe ederek prostoglandin oluşumunu bloke eder ve böylece terapötik etkilerini oluşturur (75). RA'de düşük-doz prednizolon (<10 mg/gün), DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla 'köprü tedavisi' olarak kullanılmaktadır (76). Kortikosteroid'ler GK-reseptör kompleksi oluşturarak spesifik DNA bölgesine veya nukleustaki supresör bölgeye bağlanır ve anti inflamatuvar proteinlerin transkripsiyonunun inhibe eder. Lipokortin üretimi artırır. Lipokortin ise fosfolipaz A2'yi inhibe eder ve birçok proinflamatuvar sitokinin (IL-1, IL-2, IL-3, IFN- γ , TNF α) üretimini inhibe eder. Makrofajlardaki kollajenaz, elastaz ve plazminojen aktivatörün sentezini azaltır, T hücre sayısında ve fonksiyonunda azalma oluşturur. Kortikosteroidler hamilelikte kullanılabilir (74). Bu durumda prednizolon tercih edilmelidir. Laktasyon sırasında süte geçen kortikosteroid miktarı çok az olduğundan, 20 mg'dan düşük dozlarda rahatlıkla bebek emzirilebilir. Kortikosteroid tedavisinin yan etkileri; osteoporoz, osteonekroz, steroid miyopatisi, oftalmolojik (katarakt, glokom), gastrointestinal (peptik ülser, divertikülit), kardiyovasküler (dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon), sıvı ve elektrolit inbalansı, ödem, diyabetes mellitus, infeksiyon (olağan ve/veya fırsatçı infeksiyonlar), hipotalamopitüiter aks supresyonu, adrenal kriz ile psikolojik ve davranışsal bozukluklardır (psikoz, minör duygudurum değişiklikleri) (74). RA'lı hastalarda osteoporoz riski, steroid kullanımından bağımsız olarak artmıştır. Steroid kullanımı ile bu risk ikiye katlanmaktadır (77). Bununla birlikte 5 mg/gün dozunda steroid kullanımı bile osteoporoz riskini artırır. RA tedavisi sırasında düzenli olarak kemik mineral dansitesi ölçülmelidir. ACR steroid alan hastaların, günde 1500 mg elementer kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini almalarını önermektedir (78).

2.3. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit omurga tutulumunun ön planda olduğu entesiz yerlerinde inflamasyonla giden ve spondiloartropatiler (SpA) olarak adlandırılan bir grup

hastalığın en önemli üyesidir. Bu grubun diğer üyeleri reaktif artrit, psöriyatik artrit, juvenil spondiloartropati ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili spondiloartropatidir. Asimetrik periferik oligoartrit, inflamatuvar tipte bel ağrısı ile akciğer, göz ve kalp gibi diğer organ tutulumları ile karakterizedirler. SpA grubu hastalıklar HLA B-27 ile sıkı birliktelik gösterirler. AS kendisini inflamatuvar tipte bel ağrısı ve ilerleyici tutukluk ile gösteren ön planda aksiyel iskeleti tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla 20-30 yaş arası genç erişkin hastaları etkiler ve belirgin olarak erkek cinsinde daha fazla görülür. Ankiloz, eklemlerin fibröz veya kemiksi yapılarla birleşmesi anlamına gelir. Omurgada bir veya fazla sayıda vertebranın, intervertebral disklerdeki kemikleşme sonucunda birleşmesi söz konusudur. Klasik olarak vertebrayı tutmasına rağmen % 10 hastada ilk görüldüğünde kalça eklemlerinde radyografik değişiklikler görülebilir (79).

2.3.1. ETYOPATOGENEZ

Spondiloartropati grubu hastalıkların patogenezi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hastalığı başlatan veya devam ettiren faktörler araştırılmaya devam edilmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin spondiloartropatilerin patogeneziinde önemli rol oynadığına işaret eden bulgular mevcuttur (79).

Genetik: Genetik yatkınlığın etyopatogeneze katkısı değişkendir. AS ile HLA B-27 arasında kuvvetli ilişki olmasına rağmen diğer bazı genlerin de etyopatogeneze katkısı olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. İkizlerde yapılan çalışmalarda AS'ye HLA B-27'nin katkısının %20-30 kadar olduğu buna karşılık Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) moleküllerinin toplam katkısının % 40-50 kadar olduğu anlaşılmıştır (80). AS'nin toplam konkordansı monozigotik ikizlerde % 63, dizigotik ikizlerde ise %23 bulunmuştur (79). Bu sonuçlara göre hastalık riskinin %90'ının genetik yatkınlıkla ilgili olduğu tahmin edilmektedir. AS etyopatogeneziine genetik etkilerin katkısı, SLE ve RA gibi otoimmüniteden kaynaklandığı düşünülen diğer hastalıklarda olduğundan daha fazladır. Birinci derece akrabasında AS olan HLA B-27 (+) bireylerde hastalığın gelişme riski akrabalarında AS olmayan HLA B-27(+) kişilere göre 6 ile 16 kat kadar artmaktadır (80). AS ile HLA B-27 prevalansı paraleldir (81). AS hastalarının %90-95 kadarı HLA B-27(+) olmasına rağmen popülasyonda HLA B-27(+) bireylerin büyük kısmı sağlıklıdır. Bu da diğer genetik ve çevresel etmenlerin etyolojide rolü olduğunu düşündürür. Yersinya gibi bakteriyel peptitler

dışında olayı başlattığından şüphelenilen bir diğer antijen de kartilaj kökenli tip II kollojen ve proteoglikanlardır (82,83).

Enfeksiyon ve AS: Enfeksiyonların AS'ye muhtemel katkısı araştırılmış ancak toplanan bilgiler ışığında herhangi özel bir enfeksiyonun AS'ye sebep olduğu ya da tetiklediği ortaya konamamıştır (84). AS'nin aksine reaktif artritte bakteriler çok önemli rol oynarlar. Postenterik formda Şigella, Salmonella, Yersinya ve Kampilobakter türleri artritogeniktir. Postvenereal formda ise Klamidya trachomatis patojendir. Bakteriler genital ve intestinal mukozaya yüzeylerini enfekte ederler. Etkilenen eklem sinovyal sıvısında bakteriye karşı meydana gelen reaksiyon bu durumu açıklayabilir (85).

Sitokinler: Etkin hücrelerde TNF α 'nın etkilerini engelleyen antisitokin tedavilere (örneğin: fare-insan anti-TNF monoklonal antikoru infliksimab ve solubl TNF reseptör-immünglobulin ağır zincir füzyon proteini etanercept) iyi cevap alınması TNF α 'nın spondiloartropatilerin patogenezinde çok önemli rol oynadığını kanıtlar (17,20,21).

Entezit: Hastalık sürecinin nerede başladığı ve hangi proinflamatuvar sitokinlerin rol aldığı kritik soru olmaya devam etmektedir. Kronik entezit örnekleri kullanılarak altta yatan kemik iliği kadar entezis yerlerinde de çok sayıda T lenfosit saptanmıştır. CD8-T lenfositler CD4-T lenfositlerin iki katı kadar fazla tespit edilmiştir (86). Hastalığın neden özellikle entezis yerlerini tuttuğu bilinmemektedir. Bir ihtimal hastalığa sebep olan otoantijenlerin sadece entezis yerlerinde olduğudur. Tamamen farklı bir açıklama entezis alanlarının mekanik strese maruz kalması ve bunun inflamatuvar süreci başlatabileceğidir (87).

Sakroiliit: Sakroiliit AS'nin karakteristik özelliğidir. Sakroiliak eklemde TNF α 'nın aşırı üretildiği kesin olarak gösterilmiş ve SpA'larda çok etkili olan anti-TNF tedavilerin kullanımına mantıklı bir gerekçe oluşturmuştur (88). Sakroiliit diğer SpA'ların da tanısal özelliğidir. Sakroiliitte entezisin kendisi hastalığın ilk hedefi gibi görünmemektedir. Erken evrelerde inflamasyon subkondral kemik kadar sinoviyumu da tutar. Sakroiliitin son evresinde trabeküler kemik eklem yerini alarak sakroiliak kemiğin ankilozuna neden olur (88).

2.3.2. PATOLOJİ

Vertebral kolonda, ligamentlerle vertebra arasındaki temas noktalarında, disklerin dış halkasında spondilodiskit, vertebra ile diskler arasında inflamasyonu içeren AS süreci karışık bir süreçtir. Entesopati, detaylı histolojik incelemeler yapılmadan

önce tendon ve ligamentlerin kemik periostuna yapıştığı yerlerin inflamasyonunu olarak adlandırılmaktaydı. Anatomik ve patolojik çalışmalar ışığında entezis yerinin kompleks bir organ olduğu ve bitişik kemik iliği kavitesini de içerdiği anlaşılmıştır (29). Cerrahi spesmenlerde bitişik kemik iliğininde ilgilendiren ödem ve inflamasyon tespit edilmiştir (89). Bu alanda CD8 hücreler CD4'lere göre baskın olmak üzere T lenfositler birikmiştir. USG eşliğinde alınan biyopsilerde bu alanda erken dönemde makrofajların bulunduğu anlaşılmıştır (90). Sinovial tutulum, sinovyumdan elde edilen biyopsilerde fibrin birikimi, sinovyal hücrelerde proliferasyon, orta derecede lenfosit birikimi ve bazen plazma hücre birikimi saptanır. Benzer bulgular RA'da saptanmakla birlikte bu iki patolojiyi ayırt edecek özellik yoktur. Sakroiliit, açık sakroiliak biyopsilerde subkondral granülasyon dokusu, dağınık yeni kartilaj oluşumu alanları ve osteit gösterir (91).

2.3.3. EPİDEMİYOLOJİ

Genel popülasyonda hastalığın prevalansı etnik grup, HLA B-27 sıklığı, değerlendirmeye alınan hastalar ve tanı kriterlerine bağlı olmak üzere %0-1.4 arasında değişir. HLA B-27 sıklığı ile AS arasında kuvvetli bir ilişki vardır. HLA B-27(+) olanlarda AS riski 5-6 kat artar. Bu prevalans değerleri değişik toplumlarda farklıdır. Birinci derece yakınlarında AS olanlarda risk 5,6-16 kat kadar artar. Etkilenen kardeşi olan kişi HLA B-27(+) ise %10-20 risk varken HLA B-27(-) ise % 5 tir (92). Kronik bel ağrısı olanlarda AS prevalansı %4,6 dır (93). AS erkeklerde daha fazla görülür. E/K oranı yaklaşık 2-3/1'dir. Erkeklerde kadınlara oranla daha şiddetli seyrettiği düşünülmektedir (94). Yapılan çalışmalarda fertilité, gebelik sonlanması veya yenidoğan üzerine olumsuz etkileri saptanmamıştır (95). Postpartum dönemde hastaların %60'ında özellikle periferik eklemlerde olmak üzere alevlenme görülebilir.

2.3.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Spinal ve sakroiliyak tutulum: Hastaların %75'inde ilk şikayet bel ağrısıdır. AS deki inflamatuvar tipte bel ağrısı tipik olarak egzersiz ile düzelir ve bel ağrısının inflamatuvar olmayan sebeplerinden ayırımında yardımcı bir özelliktir. Başlangıç 40 yaşın altında ve sinsi ise şüphe artar. Kalça ağrısı sakroiliak tutulumu gösterebilir. Sakroiliak eklemden kaynaklanan ağrı sıklıkla lokalize edilemez ve uyluk arkasına doğru yayılım gösterebilir. Kalça ağrısı hastalığın erken dönemlerinde asimetrik veya yer değiştiren özellikteyken ilerleyen dönemlerde sıklıkla bilateral ve sürekli olur.

Postural anormallikler özellikle aktif hastalığı olanlarda yıllar içinde aşikar hale gelir. Boyunda artan fleksiyon, artmış torasik kifoz ve normal lomber lordozun kaybı omurganın öne doğru eğilmesine neden olur (79).

Omuz ve kalça tutulumu: AS'de sıklıkla kalça eklemi ağrısı görülür. Kalça eklemlerinin diğer hastalıklarındaki gibi kasık ağrısı tipiktir ve ağrı uyluk mediali ile dize doğru yayılabilir. Kalça eklemlerinde fleksiyon deformitesi gelişebilir. Supraspinatus kası tendonunun enteziti omuz ağrısından sorumlu olabilir ve etkilenen omuzda hareket kısıtlılığı gelişebilir. Periferik artrit, Periferik eklemlerde ağrı şişlik ve tutukluk ile kendini gösterir. Genellikle mono veya oligoartriküler eklem tutulumu görülür (79).

Kostovertebral, manibriosternal, sternoklaviküler ve kostokondral inflamasyon: Manibriosternal, sternoklaviküler, akromiyoklaviküler eklemler ile kostokondral bileşmelerin tutulması ileri evrelerde göğüs ekspansiyonunu kısıtlayabileceği gibi bu bölgelerin inflamasyonu angina ile karıştırılabilecek kadar ciddi göğüs ağrılarına sebep olabilir (79).

Extraspinal entezis yerlerinin inflamasyonu: Tendon ve ligamentlerin kemiklere bağlandığı yerler olan entezis bölgelerinin inflamasyonudur. AS ve diğer spondiloartropatilerin karakteristik özelliğidir. Vertebral kolon dışındaki entezis yerleri olan aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yeri, plantar fasya, kostokondral bileşmeler, manubriosternal ve sternoklaviküler eklemler de tutulabilir. Bu bölgelerdeki duyarlılık enteziti düşündürür. Bu bölgelerdeki ağrının nonsteroidal antiinflamatuarlara cevap vermesi entezit ile fibromyalji arasında ayırma yardımcı olur. Fibromyaljide NSAİİ'lara cevap alınmaz (96).

Eklem dışı tutulum:

Konstitüsyonel semptomlar: Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi AS hastalarında da düşük dereceli ateş, yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Bel veya eklem ağrılarından dolayı gece uykusunda düzensizlik yorgunluğa katkıda bulunabilir. Yüksek ateş yetişkin AS hastalarında nadir bir yakınmadır (79).

Akut anterior üveit: Üveit %25-40 ile AS'nin en sık rastlanan eklem dışı komplikasyondur (97). Üveitin şiddeti ile artiküler hastalık şiddeti arasında korelasyon yoktur. Periferik artrit geliştiren hastaların üveit geliştirme ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir (97). Üveit; akut, tek taraflı ağrı, fotofobi ve bulanık görme ile kendini gösterir. Hastalar hemen bir oftalmoloğa gönderilmeli, yarı lamba testi ile hızla tanısı

koyularak tedavi edilmelidir. Steroid ve atropinle uygun şekilde tedavi edildiğinde akut epizot 2-3 ayda yatıştır. Sıklıkla tekrarlar, fakat nadiren görmede kalıcı azalma görülür. Katarakt ve glokom da görülebilir. Sıklıkla posterior sineşi ve artmış intraoküler basınç ile birlikte (97).

Nörolojik semptomlar: Spinal hastalığın birçok komplikasyonu sonucu spinal kord veya spinal sinir basısına bağlı olabilir. Atlantoaksiyal ve aksiyal subluksasyon, En önemli spontan subluksasyon C 1-2 arasında meydana gelendir ve hızla tanı koyulup stabilize edilmezse spinal kord kompresyonuna sebep olabilir. Kauda ekuina sendromu, Şiddetli ankilozu olan ve uzun yıllardır hastalığı devam eden hastalarda ortaya çıkar (98). Lumbosakral sinir köklerinin muhtemelen araknoiditten kaynaklanan hasarına bağlıdır. Hastalar cilt duyusunda anormallikler ile dışkı ve idrar inkontinansından şikayet ederler. Tanı Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konur. Tedavi semptomatik ve gerekirse cerrahidir (98).

Kardiyopulmoner hastalık: AS'ye sekonder asemptomatik kardiyovasküler hastalık alışılmış değildir (99). Aortik regürjitasyon skar dokusundan kaynaklanır. Valvuler replasman endikasyonları diğer sebeplerdekilerle aynıdır. Birçok AS hastasında göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır. Uzun süreli hastalığı olanlarda %1.3-15 arasında değişen oranda asemptomatik apikal pulmoner fibrozis görülebilir. Spontan pnömotoraks nadir bir komplikasyon olarak görülebilir. Fibrotik hastalık ve sigara içimi de spontan pnömotoraks için risk faktörüdür. Pulmoner fonksiyon testlerinde ventilasyon kapasitesi korunduğu halde difüzyon kapasitesinde ve total akciğer kapasitesinde azalma görülebilir (98,99).

Renal hastalık: AS'de analjezik nefropatisinden başka 2 farklı renal hastalık görülür: Bunlar Immünglobulin A (Ig A) nefropatisi ve amiloidozdur. Ig A nefropatisi alışılmış değildir, hematüri ve protenüri ile şüphelenilir. Sekonder amiloidoz da nadirdir ve uzun süreli aktif hastalığı olanlarda görülür. Hastalar tipik olarak son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilen nefrotik sendrom kliniği gösterirler. Tanı renal, rektal ve cilt altı yağ dokusu biyopsisi ile konur. Böbrek yetmezliği olanlarda prognoz kötüdür (100).

Osteopeni: Kemik mineral dansitesi uzamış aktif hastalıkta azalır (103). Osteopeni veya aşikar osteoporoz vertebra fraktürüne yol açabilir. Kemik mineral dansitesinin dual foton absorpsiyometri ölçümleri syndesmofitlerden dolayı yanlış olarak yüksek saptanabilir. Syndesmofitlerin varlığında kemik dansitesi dual enerji kantitatif BT ile tahmin edilebilir (102,104).

2.3.5. LABORATUAR

Genelde rutin kan incelemeleri yardımcı olmaz. Normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz. Hastaların %75'inde artmış ESH veya CRP bildirilmiştir. Ancak klinik hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir. Seçilmiş olmayan bir hasta popülasyonunda inflamatuvar barsak hastalığı olsun veya olmasın periferik artriti olan hastalarda sırasıyla %62 ve %61 olarak saptanan ESH ve CRP artışı, sadece spinal hastalığı olanlarda sırasıyla %45 ve 48 bulunmuştur. Hastalık aktivitesini değerlendirmekte ikisi de üstün değildir. Hastaların %15'inde normokrom bir anemi olabilir. Bazı hastalarda serum alkale fosfataz yüksekliği görülür ancak hastalık aktivitesi ya da süresi ile ilgili değildir. AS'de serum IgA değerinde bir miktar yükselme sıktır (103,105).

2.3.6. GÖRÜNTÜLEME

Uzun süredir hastalığı mevcut olanlarda uygun görüntüleme tekniği kullanıldığında sakroiliak eklemlerde anormallikler vazgeçilmez bulgudur. Sakroiliak eklemleri görüntülemek için kullanılabilir teknikler sintigrafi, USG, direkt grafiler, konvansiyonel tomografi ve MRG dir. Bunlardan sintigrafinin spesifitesi düşük olması ve konvansiyonel BT'nin yüksek radyasyon oranı nedeniyle tanı veya izlem amacıyla rutinde kullanılması önerilmez (106).

Direkt pelvis grafisi: En spesifik radyografik değişiklikler sakroiliak eklemlerde görülür. Buna rağmen direkt grafiler hastalığın ilk yıllarında normal olabilir ya da şüpheli değişiklikler içerebilir (106). Entesopati; iskial tüberositas, iliak kanat, symphysis pubis ve femur torakanterinde erozyonlara ve osteite sebep olabilir. Direkt grafilerde sakroiliiti derecelendiren radyografik skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo-2).

Tablo-2: Sakroiliit derecelendirilmesi

Derece	
0	Normal
1	Şüpheli
2	Minmal sakroilit
3	Orta düzeyde sakroiliit
4	Ankiloz

Direk vertebra grafileri: İnflamatuar ve destrüktif spinal tutulumun erken bulgusu anterior ve posterior spondilitten kaynaklanan vertebra kareleşmesidir. Geç dönem bulguları ise proliferatif değişiklikler olan sindezmofitler, faset eklemlerde ankiloz, anterior longitudinal ligamentte kalsifikasyon ve anterior atlantoaksiyal subluksasyondur. Direkt grafilerde görülebilecek diğer bulgular ise spondilodiskit ve fraktürler ile osteoporozdur (106).

MRG: Sakroiliak eklemlerin MRG incelemesi tercihen STIR (short tau inversion recovery) tekniği ile yapılır. Tipik MRG değişikliği T2 imajlarda sakroiliak eklem çevresinde ödemi düşündüren sinyal artışıdır (107). Vertebraların ilik alanlarında da benzer değişiklikler tespit edilebilir. Bu değişiklikler gadolinyum kullanılması ile daha bariz olarak görülebilir (107). Bu MRG değişiklikleri direkt grafileri normal olan hastalarda tespit edilebilir.

2.3.7. TANI

Hastalığın tanısı sakroiliitin tespiti yanında eşlik eden klinik bulgularla konur. Bunun için yaygın olarak Modifiye New York kriterleri kullanılmaktadır (Tablo-3). Ancak sakroiliitin aşikar hale gelmediği erken dönemlerde klinik kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle tanı bazen hekimin önsezilerine dayanır. AS tanısı inflamatuvar tipte bel ağrısının tanınması ile başlar. İnflamatuar bel ağrısını diğer sebeplere bağlı bel ağrısından ayırt eden özellikler; egzersizle düzelme ancak istirahatle atma, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu, sabaha karşı bel ağrısı ile uyanma, yer değiştiren kalça ağrısı. Bu kriterlerden en az ikisinin tamamlanması %70.3 sensitivite ve %81.2 spesifiteye sahiptir. AS'nin genel popülasyondaki prevalansı düşük olduğu için inflamatuvar bel ağrısının temel kriter olarak kullanılmadığı durumlarda yanlış olarak AS

tanısı konulabilir. Bu nedenle inflamatuvar bel ağrısının tanınması kritik öneme sahiptir (108).

Tablo-3: Tek taraflı 3 ya da 4. derece sakroiliit veya iki taraflı 2 veya 4. derece sakroiliit ve herhangi bir klinik ölçüt kesin tanı koydurur.

Modifiye New York Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Egzersiz ile düzelen ve dinlenme ile azalmayan en az 3 ay süreli bel ağrısı• Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemde hareket kısıtlılığı• Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma• İki taraflı 2 ya da 4. derece sakroiliit• Tek taraflı 3 ya da 4. derece sakroiliit

Öykü: Hastalarda bel ağrısının inflamatuvar tipte olup olmadığı ve tam medikal öyküsü saptanmalıdır. Daha önceki enfeksiyon öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığına ait anamnez, psöriazis, üveit, ailede artrit veya spondilit öyküsü özellikle önemlidir. Sistemlerin gözden geçirilmesi ile AS'nin buna benzer eklem dışı bulguları tanımlanabilir. Pozitif aile öyküsü tanıya önemli katkı sağlar. İnflamatuvar bel ağrısı ve pozitif aile öyküsü olan bireylerde AS ihtimali %50 civarındadır (108).

Fizik muayene: Patognomonik fizik muayene bulgusu yoktur. Spinal motilite ve/veya göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma AS'yi telkin eder ve tedavi altındaki hastalarda da hastalığın ilerleyişinin takibi için kayıt edilmelidir. Bu ölçümler şunları içerir: Bel hareketlerinde kısıtlanma AS'nin klinik özelliği olmasına rağmen AS'ye spesifik değildir. Spinal mobilite genelde omurganın öne fleksiyonunu ölçen Schober testi ile değerlendirilir. Normal bireylerde 5 cm üzerinde artış olması beklenir. Oksiput duvar mesafesi ölçümü spinal motiliteyi ölçen diğer bir yöntemdir. Artmış oksiput duvar mesafesi lomber ve servikal lordozun kaybı ve artmış torasik kifoz ile ilişkilidir. Oksiput ile duvar arasındaki mesafe boyun omurlarındaki fleksiyon deformitesinin derecesi hakkında bilgi verir. Göğüs ekspansiyonu, 4. İnterkostal aralıktan (kadınlarda meme altından) ölçülür. Hastaya sonuna kadar nefes alması söylenir ve tekrar ölçülür. Normalde ekspansiyon 5 cm den fazladır. 2,5 cm den küçük ekspansiyon anormaldir. Kollar havada ve eller başın arkasında birleştirilmelidir. Sakroiliak eklem hassasiyeti, Sakroiliak eklem bölgesinde ve kalçalarda ağrı hisseden hastalarda sakroiliak hassasiyet sakroiliak eklem üzerine direkt basınç uygulayarak ortaya çıkarılabilir. Ek olarak

sakroiliak eklemlere stres uygulayan üç manevra daha bu amaçla kullanılır. Kalça eklemi tutulumu, Erişkin dönemde sakatlığa sebep olabilen kalça eklemi fleksiyon deformitesi açısından muayenesi özellikle önemlidir. Çünkü kalça eklemi tutulumu çocuk ve adolesanlarda hastalığın başlangıç yeri olabilir. Periferik eklem tutulumu, Periferik eklem ağrısı ve tutukluğu sinovit veya entezit bulgusu olabilir. Semptomatik eklemler ve ulaşılabilir entezis yerleri şişlik hassasiyet ve hareket miktarı açısından muayene edilir (108,109).

Laboratuvar testleri: ESH ile CRP değerlendirilmesi ve HLA B-27 varlığı ya da yokluğunun tespiti yararlı olabilir. AS tanısında bu testlerin karakteristikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada CRP %51 sensitivite %75 spesifiteye HLA B-27 ise %89 sensitivite ile %94 spesifiteye sahip bulunmuştur (109). Nitekim inflamatuvar özellikler taşıyan kronik bel ağrısı olan bir kişi HLA B-27 de (+) ise yaklaşık %50-60 oranında AS'ye ilerleme ihtimali mevcuttur (108,109).

Görüntüleme: Direkt grafilerde sakroiliak eklemlerde anormal görünüm AS nin karakteristik bulgusudur. Tek anteroposterior sakroiliyak grafi tanı için gerekli değişiklikleri göstermekte yeterlidir (genişleme, erozyonlar, skleroz, ankiloz). Aynı zamanda kalça eklemleri de değerlendirilebilir. Eğer düz grafilerde patolojik değişiklikler görülemezse ancak AS şüphesi kuvvetliyse ileri görüntüleme teknikleri gereklidir. MR sakroiliit için en duyarlı ve hassas görüntüleme tekniğidir (107,110). Yağ baskılamalı T2 ağırlıklı imajlarda bitişik kemik ve kemik iliği alanlarında ödem varlığına işaret eden sinyal artışı erken dönemlerde fark edilir (111). 36 AS hastası ve 53 sırt ağrısı olan kontrol grubu hastası içeren bir çalışmada sakroiliak eklem MR'ının %83 sensitivite ve %93 spesifisiteye sahip olduğu tespit edilmiştir (112). Kronik bel ağrısı olan hastalarda AS ihtimali MR değişiklikleri mevcutsa %5'den %38'e çıkarken inflamatuvar bel ağrısı tarifleyenlerde oran %'14'den %65'e çıkar. MR'ın kontrendike olduğu düz grafileri normal olan hastalar (örneğin pacemaker olanlar) BT ile sakroiliit açısından değerlendirilebilirler. Sakroiliak eklemlerin kronik değişikliklerinin BT ile değerlendirilmesi MRG ve düz grafilerden daha iyi olmasına rağmen yüksek gonadal radyasyon oranı nedeniyle rutin kullanımı önerilmez. Daha da önemlisi akut inflamatuvar değişiklikleri tespit etmede yetersizdir. USG, MRG ye göre daha ucuz olmasına rağmen operatör ve ekipmana bağımlıdır. Kas iskelet sistemi USG'si ile sakroiliitin tespiti ve paraspinal dokuların spondilitten kaynaklanan artmış vaskülaritesinin USG ile saptanma potansiyeli klinik pratikte kullanılması önerilmeden önce daha fazla değerlendirilmeye

muhtaçtır. Bazı veriler renkli doppler USG'nin AS nin erken tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (113).

2.3.8. AKSİYEL SPONDİLOARTRİTİN ERKEN TANISI

Omurga ve sakroiliak eklemlerde karakteristik değişikliklerin varlığında AS'nin kesin tanısı kolaylıkla konulabilir. Ancak önemli sayıda bir hasta grubunda radyografik değişiklikler semptomların başlamasından yıllar sonra ortaya çıkar. Bu hastalarda kronik inflamatuvar tipte bel ağrısı, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonları AS'nin erken tanısına yardımcı olabilir (110,114).

2.3.9. AYIRICI TANI

Sistemik artritlerin diğer tipleri AS den ayırt edilmelidir.

- RA genellikle küçük eklemleri simetrik olarak tutmasından ve sıklıkla Romatoid Faktör (RF) pozitifliği, anti siklik sitrulinlenmiş protein (CCP) pozitifliği ve HLA B-27 negatifliğinden dolayı AS'den kolayca ayırt edilir.

- Reaktif artrit ve psöriatik artrit de sakroiliak eklemleri tutabilir ve HLA B-27(+) olabilir. Eklem dışı bulguların varlığı bu hastalıklarda önemlidir. İntestinal veya genitoüriner sistem enfeksiyonları öyküsü reaktif artrit için önemlidir. Tipik psöriatik cilt ve tırnak değişiklikleri olan hastalarda psöriatik artrit düşünülür.

- İnflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte olan spondiloartropati AS'nin klinik spektrumunun bir parçası olabilir. Bazı hastalar artropatinin başlangıcından yıllar sonra bile inflamatuvar barsak hastalığın klinik özelliklerini göstermez.

- Olekranon, patella, kalkaneus, omuz ve asetabulum gibi ekstraspingal alanlarda da hiperosteoz tespit edilebilir (110,115).

2.3.10. TEDAVİ VE PROGNOZ

AS hastalarında tedavinin amaçları şunlardır: Ağrı ve tutukluk gibi semptomların en aza indirilmesi, hastanın en iyi fonksiyonel kapasiteye ulaştırılması, kalça, omuz ve/veya periferik eklem tutulumu olan hastalarda ankiloz ve eklem hasarının engellenmesi, omurganın kemik erozyonları ve ankilozunu ile omurga deformitelerinin önlenmesi, üveit ve aort kapak yetmezliği gibi AS ile ilişkili durumların düzeltilmesi, omurga kırıkları ve özellikle servikal fleksiyon kontraktürlerinin önlenmesi. AS'nin tedavisinde hatırı sayılır ilerlemeler olmuştur. İlk

bilgiler TNF α blokörleri ve NSAİİ kullanımının radyolojik değişiklikler ve ödemin gerilemesini sağladığı yönündedir. AS'nin aktivitesinin değerlendirilmesinde uluslararası bir sistem önerilmiştir (116,117).

Hastalığın aktivite ve şiddetini göstermede 4 gösterge kullanılır:

- Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi (BASDAI); yorgunluk, omurga ağrısı, periferik eklem şişlik veya ağrısı, sabah tutukluğunun şiddet veya süresi ile ilgili 6 görsel skalayı içerir. Her soruya hasta tarafından 0 dan 10'a kadar bir puan verilir. Toplam puanın ortalaması alınarak BASDAI hesaplanır. Bu yöntem muhtemelen hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en yararlı yöntemdir.
- Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (BASFI) ise günlük aktiviteler ile ilgili 10 görsel analog skala içerir.
- Dougados fonksiyonel indeksi (DFI) değişik günlük aktiviteleri başarma performansını değerlendiren 20 cevaptan oluşur.
- ESH ve CRP ölçümleri yararlı laboratuvar parametrelerdir (116,117).

Prognoz: Birçok hasta hafif hastalığa sahiptir ve fonksiyonel kapasitesi hemen hemen tama yakındır. Bununla birlikte hastaların küçük bir kısmında ciddi iskelet kısıtlamaları ve hayatı tehdit eden eklem dışı komplikasyonlar meydana gelir. Hastalık aktivitesi daima hastadan hastaya değişir. Hastaların ancak %1'inde hastalık aktivitesi tamamen kaybolur (113).

Spinal kord hasarı: AS hastaları sapinal fraktürlere maruz kalabilir. AS hastalarında spinal kord hasar oranı genel popülasyona göre 10 kat artmış olarak bulunmuştur. En sık olarak kayma ve düşmelerden kaynaklanır ki genel popülasyonda bu sebeple spinal kord hasarı çok nadirdir (116).

Mortalite: Uzun süreli popülasyon çalışmaları göstermiştir ki AS'nin mortalite üzerine etkisi yoktur. Tıbbi nedenlerle hastaneye yatırılan hastalarda bile mortalite hızı genel popülasyondan sadece 1,5 kat fazladır (117). Sekonder amiloidoz ve kardiyovasküler komplikasyonlar AS'ye bağlanabilecek en önemli ölüm sebepleridir. Ayrıca AS hastalarında diğer bazı romatolojik hastalıklarda olduğu gibi lenfoma gelişme riski anlamlı derecede artmış bulunmamıştır (118).

Sigaranın bırakılması: Sigaranın bırakılması herkese önerilmekle birlikte AS hastalarında özellikle önemlidir. Sigara içimi hastaların risk faktörlerinin fonksiyonel kapasitede azalma ile sonuçlanabilecek şekilde olumsuz yönde etkileyebilir. Restriktif

akciğer hastalığı üzerine kronik obstrüktif akciğer hastalığı eklenme riski de diğer bir sebeptir (118).

Fizik tedavi ve egzersiz: Fizik tedavi, egzersiz ve medikasyonlar tedavinin başlıca dayanak noktasını oluşturur. Spinal veya periferik eklem deformitesi olan hastalar cerrahiden faydalanabilir. Fizik tedavi uygulanan hastalar eklem hareket aralığında düzelme ve semptomların azalması açısından belirgin düzelme sağlanabilir. Tüm AS hastaları ev egzersiz programı uygulamalıdır. Spesifik bel egzersizleri hastalar tarafından düzenli olarak uygulandığında hastaların ağrılarında azalma ve fonksiyonel kapasitesinde düzelme sağlar (116,117).

Farmakolojik tedavi: Farmakoterapi; analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sülfosalazin, metotreksat ve özellikle anti-TNF ajanlardan olmak üzere antisitokin tedavilerden oluşmaktadır. Sistemik kortikosteroidler sınırlı role sahiptir fakat intraartiküler enjeksiyonları bazı hastalarda yararlı olabilir (116).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Birçok aktif AS'li hasta ağrı ve tutukluk açısından NSAİİ'den fayda görür. AS'de NSAİİ kullanımı ile ilgili iki önemli konu vardır, birincisi selektif siklooksijenaz (COX) 2 inhibitörlerini de içeren NSAİİ seçimi, ikincisi ise sürekli ya da ihtiyaç halinde kullanımın karşılaştırılmasıdır. İndometazin en azından hastaların bir kısmında en etkin NSAİİ'dir (119). Diğer bir sık kullanılan NSAİİ de naproksendir (119). Total etkin doz ikiye bölünmüş halde 1,0-1,5 gr/gün'dür. 6 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada plaseboya göre çok daha etkin bulunmuştur (119). NSAİİ'lerin kullanılmasına rağmen sıklıkla maksimum doza çıkılması gerekir. Bir NSAİİ'nin yararlı olup olmadığını değerlendirmek için yaklaşık iki hafta düzenli kullanılması gerekir. İndometazin ve naproksen arasındaki etkinlik farkı en iyi olarak hasta tarafından tariflenir ve ikisi arasında çok az hasta birinin diğerine üstün olduğunu belirtmiştir. Bütün NSAİİ'lerin yan etki profili birbirine benzer orandadır. Sınırlı veriler COX-2 inhibitörlerinin en az konvansiyonel NSAİİ'lar kadar etkin olduğunu göstermektedir (119). Ancak muhtemel kardiyovasküler yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. Gastrointestinal kanama açısından riskli olması nedeniyle konvansiyonel NSAİİ kullanan hastaların tedavisine proton pompa inhibitörü eklenmelidir. NSAİİ'lerin sürekli kullanımı radyolojik progresyonu yavaşlatabilir. Geniş bir hasta grubunda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada sürekli NSAİİ kullananlarla ihtiyaç halinde kullananlar karşılaştırılmış ve iki yıllık dönemde sürekli NSAİİ kullananların %73'ünde radyolojik progresyon anlamlı olarak gerilemiştir (120).

TNF α antagonistleri: Etanersept, infliksimab, adalimumab gibi TNF α inhibitörleri çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. AS hastalarının yaklaşık %80'i anti-TNF tedaviye cevap verir ve yaklaşık yarısı en az %50 düzelme gösterir. Cevap tipik olarak hızlıdır, 12 haftada %50'den fazla cevap alınan hastaların %80'i tedavinin ilk 6 haftasında cevap verir. Anti-TNF tedavinin uzun dönem etkileri tam olarak bilinmez ancak başlangıç cevabı bir çalışmada en az 2 yıl kalıcı olduğu görülmüştür. Anti-TNF tedavi üveitin sıklık ve tekrarını da azaltmaktadır. Bir anti-TNF ajana cevapsız olan veya tolere edemeyen hastalar diğer bir anti-TNF ajana cevap verebilir. Genel yan etkileri, latent tüberkülozun aktivasyonu ve demiyelinizan hastalıkların ataklarının gelişmesi gibi potansiyel yan etkileri bu ajanlar kullanılırken göz önünde bulundurulmalıdır (119,120,122).

İnfliksimab: AS'de infliksimab ile ilgili cesaret verici sonuçlar tespit edilmektedir. Sinoviyal histopatoloji üzerindeki yararlı etkileri tedavi öncesi ve tedavi sırasında yapılan sinovyum biyopsileri ile birçok kontrolsüz çalışmada gösterilmiştir (123). Sinoviyal histopatoloji üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bunlar; vaskülaritede, sinovyum kaplayan tabaka kalınlığında, sinovyumun nötrofiller ve T hücreler ile infiltrasyonunda azalmadır (124). İnfliksimab'ın radyolojik progresyona da yararlı etkileri vardır (119).

Etanersept: Etanersept hakkındaki kısıtlı bilgiler etkisinin tedavi bırakılınca hemen kaybolduğu yönündedir. Sinovyal vaskülarite ve yüzeyi kaplayan inflamatuvar tabakanın tedavi ile azaldığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada etanersept'in AS'de etkili olduğu kanıtlanmıştır (118).

Adalimumab: İnsan kökenli monoklonal anti-TNF antikordur ve plaseboda çok daha etkindir (119).

Sülfosalazin: Anti-TNF tedaviden önce tek hastalık modifiye edici ajan sülfosalazin olmasına rağmen artritte etkinliği iyi anlaşılmış olan sülfosalazin orta derecede etkili bir ajandır. 2006'da yayınlanan 11 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde ESH'de azalma ve spinal tutukluğun düzelmesinde plaseboya oranla anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Ancak ağrı genel hasta değerlendirme anketi, fiziksel fonksiyon, spinal hareket ve hekimin genel değerlendirme anketi gibi diğer parametrelere göre plasebo ile arasında fark bulunmamıştır. Ciddi yan etkiler sık değildir. Sülfosalazin ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu küçük olmasına rağmen birkaç geniş çaplı çalışmada periferik artrit olan hastalarda sülfosalazin yararlı bulunmuştur (121).

Metotreksat (Mtx): Mtx'in AS hastalarında yararlı olduğuna ait birçok veri mevcuttur. Ancak 2006'da yapılan bir metaanalizde yararlı etklilerine dair kanıt bulunamamıştır. Genelde 3 ay tedaviye rağmen fayda sağlanamamışsa metotreksat terk edilmelidir. Anti-TNF tedavinin keşfedilmesi ile Anti-TNF monoklonal antikorlara karşı otoantikör oluşması vasıtasıyla olan Anti-TNF ajan direncinin gelişmesinin önlenmesi hariç mtx bu konuda ilk seçenek hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) olmaktan çıkmıştır (122).

Glukokortikoidler: Glukokortikoidlerin AS'deki etkinliği klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bu hastalar zaten önemli derecede kemik kaybına sahipken steroidler bu durumu artırabilir. İntraartiküler enjeksiyonları ve ağırlı plantar fasyaya lokal enjeksiyonu periferar artrit ve plantar fasiite yararlı olabilir. Aşil tendonuna lokal enjeksiyonu tendon rüptürü olabileceğinden dolayı önerilmez. Sistemik medikasyona cevap alınamayan ve şiddetli sakroiliak ağrısı olan hastalarda sakroiliak ekleme uzun etkili lokal glukokortikoid enjeksiyonları yararlı olabilirken bazı hastalarda etkili bulunmamıştır (123).

2.4. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) erişkinlerde antimikrobiyal ajanların en sık kullanıldığı enfeksiyonlardır. Sağlıklı toplumda en sık karşılaşılan ve en sık ayaktan tedavi uygulanan hasta grubunu da yine ÜSE oluşturmaktadır (125).

2.4.1. TERMİNOLOJİ:

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) genel bir ifade olup sadece idrarda bakteri varlığını ifade eder. İnfeksiyonun lokalize olduğu anatomik bölgeye göre tanımlayacak olursak;

Alt ÜSE'leri: Sistit, mesane enfeksiyonunu beliten bir tanımdır ve genellikle alt ÜSE olarak ifade edilir. Yüzeysel mukoza enfeksiyonu olup tedavisi kolaydır. Üretrit veya uretranın inflamasyonu sıklıkla cinsel yola bulaşan patojenler aracılığı ile oluşmaktadır. Erkeklerde üretrit, sık idrara çıkma olmaksızın, üretral akıntı ve dizüri ile kendini gösterir. Kadınlarda üretrit semptomları sistit semptomları ile aynıdır. Genellikle dizüri ve sık idrara çıkmaktan yakınırılar ancak idrar kültürleri genelde sterildir. Prostat enfeksiyonları akut yada kronik hastalık şeklinde kendini gösterebilir. Kronik bakteriyel prostatit, erkeklerde tekrarlayıcı sistitin en önemli nedenidir (125).

Üst ÜSE'leri: Akut pyelonefrit, böbrek parankiminde gelişen inflamatuvar bir olayı ifade eder. Genellikle bakteriyel etkenlerle gelişmekte olup tedavisi sistitlere oranla daha zordur. Kronik piyelonefrit, böbreklerin diffüz, interstisyel ve inflamatuvar hastalığının histopatolojik özelliğini ifade eder, özgül olarak enfeksiyonu ifade eden bir tanım değildir (125).

Komplike olan ve olmayan ÜSE: Komplike olmayan ÜSE, herhangi bir anatomik anormallik veya nörolojik bir fonksiyon bozukluğunun eşlik etmediği gebe olmayan genç kadınlar ile orta yaşlı kadınlarda gelişen sistiti ifade eden bir tanımdır. Antibakteriyel tedaviye çok iyi yanıt verirler. Komplike ÜSE, mesane dışında gelişen enfeksiyonlar ile obstrüksiyon, yabancı cisim, miksiyon sonrası rezidüel volüm artışı, çocuklarda, erkeklerin çoğunda ve gebe kadınlarda gelişen enfeksiyonları ifade eder (126,127). İmmün yetmezlikli hastalarda, gebelikte, diabetes mellitus veya orak hücre anemili hastalarda gelişen ÜSE'lerin ya da çoklu antibiyotik dirençli bir ajanla gelişen ÜSE'lerin 'yüksek risk grubu' olarak değerlendirilmesini önermektedir (127).

2.4.2. EPİDEMİYOLOJİ VE FİZYOLOGİ

Erken bebeklik döneminde (<3 ay) ÜSİ erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla daha sık gelişir. Ancak daha sonra bu oran tersine döner. Yaşlı erkeklerde ve kadınlarda yaklaşık olarak aynı prevalansa sahiptir. Okul öncesi dönemde; kızlarda %3-5 iken erkeklerde %0.5. Okul döneminde; kızlarda %5 erkeklerde %0.5. Erişkin döneminde; erkeklerde %0.5 kadınlarda cinsel temas öyküsü olanlarda %4-5, cinsel temas öyküsü olmayanlarda %0.5-2 oranında görülür (125).

Erkek ve kadınlarda distal üretra hariç üriner sistem sterildir, bazı gram negatif ve pozitif mikroorganizmalar ile kolonize olabilir. Asendan yol ÜSE enfeksiyonu oluşmasındaki en önemli yol olup kadınlarda primer ve tekrarlayıcı enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmalar vagina girişi, üretra ve ardından mesanede kolonize olan koliform bakterilerdir. Erkeklerde prostat tekrarlayıcı ÜSE'lerin gelişiminde majör bir rol oynar. Hematojen yayımlı enfeksiyonlar, bakteriyemiye sekonder olarak ÜSE'na neden olabilir, akut piyelonefrit gram negatif bakteriyemi sonucu, böbrek absesi intrarenal ve perinefritik abseler ile hematojen yolla ÜSE'na neden olabilir. Üriner sistemde enfeksiyonun gelişip gelişmeyeceği inoküle olan bakteri sayısına, mikroorganizmanın virülansına ve üriner sisteme ait doğal savunma mekanizmalarına bağlıdır (128,129). Özellikle hematojen kaynaklı enfeksiyonlarda enfeksiyonun başlaması için böbreğe fazla miktarda bakterinin ulaşmasına gerek olduğu

gösterilmiştir. Üriner sistemede enfeksiyon oluşturabilme yeteneği bakterinin türüne göre değişiklik gösterir. Ancak, bazı türler piyelonefrit oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Bunlar, *Escherchia Coli*, *pseudomonas türleri*, *enterokoklar* ve bazı mantarlardır (130,131). Üriner sistem boyunca etkin olan ve üriner sistem enfeksiyonlara karşı dirence katkı sağlayan savunma mekanizmaları vardır. Mesanenin tam olarak boşalması en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Rezidü idrar miktarı fazla olduğunda idrarda fazla sayıda bakteri kalabilir (132). İşemeden sonra 100 ml'den fazla rezidü idrar miktarının, enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olabilecek önemli bir retansiyon miktarı olduğu düşünülmektedir (127). Vezikoüreteral valv, mesane kaynaklı bakteriüri geliştiğinde, mesanedeki bakterilerin mesaneden üretere doğru reflüsünü engellemek suretiyle enfeksiyonun yayılmasına karşı bir bariyer oluşturur. Erkeklerde, kadınlara oranla daha uzun olan uretranın enfeksiyona karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Normal vajinal floranın değişmesi, kontraseptif, diyafram ve spermisit kullanımı, postmenapozal kadınlarda oluşan vajinal atrofi ile birlikte vajen girişinde Enterobacteriaceae üyeleri ile kolonizasyon artar ve bu da tekrarlayıcı ÜSE olasılığını artırır (133). Üriner sistemdeki yabancı cisimler, diyabetes mellitus, böbrek taşları ve kalıcı mesane kateteri ÜSE'nuna neden olup üriner ÜSE sıklığını artırır (134).

2.4.3. KLİNİK BELİRTİLER

Sık idrara çıkma, dizüri, alt abdominal suprapubik rahatsızlık hissi, kostovertebral açığı hassasiyeti ve böğür ağrısı gibi belirtiler özgül olmayan belirtiler olup hem alt hemde üst üriner sistem enfeksiyonlarında görülebilir (129).

Alt ÜSE: Dizüri veya işeme sırasında yada hemen ardından oluşan yanma, idrara sıkışma ve sık idrara çıkma genellikle sistit belirtileridir. Suprapubik ağrı, dolgunluk veya basınç hissi de bulunabilir (127). Normal koşullarda, komplike olmayan alt ÜSE'larda sistemik semptomlar bulunmaz. Ateş genellikle yoktur. Kadınlarda daha önceden kanıtlanmış sistit atakları ve diyafram kullanımı, sistit olasılığını düşündürür (133). Vajinit ile birlikte idrar akışı sırasında mukoza yüzeyinin irritasyonuna bağlı dizüri gelişebilir. Hastanın perineal, labiyal veya external dizüriden yakındığı durumlarda, tablonun vajinit olabileceğinden kuşkulmalıdır. Çalışmalar alt ÜSE semptomları olan kadınların üçte birinde sistit olmaksızın yalnızca uretrit olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda sık idrara çıkma ve dizüri yakınmaları vardır, klinik olarak sistite benzerlik gösterir. Hastalarda genellikle ateş yoktur. İdrar tetkikinde bakteri olmaksızın piyüri gözlenir. Erkeklerde uretrit sıklıkla eş zamanlı uretral akıntı ve dizüri

ile birlikte olmasıyla tanınır. Prostatit semptomları dizüri, sık idrara çıkma ve idrara sıkışmanın olduğu sistit semptomları şeklinde kendini gösterebilir, ancak idrar yaparken duraksama, kesik kesik idrar yapma, gece idrara kalkma veya işeme sonrası damlama şeklinde idrar gelmesi gibi mesane çıkışı obstrüksiyonu belirtileri de ön plana çıkabilir (135).

Üst ÜSE: Üst ÜSE olasılığının yüksek olduğuna işaret eden ipuçları, idrar yolları ile ilgili yapısal bir anormallik veya geçirilmiş piyelonefrit, çocukluk çağında geçirilmiş ÜSE, diyabet, 7 gün veya daha uzun süren ve sistit düşünülen bir hastada kısa süreli tedaviye yanıt alınamayışıdır. Akut piyelonefritli hastalarda yüksek ateş, üşüme-titre ve lomber ağrı gibi karakteristik bulgular vardır. Alt ve üst ÜSE ayırımında ateş en güvenilir klinik bulgudur. Üşüme titremenin olması ÜSİ'nin bakteriyemi ile komplike olmuş olabileceğine işaret eder. Bulanı, kusma, ishal veya kabızlık görülebilir. Muayenede genellikle kostovertabral açısı hassasiyeti ve böğür ağrısı vardır (136). Renal abseler piyelonefrite benzer belirti ve bulgularla kendini gösterir. Üst ÜSE olan bir hastada uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen ateş 48-72 saatten daha uzun süre devam ederse renal abse düşünülmelidir (137).

2.4.4. TANI

ÜSE'lerin laboratuvar tanısı piyüri ve bakterüri varlığının saptanmasına odaklanır. ÜSE'leri erişkinlerde en sık gözlenen ve en çok tedavi uygulanan enfeksiyonlardır. Bu nedenle ÜSE'lara yaklaşımda maliyet-etkinlik stratejilerine mutlaka uyulmalıdır.

İdrarın mikroskopik incelemesi: ÜSE'nundan kuşkulanan hastalarda laboratuvar tanısı için ilk aşamada genellikle idrar sedimentinde lökosit araştırmak üzere mikroskopik inceleme yapılır. Piyüri ve enfeksiyon arasında çok yüksek bir ilişki olup dikkatli bir idrar sedimi muayenesi ile idrar yolu enfeksiyonundan şüphelenilen tüm hastalarda endikedir. Piyüri, santrifüje sedimde yüksek büyütmede her sahada 4-5 lökositte denk olan, santrifüje edilmemiş idrarın her ml'sinde en az 2-5 bin lökositin varlığı olarak tanımlanmıştır (135). Piyüri olmayan gerçek bir enfeksiyon nadir görülürken, piyüri aşırı bakteriyel enfeksiyonun yokluğunda oluşabilir, özellikle akut üretrit, böbrek tüberkülozu, üriner sistemin yabancı cisim veya tümörleri ve genital sistemin bakteriyel olmayan enfeksiyonları ile ilgili olabilir (136). Özellikle santrifüj edilmemiş idrarın mikroskopik incelemesinde görülen bakteriler ÜSE ön tanısı için yararlı bir test olabilir. 100.000 koloni oluşturan birimden daha az sayıda olan bakteri olması durumunda,

santrifüj edilmemiş idrarda mikroskopik olarak genellikle bakteri görülemez. Gram boyama taze ve santrifüj edilmemiş idrardan lama bir damla damlatılarak uygulanabilir. İmmersiyon objektifi ile her alanda bir veya daha fazla sayıda bakteri görülmesi, idrarda en az 100.000 koloni oluşturan birim/ml bakteri olduğu anlamına gelir. Beyaz küre ve bakteri için santrifüj edilmiş idrar büyük büyütme ile mikroskopik olarak incelenebilir. Bu yöntem ile, gram boyamada bir veya daha fazla sayıda bakteri görülmesi, idrarda 10.000/ml'den fazla bakteri varlığı ile iyi bir korelasyon gösterir (138).

İdrar kültürü: Normal bir bireyde suprapubik aspirasyonla alınan idrar sterildir ve lökosit içermez. Ancak suprapubik aspirasyon yöntemi rutinde kullanılmamaktadır. Miksiyon sonrası idrar örnekleri alınması da kontaminasyon olarak kabul edilmektedir. Bakteriyel kontaminasyon derecesini en aza indirmek için şu basamaklar izlenmelidir.

- Antiseptik solüsyonla köpürtmeden meatus ve mukozası lokal dezenfekte edilmeli; bu bölge antiseptikle idrar karışımı olmasından sakınmak için steril olarak temizlenmeli ve kurulanmalı.
- Kadınlarda labiumları açarak ve sünnetsiz erkeklerde prepisyumu geri çekerek idrar akışına mukozanın teması minimize edilmeli.
- İlk idrar örneği başlangıç idrarının üretral kontaminasyonu yansıttığından alınmamalı. Orta akım idrarı laboratuara gönderilmeli.
- Rektum vasıtasıyla tam prostatik masaj her bir yandan lateralden orta hatta doğru prostatik kanaldan içeriğin akmasına neden olur; orta hattan vertikal hareketler ile üretra içine sekresyonlar akacak ve lökosit sayımı yapılabilecektir.

İdrar örneği, sıcak ve taze idrarın bakterilerin proliferasyonuna ve buna bağlı bakteri sayısını arttırmasına yol açmadan derhal bakteriyoloji laboratuvarına gönderilmeli. Eğer acilen göndermek mümkün değilse taşıyıcı buzlu suda taşınmalı ve buzdolabında +4 derecede saklanmalı. Soğuma bakteri büyümesini durdurur, fakat izleyen günlerde kültür ortamında hala çoğalabilir (127).

Önceki kriterlere göre, idrarda 100.000 koloni oluşturan birim/ml'nin üzerinde bakterinin anlamlı olduğu ve uygun bir biçimde alınan idrar örneğinde 10.000 koloni oluşturan bakteri/ml veya daha az sayıdaki bakterinin ise genellikle kontaminasyon olarak göz önüne alınması gerektiği önerilmekteydi (139,140). Son yapılan çalışmalarda akut alt ÜSE'li kadınların yaklaşık 1/3'ünde orta akım idrardaki koloni sayısının 100-10.000 koloni oluşturan bakteri/ml arasında olduğu vurgulanmaktadır. Akut dizürili ve piyürisi olduğu kanıtlanmış kadınlarda, tek bir patojenin veya baskın olarak üreyen bir

üropatojenin (örneğin *E.Coli*, *pseudomonas aeuroginosa*, *staphylococcus saprophyticus*) 100 koloni oluşturan bakteri/ml ve üzerinde üremesi anlamlı bakteriüri için sınır değeri olarak kabul edilmektedir (139,140,141). İdrarda düşük sayıda difteroidler, laktobasiller, *gardnerella vaginalis* ve *staphylococcus epidermidis* kolonisinin olması kontaminasyon ile uyumludur. Mesane bakteriüri olan erkeklerin yaklaşık 1/3'ünde orta akım idrarındaki koloni sayısının 1000 koloni oluşturan bakteri/ml'den büyük, ancak 100.000 koloni oluşturan bakteri/ml'den daha düşük olduğu bulunmuştur (142). Dizürili erkeklerde, 1000 koloni oluşturan bakteri/ml veya daha fazla sayıda tek bir patojenin baskın olarak üremesi ÜSE ön tanısı için anlamlı kabul edilmelidir.

ÜSE'lerin mikrobiyolojik özellikleri: ÜSE etkeni mikroorganizmalar primer olarak dışkı florasının aerobik üyelerinden köken almaktadırlar. ÜSE'dan sorumlu bakterilerin büyük bir bölümünü enterobacteriaceae ailesinin üyeleri oluşturur. Komplike olmayan ÜSE'lardan sıklıkla *E. Coli* ve *klebsiella*, *enterobacter*, *serratia*, *proteus* ve *providencia* türleri sorumludur. Bunlar içerisinde *E. Coli* tüm enfeksiyonların yaklaşık %80'inden izole edilmektedir. *Pseudomonas* türleri ve *D grubu streptokoklar* komplike olmayan enfeksiyonların yaklaşık %5-10'undan izole edilirler (125).

2.5. RA VE AS HASTALARINDA ENFEKSİYON

Enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar için önemli bir sorundur. RA ve diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarda artmış mortalitenin önemli nedenleri arasında yer alır (143). Bu hastalıkların tedavisinde kullanılan Glukokortikoidler, metotreksate, azatioprin, siklosporin ve siklofosfamid ile verilen immünsüpresif tedavi bu riske katkıda bulunur (143,144). İmmünsüpresif tedaviye ek olarak, alta yatan hastalığın kendisi, hastalığın aktivitesi, özürülük derecesi ve eşlik eden diğer hastalıklar, bağımsız risk faktörleri olup, tüm bu faktörler sıkı bir şekilde birbirine bağlıdır (143,144). Hastalığı daha aktif ve şiddetli olanlarda enfeksiyon riskinin yüksek olmasının artmış hastalık aktivitesine veya belli bir ilaca bağlı olduğunu söylemek zordur (örneğin aktif hastalığı olanlara verilen yüksek doz glukokortikoid uygulaması gibi). Gelişen biyolojik tedaviler ile ilgili başlıca endişeler, ciddi enfeksiyonlar, maligniteler ve kalp yetmezliği riskinde artıştır (143).

Yapılmış olan başka bir derlemede romatizmal hastalıklarda enfeksiyonların çok yaygın olduğu belirtilmiştir, bu duruma immünsüpresif ilaç kullanımının, alta yatan

hastalığın şiddetinin, fonksiyon kaybının derecesinin ve eşlik eden diğer komorbid durumların neden olduğu gösterilmiştir (144).

İmmünesupresif ilaç kullanımı RA'li hastalarda enfeksiyon için dominant bir risk faktörüdür. Hastalık aktivitesi diğer bir risk faktörüdür ve yeterli tedavisi ile ciddi enfeksiyonların azalması olasıdır. Ancak (metotreksate, siklofosfamide, azatiopürin, siklosporin, sülfasalazin, altın, hidrosiklorokin ve leflunomid gibi) bazı hastalık modifiye edici ilaçlar ile bu durumda hastaların enfeksiyona duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (144).

Metotreksate RA'da en etkili ajanlardan biridir. Metotreksate tedavisi alan bazı hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar saptanmıştır. Bunlar, pneumocystis carini pnömonisi, sitomegalovirüs pnömonisi, cyroptoccus, herpes zoster, nocardiosis, histoplazmozis, aspergillozis, herpes simplex hepatiti, tüberküloz ve listeria monocytogenes menenjitidir (145).

Kortikosteroidler RA tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar hem antiinflamatuvar hemde immünesupresif nitelikte ajanlardır. Yüksek dozlarda enfeksiyon riskinde artış yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada kortikosteroidlerin kullanımı süresince, hem şiddetli enfeksiyonların, hem de tekrarlayan enfeksiyonların oranında artış olduğu saptanmıştır (145).

İnfliximab, birçok hastada artmış enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur. İnfliximab alan hastalar ile metotreksate alan hastaların kıyaslandığında kohort bir çalışmada infliximab alan hastaların %44'ünde, metotreksate alan hastaların %35 inde enfeksiyon tespit edilmiştir. Bu enfeksiyonların, %22'si solunum yolu enfeksiyonu, %6'sı sinüsit, %6'sı farenjit olup bunlar diğer enfeksiyonlara göre daha fazla saptanmıştır. Ciddi enfeksiyon tespit edilen hastaların oranları ise birbirine benzer oranda bulunmuştur (sepsis, pnömoni, bronşit, peritonit, piyelonefrit, sellülit, fungal enfeksiyonlar ve herpes zoster) (144).

İnfliximab tedavisi alan RA'li hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada tüberküloz insidansı 6.2 vaka/100.000/yıl olarak bulunmuştur (146). İnfliximab ile tüberküloz arasındaki ilişkiye özellikle dikkat edilmelidir.

Daha önce RA'de etanercept ile diğer hastalık modifiye edici ilaç kullanan hastalarla yapılan çalışmalarda, hastalar arasındaki enfeksiyonların farklılığına işaret edilmemiş olmasına rağmen tedavi süresince birçok raporda solunum yolu enfeksiyonlarında artış saptanırken hospitalizasyon gerektiren ciddi enfeksiyonların sıklığında artış saptanmadığı bildirilmiştir (144). Etanerceptin yaygın kullanımından

önce RA hastalarında etanercepte karşı metotrexate ile yapılan 24 aylık bir çalışmada tüberküloz yada fırsatçı enfeksiyonlar rapor edilmedi (147). Yaygın kullanılmaya başlanmasından sonra, etanercept tedavisi alan hastalarda ciddi enfeksiyonlara yol açtığı gözlemlendi. Bunlar, bronşit, septik artrit, osteomyelit, sellülit, sepsis, piyelonefrit, abdominal abse ve psoas absesiydi. Daha sonra viral pnömonilerde rapor edildi. Tedavinin başladığı haftadan itibaren bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonların etanercept tedavisi ile ilişkili olduğu gösterildi (144).

Adalimumab, diğer anti-TNF tedavilerine göre genellikle daha iyi tolere edilir. Adalimumab ile ilgili en çok bildirilen raporlar, enjeksiyon yeri reaksiyonları, baş ağrısı ve döküntülerdir (144). Adalimumab ile yapılan bir çalışmada aktif RA'li, adalimumab ve metotreksate kullanan 231 hastada ciddi enfeksiyonun insidansı 0.11-0.13/hasta/yıl, ciddi enfeksiyonların oluşma oranı 0.02-0.03/hasta/yıl olarak saptandı, bu oran adalimumab almayan gruba göre daha yüksekti (149).

Anti-TNF tedavisi alan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (143). İngiltere kayıtlarında anti-TNF tedavisi alan hastalarda, DMARD alanlara göre ciddi enfeksiyon riskinde artış olduğu saptanmış olup, AS'li hastalarda yapılmış 3 randomize kontrollü çalışmada Anti-TNF tedavi alan grupta plaseboya göre ciddi enfeksiyon riskinde artış olduğu gösterilmiştir (150). En sık görülen ciddi enfeksiyonlar, alt solunum yolu enfeksiyonları, bakteriyel deri ve derialtı enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonlarıdır. Ayrıca tedavinin başında anti-tnf tedavisi alacak hastaların enfeksiyona yatkın olmasının nedeni, yüksek hastalık aktivitesi, düşük fonksiyonel kapasite ve eşlik eden diğer kronik hastalıklardır. Bazı bulgular bakteriyel enfeksiyonların, viral enfeksiyonlardan daha olası olduğunu göstermektedir (151).

RA'li hastalarda, deri enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları genel populasyona göre artmış oranda görülür (145). Her ne kadar TNF α inhibitörleri ile yaygın bakteriyel enfeksiyon riski artmış olsa da bunu belirlemek zordur. Eldeki veriler gerçek insidansı temsil etmez, İmmünsupresif ilaçlarla tedavi, yaş, diabet gibi eşlik eden diğer kronik hastalıklar bu enfeksiyonların insidansını artırır (152).

Salliot ve arkadaşları tarafından yapılan 709 hastalık (%57 RA) bir çalışmada, anti-TNF tedavi öncesi enfeksiyon oranı (%38.7) iken, anti-TNF tedavisi sonrası (%86.9) olarak bulunmuş (22). En sık görülen enfeksiyonlar, üst solunum yolu (%35), akciğer (%21.4), deri (%21) enfeksiyonlarıydı. Bu enfeksiyonların %6.2 si ciddi

enfeksiyon olarak kabul edilen (%40 deri, %19 akciğer, %13 üriner, %11 gastrointestinal, %6.4 osteoartiküler) enfeksiyonlardan oluşmaktaydı (153).

Biyolojik tedavi alan hastalardaki enfeksiyonlarla ilgili yapılmış olan kontrollü çalışmalar, gözlemsel çalışmalar ve vaka raporlarına dayanılarak yapılan bir derlemede, TNF α inhibitörleri, anakinra, abatacept ve rituximabın immünesupresif etkileri nedeni ile hastalarda enfeksiyon riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Genel olarak en çok görülen enfeksiyonlar, pnömoniyi de içeren solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (154).

Biyolojik ajanların çoğunun yan etkileri, doğrudan immünesupresif tedavi ile ilgilidir. TB ve histoplazmozis gibi kronik enfeksiyonlar da reaktivasyona yol açabilirler. Kronik viral enfeksiyonlar da TNF α 'nın suprese edici rolü, zoster reaktivasyonuna da neden olur. Yapılan klinik çalışmalarda, abataceptin pnömoni insidansındaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (155).

Romatizmal hastalıklarda kullanılan biyolojik ajanların malignensi insidansındaki artışla ilişkili bulunmuştur, özellikle Lenfoproliferatif malignensilerin (non-Hodgkin lenfoma gibi) riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan son klinik çalışmaların metanalizinde, anti-TNF tedavisi alan hastalarda, solid malignensilerde ve şiddetli enfeksiyonların insidansında artış saptanmıştır (156).

Amerika Birleşik Devletleri (USA)'de her yıl idrar yolu enfeksiyonu ile 8 milyon kişi sağlık kuruluşuna başvuruda bulunmaktadır, bunların 100 binden fazlası hospitalize edilir. Tüm kadınların yarısı yaşamlarında bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirir. İnsidansı 50 yaşına kadar kadın ve erkeklede yaşla birlikte artar. Erkeklerde daha azdır, ancak sıklığı 65 yaşından sonra kadın ve erkeklerde benzerdir (143).

Metotreksate ile tedavi edilen RA'li hastalarda enfeksiyon oranı ve antibiyotik kullanımı ile ilgili 77 metotreksate alan RA'li ve 151 sağlıklı kontrol grubu alınarak yapılan bir çalışmada, enfeksiyon oranı metotreksate alan grupta %62, kontrol grubunda ise %47 olarak saptanmış olup, idrar yolu enfeksiyonu her iki grupta %9 olarak tespit edilmiştir. Metotreksate alan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre, solunum yolu enfeksiyonu (%23-%15) ve cilt enfeksiyonu (%12-%3) daha fazla görülmüştür (157).

Spondiloartropatili hastalarda enfeksiyonlar ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, spondiloartropatili hastalarda enfeksiyon semptom ve bulguları ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin prevalansı yüksek bulunmuştur. Enterik ve üriner sistem enfeksiyonunun prevalansı, aktif spondiloartropatili hastalarda (özellikle de AS'de) inaktif hastalığı olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Hastalığı aktif olanlarda en çok görülen enfeksiyon bağırsak enfeksiyonuydu. Aktif AS ve spondiloartropatili hastaların %35'inde idrar yolu enfeksiyonu ve yaygın gribal enfeksiyonu saptanırken, enfeksiyonu olan AS ve spondiloartropatili hastalarda HLA B-27 sıklığı yüksekti. Uzun dönemli aktif spondiloartropatili hastalarda aritrojenik bakterilerin DNA'ları tespit edilmiştir (143).

Romatizmal hastalıkları olan hastalar, idrar yolu enfeksiyonları için risk altındadırlar. İmmünsüpresyon ve fonksiyonel bozukluk, kişisel hijyenin zorluğu idrar yolu enfeksiyonu için yüksek risk oluşturur. TNF α inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar arasında rutin bakım ihtiyacı olan ve ciddi fonksiyonel bozukluğu olanların oranı yüksektir. Bu hastalar idrar yolu enfeksiyonu için oldukça yüksek risk taşımaktadır (159). Anti-TNF tedavisi alan hastalara idrar yolu enfeksiyonlarının bulguları anlatılarak uyarılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi: Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine 2009 ile 2010 tarihleri arasında başvuran, yeni anti-TNF ilaç başlanan 29 RA (K/E: 23/6) ve 20 AS (K/E: 3/17) hastası ile 30 sağlıklı kontrol (K/E: 9/21) çalışmaya alındı. Ayrıca anti-TNF ilaçların üriner enfeksiyon gelişimi üzerine etkilerini daha iyi ortaya çıkarabilmek için hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) kullanan 29 RA (K/E: 26/3) ve 20 AS (K/E: 6/14) hastası da çalışmaya dahil edildi. RA tanısı ile takip edilen, toplam 58 adet hasta, AS tanısı ile takip edilen toplam 40 hasta ve 30 sağlıklı kontrol, başlangıçta ve daha sonra 8 hafta ara ile yapılan 3 visit olmak üzere toplam 4 ayrı visitte değerlendirildi. Hastaların yaş, cins, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, medeni durum gibi sosyodemografik özellikleri kaydedildi. RA ve AS hastası olup anti-TNF kullanan hastalar ile DMARD tedavisi alan hastalar arasındaki üriner enfeksiyon ilişkisi araştırıldı. Tüm hasta ve kontrol grubundan yazılı bilgilendirilmiş hasta onayı alındı. Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 07.05.2009 tarihinde 05-2009/10 no'lu karar ile onaylandı.

3.2. Laboratuvar ölçümleri: Hastalara her ziyarette üriner sistemle ilgili dizürü, idrara çıkma sıklığı, idrar tutama hissi, karın ağrısı, yan ağrısı, bulantı, kusma, ateş varlığı, kesik kesik idrar yapma ve kötü kokulu idrar yapma sorgulandı. İdrar kültürü alınırken bakteriyel kontaminasyon derecesini en aza indirmek için hastaların, antiseptik solüsyonla köpürtmeden üretral meatus veya mukozası lokal dezenfektan ile temizlendi, (Bu bölge, antiseptikle idrarın karışmasını engellemek için steril bez ile temizlendi). İlk idrar örneği başlangıç idrarının üretral kontaminasyonu yansıttığından orta akım idrarı laboratuvara gönderildi. İdrar örneği, bakterilerin sıcak taze idrarda çoğalma riskine ve buna bağlı bakteri sayısını artırma riski nedeniyle derhal bakteriyoloji laboratuvarına gönderildi. Hastaların rutin kontrolleri sırasında ESH, CRP, tam kan sayımı için alınan kan örneği ile birlikte tam idrar tetkiki (TİT) ve idrar mikroskopisi için idrar örneği alındı. Sedimentasyon hızı Westergreen yöntemi ile CRP turbidimetrik yöntem ile ölçüldü.

3.3. Klinik ölçümler: Hastaların fonksiyonel durumlarını ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde RA hastaları için HAQ20 ve DAS28, AS hastaları için BASFI ve BASDAI skorlamaları kullanıldı.

- Hastalık değerlendirme anketi (HAQ20): Hastanın son 1 haftadır günlük işlerini yaparkenki zorluk derecelerini ve fonksiyonel durumu değerlendiren bir ankettir. Sekiz sorudan oluşur ve her soru 0 ile 3 arasında skorlanır. HAQ hastalığın erken dönemlerinde hastalık aktivitesini yansıtırken ileri dönemlerde sakatlık durumunu gösteren günlük işlerin yanı sıra yardımcı alet kullanımını da sorgulayan bir ankettir.
- Hastalık aktivite skoru (DAS28): Belirli 28 eklemdeki şiş ve hassas eklem sayısı, hastanın genel sağlık durumunun 0-100 arası vizüel analog skalada skorlaması ve ESH veya CRP'nin kullanıldığı ve sıklıkla uygun hesap makineleri veya bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanan bir değerlendirmedir.
- Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi (BASDAI): yorgunluk, omurga ağrısı, periferik eklem şişlik veya ağrısı, sabah tutukluğunun şiddet veya süresi ile ilgili 6 görsel skalayı içerir. Her soruya hasta tarafından 0 dan 10'a kadar bir puan verilir. Toplam puanın ortalaması alınarak BASDAI hesaplanır. Bu yöntem muhtemelen hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en yararlı yöntemdir.

- Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (BASFI): Günlük aktiviteler ile ilgili 10 görsel analog skala içerir.

Hastaya sunulan sorular, görsel analog bir skala üzerinden hasta tarafından 0 ile 10 arasında puan verilmesi ile elde edilen toplam puanın ortalaması alınarak hesaplandı. BASDAI >4/10, DAS28 >5.1 olması aktif hastalık olarak değerlendirildi.

3.4. Dışlama kriterleri: Tekrarlayan üriner enfeksiyon geçirenler, enfeksiyon için risk faktörü olan hastalar [Siroz, diabetes mellitus (DM), üriner taş hastalığı, kronik renal yetmezlik, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), v.b], 60 yaş üzeri olan hastalar, renal atılımı olan ve post-antibiyotik etkisi olacak düzeyde (kullanımdan sonra en az 48-72 saat geçmemiş) antibiyotik kullanmış hastalar, spermidler, diafram kullanımı, yeni partner, multi partner, anatomik anomaliler, mesane kateteri, üriner trasenin blokajı (taş, prostat patolojisi gibi), nörojenik mesane, gebelik, vajinit, servisit, pelvik inflamatuvar hastalık (PID) anamnezi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda üriner anomali, tanı konmamış obstruktif ve kronik renal parenkimal hastalığın olmadığını göstermek amacı ile hepsine üriner ultrasonografi yapıldı.

3.5. Tanımlar: Üriner enfeksiyon, destekleyen klinik bulgulara ek olarak aşağıdakilerden birinin varlığı ve antibakteriyel tedaviye cevap olarak tanımlandı.

- Pozitif kültür (100.000 koloni oluşturan bakteri/ml)
- Taze ve santrifüje edilmemiş idrardan lama bir damla damlatılarak gram boyama yapıp immersiyon objektifi ile her alanda bir veya daha fazla sayıda bakteri görülmesi (Bu bulgu idrarda en az 100.000 koloni oluşturan birim/ml bakteri olduğu anlamına gelir).
- Santrifüje edilmiş üriner sedimentte her büyütme alanında 4-5 lökosit saptanması.

RA'da anti-TNF tedavisi; DAS 28>5.1 olan ve daha önce en az 2 hastalık modifiye edici ilaç kullanmış olmasına rağmen ve hastalığı kontrol altına alınamamış hastalara başlandı. AS'de anti-TNF tedavisi ise aksiyel tutulumu olan hastalarda biri maksimum doz indometazin olmak üzere 2 farklı hastalık modifiye edici ilaca cevap vermeyen ve 1 saatin üzerinde sabah tutukluğu olan hastalardan, periferik tutulumu olan

hastalarda ise maksimum doz NSAİİ kullanıp salazopirin veya metotreksat kullanmasına rağmen cevap alınamayan hastalardan oluşmaktaydı.

3.6. İstatistiksel analiz: Veriler, SPSS 15.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Çalışmanın güven aralığı %95 olup, güç analizi %83.8 olarak tespit edildi. Gruplar arası anlamlılıklar nitel veriler için Ki-Kare testi, nicel veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikler tablo-4'de sunulmuştur. Çalışmaya, 29 RA-anti-TNF (E/K: 6/23), 29 RA-DMARD (E/K: 3/26) hastası, 20 AS-anti-TNF (E/K: 17/3), 20 AS-DMARD (E/K: 14/6) ve 30 sağlıklı kontrol (E/K: 21/9) alındı. Ortalama hastalık süreleri RA-DMARD tedavisi alan grupta (87.5 ± 71.8 ay), RA-anti-TNF alan grupta (112.9 ± 66.6 ay), AS-DMARD alan grupta (119.4 ± 80.5 ay) ve AS-anti-TNF alan grupta (153.5 ± 84.9 ay) olarak bulundu. [Anti-TNF tedavisi alan RA'lı hastaların 12'si (%41.4) infliximab, 12'si (%41.4) etanercept ve 5'i (%17.2) adalimumab alanlardan oluşmaktaydı ve tüm hastaların anti-TNF ile birlikte kullandığı ortalama metotreksat ve steroid dozu benzer özellikteydi. Anti-TNF tedavisi alan AS'li hastaların 15'i (%75) infliximab, 2'si (%10) etanercept ve 3'ü (%15) adalimumab alanlardan oluşmaktaydı. DMARD tedavisi alan RA'li hastalar, methotreksate, salazopyrin, metilprednisolon ve NSAİİ kullanmaktaydı, bunlara ek olarak klorokin kullanan kullanan 6 hasta, metotreksat yerine Leflunomid kullanan 4 hasta vardı. DMARD tedavisi alan AS'li hastalar salazopyrin ve NSAİİ kullanmaktaydı].

4.1.DEMOGRAFİK BULGULAR

4.1.1. Romatoid artritli hastalar

1. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, hastalık süresi, hastalık başlama yaşı ve tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.919$, $p=0.277$, $p=0.553$, $p=0.075$, $p=0.450$, $p=0.708$). (Tablo-4)
2. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında steroid kullanım süresi arasında, anti-TNF alan grupta daha yüksek olarak saptandı ($p=0.031$). (Tablo-4)

3. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında metotreksat kullanım süresi arasında, anti-TNF alan grupta daha yüksek saptandı (p=0.000). (Tablo-4)

4.1.2. Ankilozan spondilitli hastalar

1. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, hastalık süresi, hastalık başlama yaşı ve tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.417, p=0.256, p=1, p=0.187, p=0.189, p=0.372). (Tablo-4)
2. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında steroid kullanım süresi arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.249). (Tablo-4)
3. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında salazopyrin kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.827). (Tablo-4)

Tablo-4: RA ve AS hastalarının çalışma gruplarına göre demografik verileri.

		RA-DMARD n(%)	RA-TNF n(%)	P	AS-TNF n(%)	AS-DMARD n(%)	P
Yaş (yıl)		45.2±9.8	44.8±11.1	0.919	36.1±8.9	37.8±0.8	0.417
Cinsiyet	Erkek	3(%10.3)	6(%20.7)	0.277	17(%85)	14(%70)	0.256
	Kadın	26(%89.7)	23(%79.3)		3(%15)	6(%30)	
Medeni hali	Evli	28(%96.6)	27(%93.1)	0.553	16(%80)	16(%80)	1
	Bekar	1(%3.4)	2(%6.9)		4(%20)	4(%20)	
Hast. süresi (ay)		87.5±71.8	112.9±66.6	0.075	153.5±84.9	119.4±80.5	0.187
Hast. süresi(yıl)		7.29±5.9	9.4±5.5	0.075	12.7±7.0	9.9±6.7	0.187
Hast. başlama yaşı		37.9±10.6	35.4±10.1	0.450	23.4±8.6	27.9±9.9	0.189
Tanı yaşı		40.5±10.7	39.2±10.8	0.708	30.2±8.3	32.7±9.6	0.372
Steroid kullanım süresi (ay)		45.5±38.7	64.5±38.6	0.031	28.8±23.0	19.8±14.9	0.249
MTX kullanım süresi(ay)		20.8±12.8	41.3±25.3	0.000	4.7±3.5	19.5±23.3	0.411
SZP kullanım süresi (ay)		31.4±36.9	46.0±29.5	0.004	50±35.6	47.4±34.9	0.827

RA-DMARD: Romatoid artritli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. RA-TNF: Romatoid artritli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. AS-DMARD: Ankilozan spondilit olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. MTX: Methotrexate. SZP: Salazopyrin.

4.1.3. Ankilozan spondilitli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu

1. AS olup DMARD tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.457$, $p=1$, $p=0.318$). (Tablo-5)
2. AS olup anti-TNF tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve medeni durum özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.405$, $p=0.224$, $p=0.318$). (Tablo-5)

Tablo-5: AS hastalarının ve kontrol grubunun demografik verileri

		AS-DMARD n(%)	KONTROL n(%)	P	AS-TNF n(%)	KONTROL n(%)	P
Yaş (yıl)		37.8±0.8	36.9 ± 5.4	0.457	36.1±8.9	36.9 ± 5.4	0.405
cinsiyet	Erkek	14(%70)	21(%70)	1	17(%85)	21(%70)	0.224
	Kadın	6(%30)	9(%30)		3(%15)	9(%30)	
Medeni hali	Evli	16(%80)	27(%90)	0.318	16(%80)	27(%90)	0.318
	Bekar	4(%20)	3(%10)		4(%20)	3(%10)	

AS-DMARD: Ankilozan spondilit olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. KONTROL: Sağlıklı kontrol grubu.

4.2. KLİNİK AKTİVİTE SKORLARI

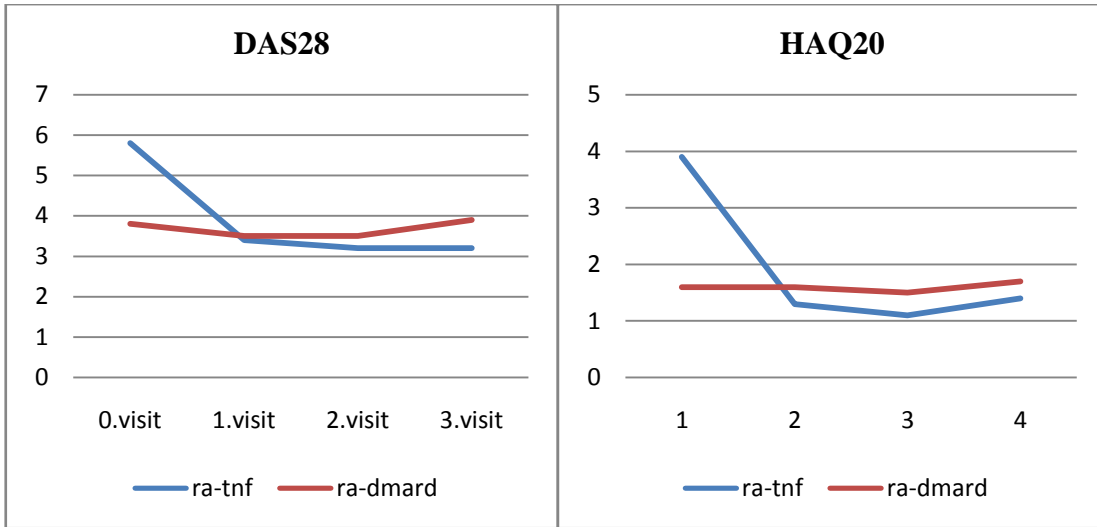
4.2.1. Romatoid artritli hastalar

1. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan klinik HAQ20 skorlaması açısından 0. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek iken diğer 3 ziyarette DMARD grubunda daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.017$, $p=0.010$, $p=0.013$). (Tablo-10)
2. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan klinik DAS28 skorlaması açısından 0. ziyarette anti-TNF grubunda yüksek iken 3. ziyarette DMARD grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.016$). (Tablo-10)
3. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan sedimantasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.139$, $p=0.133$, $p=0.228$, $p=0.173$). (Tablo-12)
4. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan CRP değeri açısından 0. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek iken diğer 3 ziyarette istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.512$, $p=0.796$, $p=0.633$). (Tablo-12)

Tablo-6: RA hastaların HAQ20 ve DAS28 skorları

		RA-DMARD (skor ± SD)	RA-TNF (skor ± SD)	P
HAQ20	0.visit	1.6±0.4	3.9±0.4	0.000
	1.visit	1.6±0.5	1.3±0.3	0.017
	2.visit	1.5±0.5	1.1±0.3	0.010
	3.visit	1.7±0.4	1.4±0.5	0.013
DAS28	0.visit	3.8±0.6	5.8±0.4	0.000
	1.visit	3.5±0.6	3.4±0.8	0.715
	2.visit	3.5±0.6	3.2±0.7	0.051
	3.visit	3.9±0.5	3.2±1.2	0.016

RA-DMARD: Romatoid artritli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. RA-TNF: Romatoid artritli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. HAQ20: Hastalık değerlendirme anketi DAS28: Hastalık aktivite skoru.



Şekil-1: RA'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki DAS28 skorları.

Şekil-2: RA'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki HAQ20 skorları.

4.2.2. Ankilozan spondilitli hastalar

1. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan klinik BASDAI skorlaması açısından 0. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek iken 2.

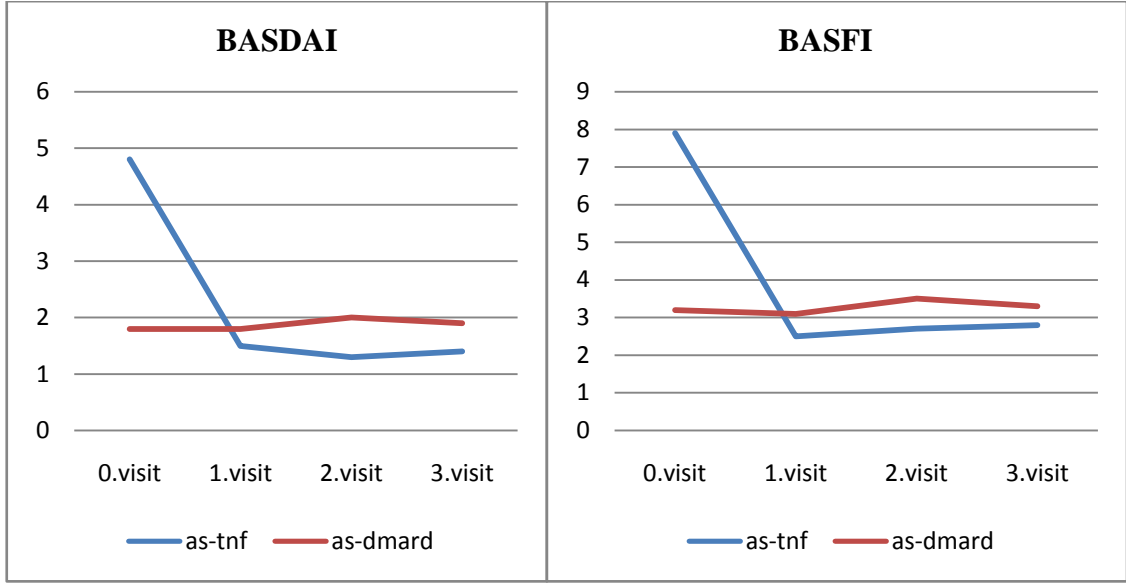
visitte DMARD grubunda daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0.000, p=0.010). (Tablo-11)

2. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan klinik BASFI skorlaması açısından 0. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek iken diğer 3 ziyarette anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.000, p=0.101, p=0.32, p=0.131). (Tablo-11)
3. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan sedimantasyon değeri açısından 0. ve 1. ziyarette istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 2. ve 3. ziyarette ise DMARD grubunda daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0.448, p=0.525, p=0.024, p=0.040). (Tablo-12)
4. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan CRP değeri açısından 0. ve 1. ziyarette istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 2. ve 3. ziyarette ise DMARD grubunda daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0.519, p=0.946, p=0.028, p=0.033). (Tablo-12)

Tablo-7: AS hastalarının BASDAI ve BASFI skorları

		AS-TNF (skor ± SD)	AS-DMARD (skor ± SD)	P
BASDAI	0.ziyaret	4.8±0.4	1.8±0.3	0.000
	1.ziyaret	1.5±0.5	1.8±0.2	0.050
	2.ziyaret	1.3±0.6	2.0±0.4	0.010
	2.ziyaret	1.4±0.7	1.9±0.2	0.05
BASFI	0.ziyaret	7.9±1.1	3.2±0.6	0.000
	1.ziyaret	2.5±1.0	3.1±0.5	0.101
	2.ziyaret	2.7±1.0	3.5±0.9	0.32
	3.ziyaret	2.8±1.2	3.3±0.4	0.131

AS-DMARD: Ankilozan spondilit olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. BASDAI: Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi BASFI: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks

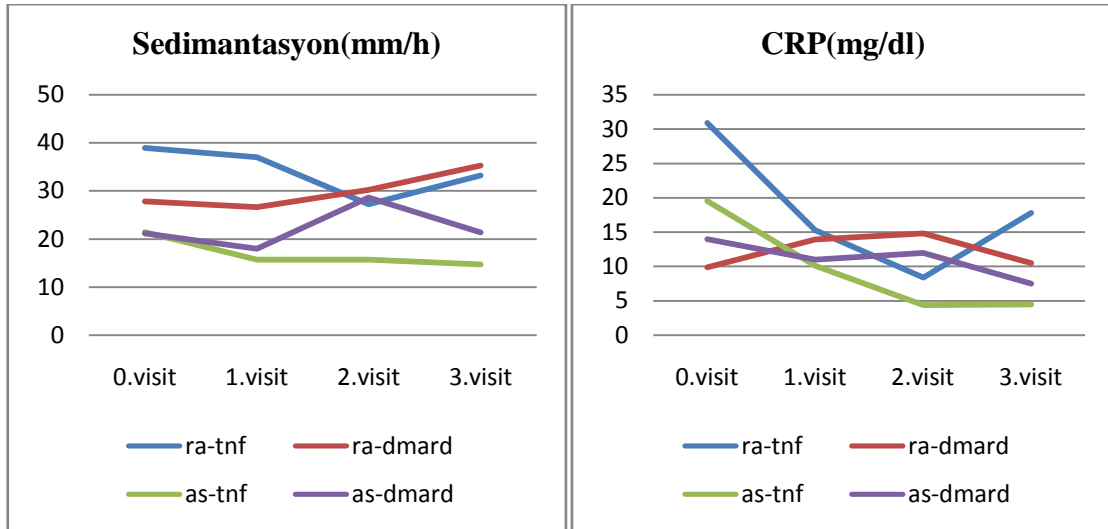


Şekil-3: AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki BASDAI skorları. Şekil-4: AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki BASFI skorları.

Tablo-8: RA ve AS hastalarının sedimantasyon ve CRP değerleri.

		RA-DMARD (değer ± SD)	RA-TNF (değer ± SD)	P	AS-TNF (değer ± SD)	AS-DMARD (değer ± SD)	P
Sedim (mm/h)	0.visit	27.8±15.7	38.9±26.9	0.139	21.4±12.7	21.2±21.3	0.448
	1.visit	26.6±14.6	37.0±24.9	0.133	15.7±13.1	18.0±13.9	0.525
	2.visit	30.2±16.1	27.2±22.7	0.228	15.7±16.3	28.6±18.2	0.024
	3.visit	35.3±18.2	33.2±31.1	0.173	14.7±9.5	21.4±10.2	0.040
		RA-DMARD (değer ± SD)	RA-TNF (değer ± SD)	P	AS-TNF (değer ± SD)	AS-DMARD (değer ± SD)	P
CRP (mg/dl)	0.visit	9.9±11.7	30.9±39.1	0.001	19.5±24.1	14.0±25.8	0.519
	1.visit	13.9±28.4	15.3±24.0	0.512	10.1±10.9	11.0±18.6	0.946
	2.visit	14.8±27.0	8.4±7.6	0.796	4.4±3.4	12.0±15.4	0.028
	3.visit	10.5±13.9	17.8±25.8	0.633	4.5±2.5	7.5±6.2	0.033

RA-DMARD: Romatoid artritli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. RA-TNF: Romatoid artritli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. AS-DMARD: Ankilozan spondilitli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. SEDİM: Sedimantasyon, CRP: C reaktif protein



Şekil-5: RA ve AS'li hastalarının sedimentasyon değerleri. Şekil-6:RA ve AS'li hastalarının CRP değerleri.

4.3. LABORATUAR SONUÇLARI

4.3.1.Romatoid artritli hastalar

5. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.659$, $p=0.155$, $p=0.949$, $p=0.574$). (Tablo-6)
6. RA olup dmard ve anti-tnf tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.101$, $p=0.195$, $p=0.362$, $p=0.298$). (Tablo-7)
7. RA olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette idrar kültürü pozitif olanlar arasında 0. Ziyette anti-TNF grubunda daha yüksek saptanırken diğer 3 ziyarette istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.022$, $p=0.094$, $p=0.227$, $p=0.085$). (Tablo-6)

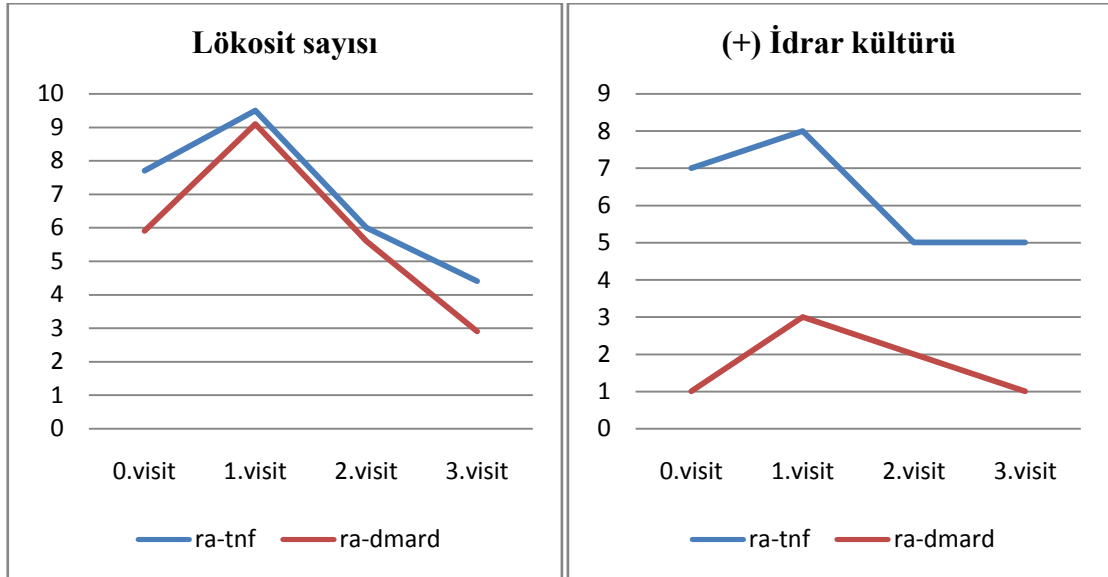
4.3.2.Ankilozan spondilitli hastalar

1. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan lökosit sayısı arasında 0. ziyaret, 1. ziyaret ve 2. ziyarette anlamlı fark yokken, 3. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0.396$, $p=0.430$, $p=0.170$, $p=0.028$). (Tablo-6)
2. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürü arasında 0. ve 1. ziyarette istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 2. ve 3. ziyarette ise anti-TNF grubunda daha yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0.572$, $p=0.207$, $p=0.035$, $p=0.030$). (Tablo-7)
3. AS olup DMARD ve anti-TNF tedavi alan grup arasında 4 ziyarette idrar kültürü pozitif olanlar arasında 3. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek saptanırken diğer 3 ziyarette istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.311$, $p=0.147$, $p=0.311$, $p=0.017$). (Tablo-6)

Tablo-9: RA ve AS hastalarının pozitif idrar kültürleri ve lökosit sayıları.

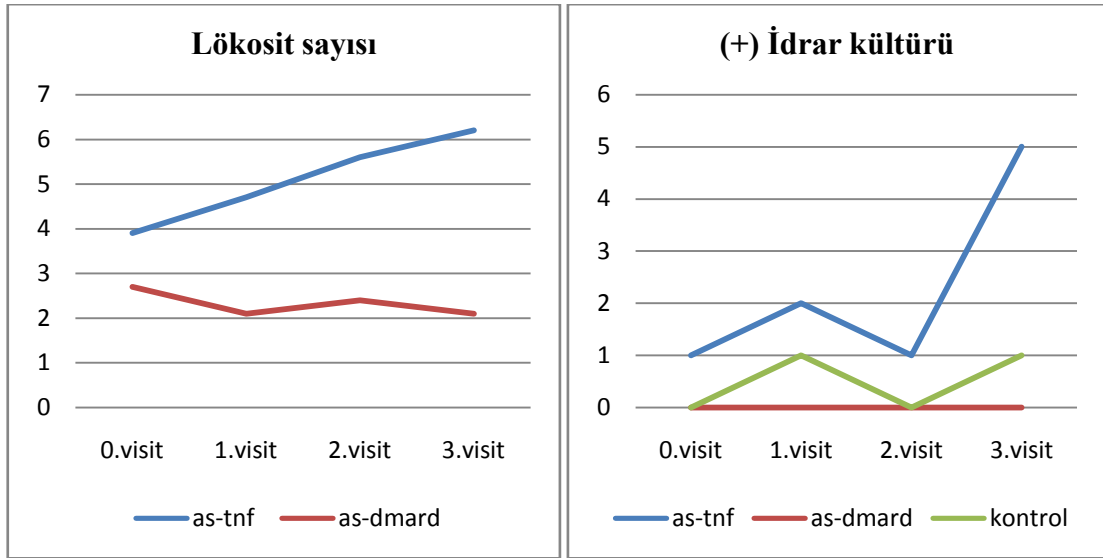
		RA-DMARD (sayı ± SD)	RA-TNF (sayı ± SD)	P	AS-TNF (sayı ± SD)	AS-DMARD (sayı ± SD)	P
Lökosit sayısı	0.visit	5.9±10.9	7.7±13.2	0.659	3.9±6.6	2.7±3.2	0.396
	1.visit	9.1±15.4	9.5±21.4	0.155	4.7±5.3	2.1±1.1	0.430
	2.visit	5.6±11.6	6.0±7.9	0.949	5.6±5.3	2.4±1.9	0.170
	3.visit	2.9±2.2	4.4±4.5	0.574	6.2±6.4	2.1±0.8	0.028
		RA-DMARD n(%)	RA-TNF n(%)	P	AS-TNF n(%)	AS-DMARD n(%)	P
(+) İdrar kültürü	0.visit	1(%3.4)	7(%24.1)	0.022	1(%5)	0	0.311
	1.visit	3(%10.3)	8(%27.6)	0.094	2(%10)	0	0.147
	2.visit	2(%6.9)	5(%17.2)	0.227	1(%5)	0	0.311
	3.visit	1(%3.4)	5(%17.2)	0.085	5(%25)	0	0.017

RA-DMARD: Romatoid artritli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. RA-TNF: Romatoid artritli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. AS-DMARD: Ankilozan spondilitli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar.



Şekil-7: RA'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki lökosit sayıları.

Şekil-8: RA'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki idrar kültürleri.



Şekil-9:AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki lökosit sayıları.

Şekil-10:AS'li hastaların 4 ayrı ziyaretteki idrar kültürleri.

Tablo-10: RA ve AS hastalarının 4 ayrı ziyaretteki idrar kültürleri.

		RA-DMARD n(%)	RA-TNF n(%)	AS-TNF n(%)	AS-DMARD n(%)
0.Visit İdrar kültürü	Yok	16(%55.2)	17(%58.6)	18(%90)	18(%90)
	Üreme olmadı	9(%31)	4(%13.8)	1(%5)	1(%5)
	Kontaminasyon	3(%10.3)	1(%3.4)	0	1(%5)
	E. coli.	1(%3.4)	4(%13.8)	1(%5)	0
	gr (+) enterkok	0	3(%10.3)	0	0
1.Visit İdrar kültürü	Yok	22(%75.9)	16(%55.2)	14(%70)	19(%95)
	Üreme olmadı	4(%13.8)	5(%17.2)	4(%20)	1(%5)
	Kontaminasyon	0	0	0	0
	E. coli.	2(%6.9)	6(%20.7)	1(%5)	0
	Gr (+) enterkok	0	2(%6.9)	1(%5)	0
	pseudomonas	1(%3.4)	0	0	0
2.Visit İdrar kültürü	Yok	24(82.8)	18(%62.1)	12(%60)	19(%95)
	Üreme olmadı	2(%6.9)	5(%17.2)	6(%30)	0
	Kontaminasyon	1(%3.4)	1(%3.4)	1(%5)	1(%5)
	E. coli.	2(%6.9)	3(%10.3)	0	0
	Gr (+) enterkok	0	2(%6.9)	1(%5)	0

3.Visit İdrar kültürü	Yok	22(%75.9)	20(%69)	11(%55)	19(%95)
	Üreme olmadı	6(%20.7)	3(%10.3)	4(%20)	1(%5)
	Kontaminasyon	0	1(%3.4)	0	0
	E. coli.	1(%3.4)	4(%13.8)	4(%20)	0
	Gr (+) enterkok	0	1(%3.4)	1(%5)	0

RA-DMARD: Romatoid artritli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. RA-TNF: Romatoid artritli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. AS-DMARD: Ankilozan spondilitli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar.

4.3.3. Ankilozan spondilitli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu

1. AS olup DMARD tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grup arasında 4 ziyarette bakılan lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.824$, $p=0.657$, $p=0.110$, $p=0.147$). (Tablo-8)
2. AS olup DMARD tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grup arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.210$, $p=0.686$, $p=0.216$, $p=0.686$). (Tablo-9)
3. AS olup DMARD tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grup arasında 4 ziyarette idrar kültürü pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=1$, $p=0.409$, $p=1$, $p=0.409$). (Tablo-8)
4. AS olup anti-TNF tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grup arasında 4 ziyarette bakılan lökosit sayısı arasında 2. ve 3. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek saptanırken (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.002$) 0. ve 1. ziyarette anlamlı fark saptanmadı ($p=0.210$, $p=0.659$). (Tablo-8)
5. AS olup anti-TNF tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grup arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürleri arasında 2. ve 3. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek saptanırken (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.015$), 0. ve 1. ziyarette anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.210$, $p=0.267$). (Tablo-9)
6. AS olup anti-TNF tedavisi alan grup ile sağlıklı kontrol grup arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürü pozitifliği arasında 3. ziyarette anti-TNF grubunda daha yüksek saptanırken diğer 3 ziyarette anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.216$, $p=0.331$, $p=0.216$, $p=0.021$). (Tablo-8)

Tablo-11: AS hastaları ve kontrol grubunun pozitif idrar kültürleri ve lökosit sayıları.

		AS-DMARD (sayı ± SD)	KONTROL (sayı ± SD)	P	AS-TNF (sayı ± SD)	KONTROL (sayı ± SD)	P
Lökosit sayısı	0.visit	2.7±3.2	1.8±0.6	0.824	3.9±6.6	1.8±0.6	0.210
	1.visit	2.1±1.1	2.5±1.9	0.657	4.7±5.3	2.5±1.9	0.659
	2.visit	2.4±1.9	1.6±0.8	0.110	5.6±5.3	1.6±0.8	0.010
	3.visit	2.1±0.8	2.6±4.5	0.147	6.2±6.4	2.6±4.5	0.002

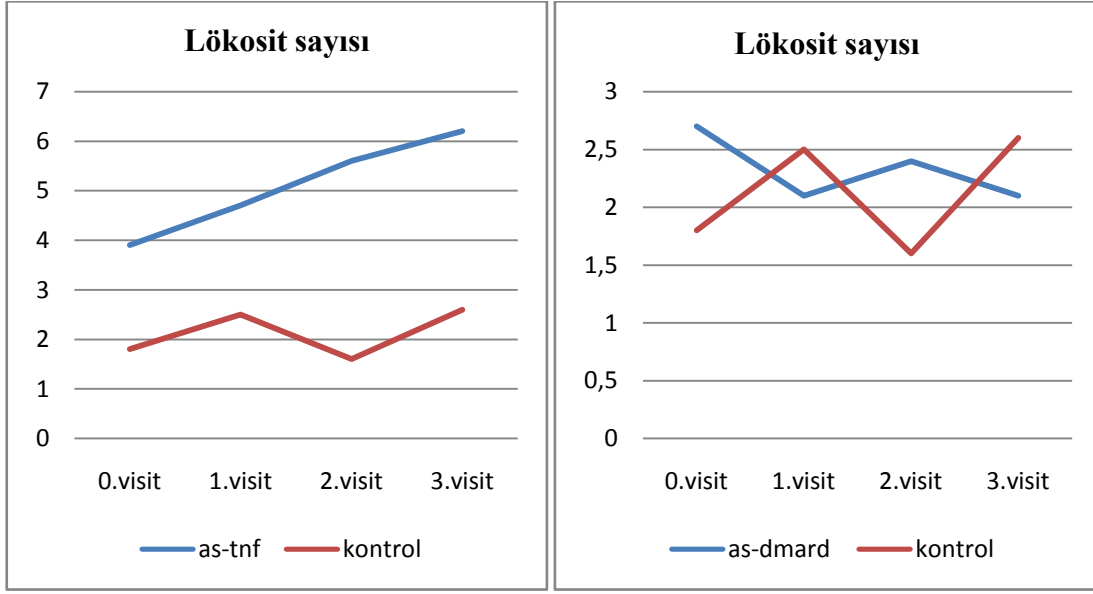
		AS-DMARD n(%)	KONTROL n(%)	P	AS-TNF n(%)	KONTROL n(%)	P
İdrar kültürü	0.visit	0	0	1	1(%5)	0	0.216
	1.visit	0	1(%3.3)	0.409	2(%10)	1(%3.3)	0.331
	2.visit	0	0	1	1(%5)	0	0.216
	3.visit	0	1(%3.3)	0.409	5(%25)	1(%3.3)	0.021

AS-DMARD: Ankilozan spondilit olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. KONTROL: Sağlıklı kontrol grubu.

Tablo-12: AS hastalarının ve kontrol grubunun 4 ayrı ziyaretteki idrar kültürleri.

		AS-DMARD n(%)	KONTROL n(%)	AS-TNF n(%)	KONTROL n(%)
0.Visit İdrar kültürü	Yok	18(%90)	30(%100)	18(%90)	30(%100)
	Üreme olmadı	1(%5)	0	1(%5)	0
	Kontaminasyon	1(%5)	0	0	0
	E. coli.	0	0	1(%5)	0
	gr (+) enterkok	0	0	0	0
1.Visit İdrar kültürü	Yok	19(%95)	27(%90)	14(%70)	27(%90)
	Üreme olmadı	1(%5)	2(%6.7)	4(%20)	2(%6.7)
	Kontaminasyon	0	0	0	0
	E. coli.	0	0	1(%5)	0
	Gr (+) enterkok	0	1(%3.3)	1(%5)	1(%3.3)
	pseudomonas	0	0	0	0
2.Visit İdrar kültürü	Yok	19(%95)	30(%100)	12(%60)	30(%100)
	Üreme olmadı	0	0	6(%30)	0
	Kontaminasyon	1(%5)	0	1(%5)	0
	E. coli.	0	0	0	0
	Gr (+) enterkok	0	0	1(%5)	0
3.Visit İdrar kültürü	Yok	19(%95)	28(%93.3)	11(%55)	28(%93.3)
	Üreme olmadı	1(%5)	1(%3.3)	4(%20)	1(%3.3)
	Kontaminasyon	0	0	0	0
	E. coli.	0	1(%3.3)	4(%20)	1(%3.3)
	Gr (+) enterkok	0	0	1(%5)	0

AS-DMARD: Ankilozan spondilit olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. KONTROL: Sağlıklı kontrol grubu.



Şekil-11: AS anti-TNF ve kontrol grubunun lökosit sayısı. Şekil-12: AS DMARD ve kontrol grubunun lökosit sayısı.

4.3.4. DMARD tedavisi alan RA ve AS hastaları.

4. RA ve AS olup DMARD tedavisi alan gruplar arasında 4 ziyarette bakılan lökosit sayısı arasında 1. Ziyette RA grubunda daha yüksek saptanırken diğer 3 ziyarette istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.021$, $p=0.806$, $p=0.526$, $p=0.273$). (Tablo-)
5. RA ve AS olup DMARD tedavisi alan gruplar arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.069$, $p=0.323$, $p=0.387$, $p=0.197$). (Tablo-)
6. RA ve AS olup DMARD tedavisi alan gruplar arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürü pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.401$, $p=0.138$, $p=0.230$, $p=0.401$). (Tablo-)

4.3.5. Anti-TNF tedavisi alan RA ve AS hastaları.

1. RA ve AS olup anti-TNF tedavisi alan gruplar arasında 4 ziyarette bakılan lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.090$, $p=0.212$, $p=0.560$, $p=0.371$). (Tablo-)
2. RA ve AS olup anti-TNF tedavisi alan gruplar arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.186$, $p=0.460$, $p=0.545$, $p=0.703$). (Tablo-)
3. RA ve AS olup anti-TNF tedavisi alan gruplar arasında 4 ziyarette bakılan idrar kültürü pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.075$, $p=0.133$, $p=0.199$, $p=0.508$). (Tablo-)

Tablo-13: DMARD tedavisi alan RA ve AS hastaları ile anti-TNF tedavisi alan RA ve AS hastalarının pozitif idrar kültürleri ve lökosit sayıları.

		RA-DMARD (sayı ± SD)	AS-DMARD (sayı ± SD)	<i>P</i>	AS-TNF (sayı ± SD)	RA-TNF (sayı ± SD)	<i>P</i>
Lökosit sayısı	0.visit	5.9±10.9	2.7±3.2	0.021	3.9±6.6	7.7±13.2	0.090
	1.visit	9.1±15.4	2.1±1.1	0.806	4.7±5.3	9.5±21.4	0.212
	2.visit	5.6±11.6	2.4±1.9	0.526	5.6±5.3	6.0±7.9	0.560
	3.visit	2.9±2.2	2.1±0.8	0.273	6.2±6.4	4.4±4.5	0.371
		RA-DMARD n(%)	AS-DMARD n(%)	<i>P</i>	AS-TNF n(%)	RA-TNF n(%)	<i>P</i>
(+) idrar kültürü	0.visit	1(%3.4)	0	0.401	1(%5)	7(%24.1)	0.075
	1.visit	3(%10.3)	0	0.138	2(%10)	8(%27.6)	0.133
	2.visit	2(%6.9)	0	0.230	1(%5)	5(%17.2)	0.199
	3.visit	1(%3.4)	0	0.401	5(%25)	5(%17.2)	0.508

RA-DMARD: Romatoid artritli olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. RA-TNF: Romatoid artritli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar. AS-DMARD: Ankilozan spondilit olup hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan hastalar. AS-TNF: Ankilozan spondilitli olup anti-TNF tedavisi alan hastalar.

5. TARTIŞMA

Enfeksiyonlar, RA ve diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarda artmış mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. İmmünesupresif tedavinin dışında altta yatan hastalığın kendisi, hastalığın aktivitesi, özürülük derecesi ve eşlik eden diğer hastalıklar, bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmış ve tüm bu faktörler enfeksiyona olan yatkınlık oluşturan risk faktörleri olarak gösterilmiştir (143,144). Son dönemde geliştirilen biyolojik tedavilerin ciddi enfeksiyonlar, maligniteler ve kalp yetmezliği riskini arttırdığı gösterilmiştir (143).

Dixon ve arkadaşlarının RA'li hastalarda anti-TNF tedavisini takiben gelişen ciddi enfeksiyonların araştırıldığı 10.755 hastayı içeren bir çalışmada hastaların yaş, cinsiyet (Kadın: %72), ortalama hastalık süreleri (DMARD/anti-TNF: 7/12 yıl) ile hastalık aktivite skorları olan HAQ20 (anti-TNF/DMARD: 2.1/1.5) ve DAS28 (anti-TNF/DMARD: 6.6/5) skorları, bizim çalışmamızdakine benzer özellikteydi. Dixon ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada enfeksiyonların kümülatif insidansı anti-TNF tedavisi alan hastalarda DMARD alan hastalardan daha yüksek olarak tespit edilmiştir (5). Bu enfeksiyonlar arasında şiddetli enfeksiyonu olan hastaların tamamının anti-TNF tedavisini takiben artmadığı gösterilmiştir.

RA'li hastalarda methotreksata ilaveten eklenen adalimumab'ın uzun dönem etkinlik ve güvenirliliğinin araştırıldığı 4 yıllık ARMADA çalışmasında hastaların yaş (55 yıl), cinsiyet (kadın: %76) ve hastalık süresi (12.4 yıl) bizim çalışmamıza benzer özellikteydi. ARMADA çalışmasında 4 yıl sonunda DAS28 skoru 5.3'ten 3'e gerilemiştir, HAQ20 skoru ise 1.5'ten 0.7'e gerilemiştir, CRP değeri 25 mg/dl'den 7 mg/dl'ye gerilemiştir (149). Bizim çalışmamızda ise DAS28 skoru 5.8'den 3.2'ye gerilemiştir, HAQ20 skoru 3.9'dan 1.1'e gerilemiştir, CRP değeri ise 30.9 mg/dl'den 8.4 mg/dl'ye gerilemiştir. ARMADA çalışmasında hastalarda tespit edilen ciddi enfeksiyonların oranı (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, septik artrit, tüberküloz) her iki grupta da (2.30/100 hasta yılı, 2.03/100 hasta yılı) benzer özellik göstermekteydi (149). Bizim çalışmamızda da anti-TNF alanlarda DMARD alan hastalara göre idrar yolu enfeksiyonu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. RA'li hastalarda anti-TNF tedavisi ile sağlanan fonksiyonel iyileşme, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ve akut faz yanıtındaki düzelme üriner enfeksiyon gelişiminde engelleyici rolü oynayabilir.

Daniel ve arkadaşlarının 1990 ve 2008 yılları arasında yayınlanmış çalışmaların gözden geçirildiği RA'li hastalarda biyolojik tedaviler (infiximab, etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra) ile enfeksiyon risklerinin araştırıldığı bir çalışmada, anti-TNF alan hastaların DMARD alanlarla karşılaştırıldığı kontrollü çalışmalarda ciddi olan ve olmayan enfeksiyonların riskinde artış olduğu gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda DMARD ve anti-TNF alan RA'li hastalarda üriner enfeksiyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemesine rağmen, üriner enfeksiyon tespit edilen hastalarda yapılmış olan idrar kültürü analizinde bakteri üreme oranları 4 visitte de anti-TNF alan hastalarda DMARD alan hastalara göre daha fazlaydı. Çalışmamızda RA'li hastaların hastalık aktivitesi skorları olan HAQ20 ve DAS28 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olan iyileşme bu sonuca yol açan nedenlerden biri olabilir.

Bongartz ve arkadaşları tarafından yapılan anti-TNF tedavisi alan RA'li hastalarda ciddi enfeksiyon ve malignensi riskinin araştırıldığı, 5014 RA'li hastayı içeren bir metaanalizde. Anti-TNF tedavisi alan hastalarda plasebo alan kontrol grubuna göre ciddi enfeksiyon oranının arttığı gösterilmiş, anti-TNF tedavisi ile ilişkili enfeksiyonların özellikle granümatöz enfeksiyon riskini arttırdığı belirtilmiş bu artmış enfeksiyon oranında rol oynayabilecek yaş, hastalık süresi, hastalık aktivitesi ve başka karıştırıcı faktörlerin rol oynayabileceğine dikkat çekilmiştir (156). Bizim çalışmamızda anti-TNF ve DMARD alan hastalar yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından aynı özelliklere sahip olup tespit edilen üriner enfeksiyon ajanlarının ise granümatöz yapıda enfeksiyon olmadığı tespit edilmiştir. RA'li hastalarda üriner enfeksiyon gelişiminde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık aktivitesi, eşlik eden kronik hastalıklar, enfeksiyon ajanının yapısı ve patojenitesi önemli bir rol oynayabilir.

M. J. Van Der Veen ve arkadaşları tarafından, 77 metotreksate tedavili, 151 metotreksate tedavisiz RA'li hastalar da enfeksiyon oranı ve antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılmış olan bir çalışmada, metotreksate alan grupta almayan gruba göre enfeksiyon oranı artmış bulunmasına rağmen idrar yolu enfeksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış (sırasıyla %9, %9) (157). Bizim çalışmamızda da RA'li hastalarda idrar yolu enfeksiyonu sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu verilerden elde edilen sonuçların ışığında RA'li hastalarda idrar yolu

enfeksiyonu gelişmesinde verilen tedavi dışında başka faktörlerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce RA'de etanercept ile diğer hastalık modifiye edici ilaç kullanan hastalarla yapılan çalışmalarda, tedavi süresince solunum yolu enfeksiyonlarında artış saptanırken hospitalizasyon gerektiren ciddi enfeksiyonların sıklığında artış saptanmamıştı. Bizim yaptığımız çalışmada da anti-TNF alan RA'li hastalarla DMARD alan hastalar arasında üriner enfeksiyon sıklığında artış saptanmadı (144).

Doran ve arkadaşları tarafından 609 RA hastasının gözden geçirildiği RA'da enfeksiyon belirleyicilerinin araştırıldığı retrospektif kohort çalışmada, yaş ortalaması 58, kadın oranı %73.1, hastalık süresi 7.7 yıl olarak bulunmuş, çalışmada hastalığı şiddetli seyreden RA hastalar (RF pozitifliği, romatoid nodül, eklem dışı bulgular, artmış sedimantasyon, fonksiyel durum kaybı) ile enfeksiyon gelişimi arasında güçlü ilişki bulunmuş, çalışmanın sonucunda RA'lı hastalarla enfeksiyon belirleyicileri olarak özellikle hastalık aktivitesi, artmış yaş, lökopeni ve eşlik eden kronik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (159). Bizim çalışmamızda da benzer cinsiyet ve hastalık sürelerine sahip olmasına rağmen yaş ortalaması (ortalama yaş: 45) daha genç hastalardan oluşmaktaydı, çalışmamızda anti-TNF ve DMARD tedavisi ile elde edilen hastalık aktivitesindeki iyileşme (sırasıyla HAQ20: 1.4-1.7, DAS28: 3.2-3.9) ve eşlik eden kronik hastalığı olanların çalışmaya alınmamış olması çalışmamızda üriner enfeksiyon oranının az çıkmasında rol oynamış olabilir.

Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan spondiloartropatili hastalarda hastalık aktivitesi ile enfeksiyon arasındaki ilişkinin incelendiği 95 spondiloartropatili (52 AS) hastanın incelendiği bir çalışmada, AS hastaların ortalama yaşı 26.7, erkek hastaların oranı %76 ve hastalık süresi 9.7 yıl olarak bulunmuş. AS hastalarının %50'sinde enfeksiyon tespit edilmiş olup bu enfeksiyonlar sırasıyla, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarından oluşmaktaydı. Aktif hastalığı olan AS hastalarının %82'sinde enfeksiyon tespit edilmiş olup bunun %11'ni genitoüriner sistem enfeksiyonları oluşturmaktaydı, bu çalışmada hastalık aktivitesi ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkinin prevalansı yüksek bulunmuş, özellikle AS olup aktif hastalığı olanlarda inaktif hastalığı olanlara göre enterik ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarının prevalansı daha yüksek saptanmıştır (158).

Strangfeld ve arkadaşlarının yapmış olduğu anti-TNF tedavisi süresince bakteriyel ve fırsatçı infeksiyonlar ile ilgili yapılan bir çalışmada, anti-TNF tedavisi alan RA ve AS hastalarda daha yüksek infeksiyon riskine sahip olduğu ve özellikle granülomatoz infeksiyon oranlarının daha çok görüldüğü saptanmıştır. Bununla birlikte anti-TNF tedavisi alan hastalarının daha aktif seyirli hastalar olduğu tespit edilmiştir (160).

Bizim çalışmamızda da yaş, cinsiyet ve hastalık süresi açısından benzer özellikleri göstermekteydi. Başlangıç visitinde anti-TNF tedavisi başlanacak hastalarda hastalık aktivitesi yüksek saptanmış olup anti-TNF tedavisini takiben hastalık aktivitesi DMARD alan gruba benzer özellik taşımaktaydı, ancak hastalık aktivitesindeki iyileşmeye rağmen anti-TNF alan grupta DMARD alan gruba göre son iki visitte üriner sistem infeksiyon oranı yüksek saptanmıştır. AS'li hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve hastalık aktivitesinden bağımsız olarak anti-TNF tedavisi üriner infeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olabilir.

TNF α bakteriyel infeksiyonlara karşı savunmada çok önemli bir sitokin olup, anti-TNF tedavisi gören hastalar granülomatoz infeksiyonlar için yüksek risklidir aynı zamanda bu hastalar daha aktif seyirli olup infeksiyona yatkınlıkları daha fazladır. İnfeksiyonlara tipik patojenlerin yanısıra atipik patojenler de neden olabilir. Anti-TNF ilaç sonrası makrofaj/granülomatöz bağımlı fırsatçı infeksiyonlar görülebilir ancak insidansı oldukça düşüktür. Bu nedenle TNF α 'nın inhibisyonu ciddi boyutlarda olan/olmayan enfeksiyon riskini arttırabilir (150,154).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda; hastalığı aktif seyredip anti-TNF başlanacak olan hastaların anti-TNF tedavi öncesinde ve aktif hastalığı olmayıp DMARD kullanan hastalarda hastalık aktivitesindeki farklılıklara rağmen üriner enfeksiyon gelişim sıklığı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Anti-TNF tedavisi başlananan hastalarda DMARD tedavisi alan hastalara göre hastalık aktivitesinde belirgin iyileşme sağlanırken takip edilen süre içerisinde üriner enfeksiyon gelişim sıklığında artış saptanmadı. RA'li anti-TNF tedavileri ile birlikte birçok çalışmada gösterilen, özellikle granülomatoz enfeksiyonlarla atılmış olan ciddi enfeksiyon riski anti-TNF tedavilerinin sağlamış olduğu hastalık aktivitesindeki iyileşme, azalmış fonksiyonların yeniden kazanılması ve eşlik edebilecek kronik hastalıkların yokluğunda üriner enfeksiyon gelişimi için DMARD grubuna göre ek bir risk oluşturmayabilir.

Hastalığı aktif seyredip anti-TNF tedavisi planlanan AS'li hastalarda, hastalığı aktif olmayıp anti-TNF tedavisi verilmeyen gruba göre, tedavi öncesi hastalık aktivite skoru belirgin olarak yüksekti. Anti-TNF tedavisi ile birlikte hastalık aktivitesindeki iyileşmeye rağmen, 2. ve 3. visitlerde üriner enfeksiyon gelişimi anti-TNF tedavisi alan grupta daha sık gözlenirken bu durumun hastalık aktivitesinden bağımsızdı. AS'li anti-TNF ve DMARD kullanan hastalar sağlıklı kontrol grubuna göre üriner enfeksiyon gelişim sıklığı açısından karşılaştırıldığında, DMARD grubunda anlamlı bir farklılık yokken 2. ve 3. visitlerde anti-TNF grubunda daha sık gözlendi. AS'li hastalarda anti-TNF tedavisinin DMARD tedavisine göre üriner enfeksiyon gelişim sıklığı açısından ek bir risk oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Anti-TNF tedavisi alan RA ve AS hastaları üriner enfeksiyon gelişimi açısından karşılaştırıldığında risk artışı saptanmamış olup aynı zamanda DMARD tedavisi alan AS ve RA hastaları üriner enfeksiyon gelişimi açısından karşılaştırıldığında yine risk artışı saptanmadı. Ancak anti-TNF tedavisi alan hastalar ile DMARD tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında AS hastalarında üriner enfeksiyon gelişimi hastalık aktivitesindeki iyileşmeye rağmen artmış olarak bulundu. RA hastalarında ise anti-TNF tedavisi öncesi artmış olan üriner enfeksiyon gelişimi, hastalık aktivitesindeki iyileşmeyle birlikte üriner enfeksiyon gelişiminin DMARD grubuna göre arttırmadığı bulundu. Anti-TNF ve DMARD alan AS ve RA hastaları; her grubu tedavi başlangıç

visiti ve son visitlerine göre karşılaştırıldığında, anti-TNF tedavisi alan AS hastalarında üriner enfeksiyon gelişiminde artış gözlenirken diğer gruplarda değişiklik gözlenmedi. Anti-TNF tedavisi alan RA hastalarında üriner enfeksiyon gelişimi DMARD alan gruba göre artmamış olup, bu sonuçlarla anti-TNF tedavisi alan AS hastaların da üriner enfeksiyon gelişimi DMARD alan gruba göre artmış olarak bulunmuştur.

Anti-TNF tedavisi RA ve AS hastalarında hastalık aktivitesini kontrol altına almada oldukça etkili tedaviler olmasına rağmen artmış enfeksiyon riski nedeni ile daima dikkatli olmak gerekir. Bizim çalışmamızda özellikle anti-TNF tedavisi alan AS'li hastalarda DMARD alan AS'li hastalara göre bu risk artmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle bu hastaların takipleri esnasında üriner enfeksiyon gelişimi açısından daha dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee DM ve Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001;358(9285):903-11.
2. Braun j, Sieper J. Ankylosing Spondylitis, *Lancet* 2007; 369: 1379-90.
3. Scott DL ve Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2006; 355: 704-12.
4. A Strangfeld, J Listing. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2006; 65: 1134.
5. WG Dixon, DPM Symmons, M Lunt, KD. Serious infection following anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56: 2896–2904.
6. DE Furst-The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2010; 562: 853-854
7. M.J. Larsche, S.M. sacre and B.M. Foxwell. Drug discovery today: Disease Mechanisms. 2005; 23: 367-375.
8. John C. Davis Jr. Desiree Van Der Heijde, Jurgen Braun. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48: 3230–3236.
9. J.Dayer. The saga of the discovery of IL-1 and TNF and their specific inhibitors in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis *Joint Bone Spine*. 2005; 69: 123-132.
10. Sinead MJ Harney, Julia L Newton and Bryan P WordsWorth. Molecular genetics of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Pharmacology*. 2003; 33: 280-285.
11. Juan C. Aguilon. Could single-nucleotide polymorphisms (SNPs) affecting the tumour necrosis factor promoter be considered as part of rheumatoid arthritis evolution? *Immunobiology*. 2006; 22:75-84.
12. David E Woolley and Lynne C Tetlow. Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *Arthritis Res* 2000, 2:65–74.
13. Peter Ruschpler, Peter Lorenz, Wolfram Eichler ve ark. High CXCR3 expression in synovial mast cells associated with CXCL9 and CXCL10 expression in inflammatory synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis *Arthritis Res Ther* 2003; 28: 85-88.
14. Michael R. Ehrenstein, Jamie G. Evans, Animesh Singh ve ark. Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF Therapy 2004; 200 : 277-285.
15. P. C. Taylor, A. Steuer, J. Gruber, D. O. Cosgrove, ve ark. Comparison of Ultrasonographi Assessment of Synovitis and Joint Vascularity With Radiographic Evaluation in a Randomized, Placebo-Controlled Study of Infliximab Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 50 : 44-48.
16. Birkan Sonel, Hüseyin Tutkak, Nursen Düzgün. Serum levels of IL-1beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies *Joint Bone Spine* 2002; 69:463-7.
17. Mark Mansour, Gurtej S. Cheema, Stanley M. Naguwa ve ark. Ankylosing Spondylitis: A Contemporary Perspective on Diagnosis and Treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36: 210-223.
18. Jürgen Braun, Jian Xiang, Jan Brandt ve ark. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor a first clinical and laboratory experiences *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 38-42

19. John C. Davis. Understanding the Role of Tumor Necrosis Factor Inhibition in Ankylosing Spondylitis *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 668-677.
20. John C. Davis and Philip J. Mease. Insights Into the Pathology and Treatment of Spondyloarthritis 2008; 38: 83-100.
21. Judith A, Elisabeth Marker-Hermann, Robert A. Colbert. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20: 571–591.
22. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27: 269-81.
23. Alamanos Y, Voulgari PV ve Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 2006; 36: 182-188.
24. Akar S. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22: 416-20.
25. MacGregor AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*, 2000; 43: 30-7.
26. MacGregor AJ ve Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Classification and epidemiology. *Rheumatology*. 2008; 1:755-63
27. Klareskog L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin.Pract Rheumatol*, 2006; 2: 425-33.
28. Silman A, Kay A ve Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1992; 35: 152-3.
29. Oliver JE ve Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2006; 35: 169-74.
30. Harle P ve ark. Predictive and potentially predictive factors in early arthritis: a multidisciplinary approach. *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44: 426-33.
31. Padyukov L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3085-92.
32. Balandraud N, Roudier J ve Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2004; 3: 362-367.
33. Gorman CL ve Cope AP. Immune-mediated pathways in chronic inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22: 221-38.
34. Smolen JS. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007; 370: 1861-74.
35. Scott DL ve Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 704-12.
36. Szekanecz Z ve Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2007; 19: 289-95.
37. Bugatti S. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007; 7: 137-42.
38. Muller-Ladner U. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2005; 1: 102-10.
39. Veale DJ ve Fearon U. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006; 20 :941-7.
40. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2002; 4: 81-90.
41. Van den Berg WB. Amplifying elements of arthritis and joint destruction. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 45-8.
42. Van der Woude D ve Huizinga TW. Translating basic research into clinical rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008; 22: 299-310.

43. Lee DM ve Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001; 358: 903-11.
44. Brasinger R. Clinical features of rheumatoid arthritis, *Rheumatology*. 2008; 1: 763-771.
45. Grassi W. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*, 1998; 27: 18-24.
46. Arnett FC. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988; 31: 315-24.
47. Nishimura K. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 797-808.
48. Rindfleisch JA ve Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*, 2005; 72: 1037-47.
49. Gonzalez-Lopez L. Prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism. *J Rheumatol*, 1999; 26: 540-545.
50. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ*, 2006; 332: 152-5.
51. Learch TJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Imaging in Rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2008; 1: 793-800.
52. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 597-604.
53. Sommer OJ. Rheumatoid arthritis: A practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. 2005; 25: 381-98.
54. McQueen FM ve Ostergaard M. Established rheumatoid arthritis – new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007; 21: 841-56.
55. Dougados M, Aletaha D ve Van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: S22-9.
56. Scott DL ve Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007; 21: 943-67.
57. Kucukdeveci AA. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*, 2004; 51: 14-9.
58. Naredo E. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 2248-56.
59. Blom M ve Van Riel PL. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007; 21: 43-57.
60. Turesson C ve Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2004; 16: 206-11.
61. Young A ve Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007; 21: 907-27.
62. Khurana R ve Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*, 2005; 12: 153-65.
63. Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. *Rheumatology*, 2008; Cilt:1: 773-783.
64. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 328-46.
65. Battistone MJ, Williams HJ. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. *Rheumatology*. 2008; Cilt:1: 449-457.
66. Keystone E, Haraoui B. Disease modifying antirheumatic drugs 4:leflunomide, *Rheumatology*, 2008; Cilt:1: 461-469.

67. Sturrock RD. Disease-modifying anti rheumatic drugs: Antimalarials and gold. *Rheumatology*. 2008; Cilt:1: 433-436.
68. Saag KG. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008;59: 762-84.
69. Capell HA, Madhok R. Disease modifying antirheumatic drugs: sulfasalazine. *Rheumatology*, 2008; Cilt.1: 437-447.
70. Furst DE. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007; 66: 2-22.
71. Cohen SB. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 2793-806.
72. Genovese MC. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1114-23.
73. Saag KG. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008; 59: 762-84.
74. Karadağ Ö, Kiraz S. Romatoid Artrit Tedavisi: Kısa Etkili İlaçlar (Nonsteroidal Antiinflatuvar [NSAİ] İlaçlar ve Steroidler). *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006; 2: 46-51.
75. Katz WA ve Rothenberg R. Section 4: treating the patient in pain. *J Clin. Rheumatol*, 2005; 11: 16-27.
76. Townsend HB ve Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22: 77-82.
77. Da Silva JA. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 285-93.
78. Conn DL ve Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a diseasemodifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003; 15: 193-6.
79. Braun j, Sieper J. Ankylosing Spondylitis, *Lancet* 2007; 369: 1379-90.
80. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ. ve ark. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823-28.
81. May. E, Dulphy N, Frauendorf E. Conserved TCR beta chain usage in reactive arthritis; evidence for selection by a putative HLA-B27-associated autoantigen. *Tissue Antigens* 2002; 60: 299.
82. Poole AR. The histopathology of ankylosing spondylitis: Are there unifying hypotheses? *Am J Med Sci* 1998; 316: 228–33.
83. Khare, SD, Hansen, J, Luthra, HS ve ark. HLA-B27 heavy chains contribute to spontaneous inflammatory disease in B27/human beta2-microglobulin (beta2m) double transgenic mice with disrupted mouse beta2m. *J Clin Invest* 1996; 98: 2746.
84. Hermann E, Sucke B, Droste U. ve ark. Klebsiella pneumoniae-reactive T cells in blood and synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis. Comparison with HLA-B27+ healthy control subjects in a limiting dilution study and determination of the specificity of synovial fluid T cell clones. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1277.
85. Kapasi K, Inman RD. ME1 epitope of HLA-B27 confers class I-mediated modulation of gram-negative bacterial invasion. *J Immunol* 1994; 153:833.
86. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J ve ark. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol* 2001; 28: 2155.

87. Braun J, Bollow M, Neure L ve ark. 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: 499–505.
88. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P ve ark. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 534.
89. Shichikawa K, Tsujimoto M, Nishioko J. Histopathology of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis. In: *Advances in Inflammatory Research The Spondyloarthropathies* 1985; 9: 225-232
90. Baron, M, Zendel, I. HLA-B27 testing in AS: An analysis of the pre-testing assumptions. *J Rheumatol* 1989; 16: 631.
91. Calin A, Garrett S, Whitelock H ve ark. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281.
92. Kuzis S, Ward MM. Ankylosing spondylitis in women: Gender differences in the relationship between physical limitations and functional disability. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 267.
93. Ostensen, M, Ostensen, H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *J Rheumatol* 1998; 25: 120.
94. Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V ve ark. Spondyloarthropathy with enthesal pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 557
95. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 128.
96. Sant, SM, O'Connell, D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 224.
97. O'Neill, TW, King, G, Graham, IM, ve ark. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 652
98. Kchir, MM, Mtimet, S, Kochbati, S, ve ark. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1992; 19: 913.
99. Lee, CC, Lee, SH, Chang, IJ, ve ark. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1538.
100. Gratacos, J, Collado, A, Sanmartí, R, ve ark. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1613.
101. Gratacos, J, Collado, A, Pons, F, ve ark. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2319.
102. Karberg, K, Zochling, J, Sieper, J, ve ark. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005; 32: 1290.
103. Edward D. Harris, JR. Ralph C. Budd. *Kelley Romatoloji: (Çev.Tansu Arası), 7. Baskı, Güneş Kitabevi* 2006, No:2 1131-32
104. Rudwaleit, M, van der Heijde, D, Khan, MA, ve ark. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 535.
105. Rudwaleit, M, Metter, A, Listing, J, ve ark. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 569.
106. Klauser, A, Bollow, M, Calin, A, ve ark. Workshop report: clinical diagnosis and imaging of sacroiliitis, *J Rheumatol* 2004; 31: 2041

107. Baraliakos, X, Landewe, R, Hermann ve ark. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 730.
108. Braun, J, Bollow, M, Eggens, U, ve ark. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fasti imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1039.
109. Unlu, E, Pamuk, ON, Cakir, N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007; 34: 110.
110. Rudwaleit, M, Van der Heijde, D, Khan, MA, ve ark. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 535.
111. De Vos, M, Mielants, H, Cuvelier, C, ve ark. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996; 110:1696.
112. Alaranta, H, Luoto, S, Konttinen, YT. Traumatic spinal cord injury as a complication to ankylosing spondylitis. An extended report. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 66.
113. Lehtinen, K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52: 174.
114. Askling, J, Klareskog, L, Blomqvist, P, ve ark. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1184.
115. Van Der Heijde, D, Baraf, HS, Ramos-Remus, C, ve ark. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: Results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1205.
116. Ward, MM. Prospects for disease modification in ankylosing spondylitis: Do nonsteroidal antiinflammatory drugs do more than treat symptoms?. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1634
117. Anderson, JJ, Baron, G, van der Heijde, D, ve ark. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876.
118. Cantini, F, Niccoli, L, Benucci, M, ve ark. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: Results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 812.
119. Temekonidis, TI, Alamanos, Y, Nikas, SN, ve ark. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1218.
120. Kruithof, E, Baeten, D, Van den, Bosch F, ve ark. Histological evidence that infliximab treatment leads to downregulation of inflammation and tissue remodelling of the synovial membrane in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 529.
121. Clegg, DO, Reda, DJ, Abdellatif, M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325.
122. Sampaio-Barros, PD, Costallat, LT, Bertolo, MB, ve ark. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 160.
123. Maugars, Y, Mathis, C, Berthelot, JM, ve ark. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: A double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 767.

124. Maksymowych, WP, Jhangri, GS, Fitzgerald, AA, ve ark. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766.
125. Robert F. Beets, Stanley W. Chapman, Robert L. Penn. *İnfeksiyon Hastalıklarına Pratik Yaklaşımlar*. Çeviri editörü (Prof. Dr. Fehmi Tabak). 2007; 15: 474-523
126. Preheim LC. Complicated urinary tract infections. *Am J Med* 1985; 79: 62
127. Falagas ME, Gorbach SL. Practice guidelines: urinary tract infections. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4: 241.
128. Stamm WE. Urinary tract infections: from Pathogenesis to treatment. *J Infect Dis* 1989; 159: 400.
129. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994; 1: 18.
130. Avorn J. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271: 751.
131. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, ve ark. Randomised trial of cranberry-ligonberry juice and lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322: 1571.
132. Stamey TA. Pathogenesis and treatment of urinary tract infections. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980; 221: 33-37
133. Hooton TM. Escherichia coli bacteriuria and contraceptive method. *JAMA* 1991; 265: 64-69.
134. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 25.
135. Meares EM, Jr, prostatitis: *Med Clin North Am* 1991; 75: 405.
136. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983; 75: 53.
137. Mears EM. Renal abscess. In: Gorbach SL, Barlet JG, Blacklow NR. *Infectious diseases*. Philadelphia: Saunders, 1992; 283: 805-808.
138. Jenkins RD, Fenn JP, Matson JM. Review of urine microscopy for bacteriuria. *JAMA* 1986; 255: 3397.
139. Stamm WE. Causes of acute urethral syndrome in women *N Engl J Med* 1980; 303: 409.
140. Stamm WE. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women *N Engl J Med* 1982; 307: 463.
141. Kunin CM. A reassessment of the importance of 'low-count' bacteriuria in young with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med* 1993; 119 :454.
142. Lipsky BA. Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. *J Infect Dis* 1987; 155; 847-854.
143. Anja Strangfeld, Joachim Listing. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20: 1181-1195.
144. Gaye Cunnane, Michele Doran, Barry Bresnihan. Infections and biological therapy in rheumatoid. *Arthritis Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003; 17: 345-363.
145. Alan Silman, Lars Klareskog, Ferdinand Breedveld ve ark. Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 419-420.
146. Joseph Keane. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*, 2001; 15: 345.

147. Joan M. Bathon. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 22: 343.
148. Kristine Phillips, M. Elaine Husni, Elizabeth W. ve ark. Experience With Etanercept in an Academic Medical Center: Are Infection Rates Increased? *Arthritis & Rheumatism* 2002; 47: 17-21.
149. M E Weinblatt, E C Keystone, D E Furst ve ark. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 753–759.
150. W. G. Dixon, D. P. M. Symmons, M. Lunt ve ark. Serious Infection Following Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56: 2896–2904.
151. Elisabeth Hjardem. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1184–1189.
152. Siba P. Raychaudhuri, Siba P. Raychaudhuri, Smriti K. Raychaudhuri ve ark. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmunity Reviews*. 2009; 9: 67–81.
153. S Guignard, L Gossec, C Salliot ve ark. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006 ;65: 1631–1634.
154. Daniel E. Furst. The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 39: 327-346.
155. Alejandro Diaz-Borjon, Cornelia M. Weyand, Joërg J. Goronzy. Treatment of chronic inflammatory diseases with biologic agents: Opportunities and risks for the elderly. 2006; 41: 1250–1255.
156. Tim Bongartz. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. *JAMA*, 2006; 19.
157. MJ Van Der Veen, A van der Heide, A A Kruize ve ark. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53: 224-228.
158. A. Martinez, C. Pacheco-Tena, J Vazquez-Mellado ve ark. Relationship between disease activity and infection in patients with spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1338–1340.
159. Michele F. Doran. Predictors of Infection in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 9: 46.
160. Strangfeld A, Listing J. Infection and musculoskeletal conditions: Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Rheumatism Research*. 2007; 1: 101-17.
161. Lange U, Teichmann J. Ankylosing spondylitis and genitourinary infection. *Eur J Med Res*. 1999; 4: 1-7.

ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Mehmet Ali Uçar
- Doğum Tarihi ve Yeri** : 08.02.1978/ Kurtalan
- Medeni Hali** : Evli
- Adres** : Anadolu mahallesi 26 sok no: 14 Yüreğir / ADANA
- Telefon** : 0505 759 18 74
- Fax** :
- E-Mail** : mucardr@hotmail.com
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi/ GAZİANTEP
- Varsa Mezuniyet Derecesi** :
- Görev Yerleri** : Siirt merkez 2 no'lu sağlık ocağı, Dr. Siyami Ersek
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Hastanesi,
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İç
Hastalıkları AD
- Dernek Üyelikleri** : Türk Tabipler Birliği
- Alınan Burslar** :
- Yabancı Dil (ler)** : İngilizce
- Diğer Hususlar** :