



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

KLASİK TEDAVİYE DİRENÇLİ ROMATOİD ARTRİT
VE ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA BLOKERİ KULLANIMININ
BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Oğuzhan ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2007



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**KLASİK TEDAVİYE DİRENÇLİ ROMATOİD ARTRİT
VE ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA
TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR ALFA BLOKERİ KULLANIMININ
BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Oğuzhan ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Kamil DİLEK

Bursa – 2007

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv-v
Giriş	1-19
Amaç	20
Gereç ve Yöntem	21-24
Bulgular	25-30
Tartışma	31-36
Sonuç	37
Ekler	38-40
Kaynaklar	41-49
Teşekkür	50
Özgeçmiş	51

ÖZET

Romatoid Artrit (RA) ve Ankilozan Spondilit (AS) kronik, inflamatuvar, sistemik hastalıklardır. Bu hastalıklar kontrol altına alınmadığında hastalarda morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Genellikle eklem tutulumu görülmesine rağmen inflamatuvar süreçten vücudun diğer organları da olumsuz etkilenebilmektedir.

RA ve AS'nin patogenezinde proinflamatuvar sitokin olan tümör nekrozis faktör- α 'nın (TNF- α) rolü olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle tedavi amaçlı anti-TNF- α ajanlar geliştirilmiştir. Özellikle de hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) dirençli hastalarda etkin oldukları gösterilmiştir. Bunlardan etanersept, infliksimab ve adalimumab Amerika Ulusal Gıda ve İlaç kurulu (FDA) onayı almışlardır. Literatürde bu ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda DMARD'a dirençli RA ve AS hastalarında etanersept tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Kasım 2005-Ağustos 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 11 RA ve 8 AS hastası alındı. Hastalara haftada iki kez subkutan 25 mg dozunda etanersept tedavisi başlandı. Tedavi öncesi, tedaviden sonra 4.

hafta ve 16. haftalarda, kreatinin klirensi, serum sistatin-c, serum β -2 mikroglobulin, 24 saatlik idrarda N asetil β -D glukozaminidaz (NAG) ve mikroalbuminüri düzeyleri araştırıldı. Tedavi sonunda hem serum ve hem de idrarda bakılan parametrelerde tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olmayan değişiklikler gözlemlendi.

Sonuç olarak; çalışmamızda, DMARD tedavisi alan RA ve AS hastalarında etanersept tedavisinin böbreğin glomerüler ve proksimal tübül fonksiyonları üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit, Etanersept, N asetil β -D glukozaminidaz, sistatin-c

SUMMARY

THE USE OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA BLOCKER ON EFFECTS OF KIDNEY FUNCTIONS WITH THE PATIENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS THAT ARE RESISTANT TO CLASSICAL THERAPY

Rheumatoid Arthritis (RA) and Ankylosing Spondylitis (AS) are chronic, inflammatory, systemic illnesses. When these illnesses are not under control, they cause increasing morbidity and mortality. Although generally joint dysfunction is seen, the other organs of the body are negatively affected by the inflammatory process.

It is understood that there is a role for tumor necrosis factor- α (TNF- α), which is a proinflammatory cytokine in the pathogenesis of RA and AS. Thus anti-TNF- α agents are developed with the purpose of treatment. Especially, it is shown that they are active in patients who are resistant to rheumatismal medicines. Three of them, etanercept, infliximab, and adalimumab have taken the approval of the United States Food and Drug Administration (FDA). There is not enough study about the medicines examining their effects on kidney functions. In this study, we have aimed to see if etanercept cure is effective on kidney functions in RA and AS patients who are resistant to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD).

11 RA and 8 AS patients who had appointed to Uludağ University Interior Illness Main Science Branch Rheumatology Science Branch Polyclinic between the dates of November 2005 and August 2006, have enrolled to this study. Etanercept cure in the dose of subcutan 25 mg has been started to be given to patients twice a week. Creatinine clerens, serum cystatin-c, serum β -2 microglobulin and N acetyl β -D glucoseaminidase (NAG) in 24 hour urine, have been looked before treatment and in fourth and sixteenth weeks after the treatment. End of the treatment changes which are statistically meaningless are observed in the parameters in both serum and urine according to pre-treatment.

As a result in our study we have determined that etanercept cure dose not effect the kidney functions in the patients of RA and AS who take DMARD cure.

Key Words; Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Etanercept, N acetyl β -D glucoseaminidase, Cystatin-c

GİRİŞ

Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit kronik, sistemik, inflamatuvar hastalıklar olup kontrol altına alınmadıklarında insan hayatını olumsuz etkileyip erken ölüme yol açabilmektedir (2, 3, 4). Bu hastalıkların seyrinde eklemlerden başka diğer organlar da inflamatuvar süreçten olumsuz etkilenmekte ve fonksiyonları bozulabilmektedir. Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit'in direk olarak böbrekleri tuttuğu söylenemez. Ancak her iki hastalığın seyrinde gelişebilen sekonder amiloidoz böbrek ve diğer organ fonksiyonlarını bozabilmektedir (1, 5, 6, 7, 8). Bu hastalıkların etkin tedavisi hastaların morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Son yıllarda RA ve AS'nin patogenezinde rol oynadığı gösterilen Interlökin-1b ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'nın aracılık ettiği inflamasyonu baskılamaya yönelik yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Bu amaçla üretilen TNF- α blokerlerinin bu hastalıkların tedavisinde etkili oldukları yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (3, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 50).

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Romatooid artrit (RA), başlıca sinoviyal eklemleri ve sinoviyal özellikteki tendon kılıflarını etkileyen, kronik inflamasyonla karakterize etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen sistemik bir hastalıktır (2). Özellikle sinoviyal eklemleri ve sinoviyal özellikteki tendon kılıflarını etkilediğinden başlıca sinoviyum hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Epidemiyoloji

RA için patognomonik bir test olmadığından tanı klinik ve laboratuvar gözlemlerinin birleşimine dayanmaktadır. RA tüm toplumlarda gösterilmiştir ve prevalansı %0.5 ile %1 arasında bulunmuştur. RA'nın erken tanısındaki güçlükler düşünüldüğünde insidans çalışmalarının azlığı sürpriz değildir ve yapılan çalışmalarda 2.9-9/10000 gibi bir insidans bulunmuştur. İnsidans erkeklerde 45 yaşından sonra artmaktadır, kadınlarda ise 45 yaşına kadar artmakta daha sonra bir plato çizip 75 yaşından sonra düşmektedir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür (15).

Seropozitif hastaların birinci derece yakınlarında RA beklenenden dört kat daha fazla görülür. Monozigot ikizlerde %30, dizigot ikizlerde %5 görülme riski vardır (15).

Etiyoloji

RA çevresel, kalıtsal ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen kesin nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Ancak bazı hazırlayıcı faktörler suçlanmaktadır. Etiyolojide suçlanan belli başlı faktörler

şunlardır: enfeksiyöz ajanlar, genetik faktörler, immün sistem bozukluğu, travma, stres, cinsiyet, endokrin, metabolik, çevresel, nutrisyonel ve psikososyal faktörler (2, 16).

Enfeksiyon ajanları üzerinde en çok durulan etiyolojik faktör olmakla birlikte, bugüne kadar elde edilen bilgiler, etiyolojideki rollerini kanıtlamada yetersizdir. RA etyopatogenezinde en çok araştırılan viral ajan, Epstein-Barr virüsüdür (EBV). Etiyolojide suçlanan viruslar arasında Human T hücre lenfotropik virüs Tip 1, Hepatit B virüsü, Rubella ve ParvovirüsB19 sayılabilir. Streptokoklar, Difterioidler, Mycoplasma ve Mycobacteria ise etiyolojide suçlanan bakterilerdir (2, 16).

Bazı otoimmün hastalıklarda genetik yapının rolü açık bir şekilde ortaya konmuştur. RA'da genetik yatkınlığın yaklaşık %30-50'sinden HLA bölgesi sorumludur. Bununla beraber HLA ile RA arasındaki ilişkinin özellikleri henüz tam olarak anlaşılmış değildir.

Patogenez

RA'nın en belirgin histolojik özelliği sinoviyal hipertrofi ve hiperplazi ile birlikte artiküler yüzeyleri örten granülasyon dokusu (pannus) varlığıdır.

Romatoid sinovit iki farklı evrede görülür (17).

1- Eksudatif faz: Sinoviyal intima hücreleri ve mikrodolaşımdaki değişikliklere bağlı olarak plazma proteinleri ve hücresel elemanların eklem boşluğuna geçişi ile karakterizedir.

2- Kronik inflamatuvar faz: Subsinoviyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir.

Genelde her iki faz birarada bulunur. Ancak analizi kolaylaştırmak için řu sırada incelenir:

1- Sinovit başlangıcı

RA'da mikrovasküler hasar ve sinoviyal hücre proliferasyonunun ilk lezyonlar olduğu düşünölmektedir. Yine erken dönemde ödem ve anjiogenez görölmektedir (17, 18).

2- İmmünolojik faktörler sonucu oluşan inflamatuvar cevap safhası

RA'da sinoviyumun makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri ve daha az oranda nötrofillerle infiltre olması sinoviyum yapısında önemli değişikliklere yol açar. İntimal tabakanın hiperselölaritesi RA'da kronik sinoviyal inflamasyonun en belirgin bulgusudur (19).

3- Kronik granölamatöz cevap (pannus)

Kronik RA kıkırdak, tendon, ligament ve kemik dokusunda destrüksiyon ile karakterizedir. Bu hasar pannus ve sinoviyal dokudaki enzimler tarafından birlikte oluşturulur. Major destrüktif eleman pannus dokusudur. Pannus, eklem hattındaki sinoviyal hücrelerin alta doğru genişlemesi şeklinde görölür ve patolojik olarak stromal bağ dokusu hücreleri özellikle fibroblastlar ve yeni kan damarlarından oluşan tümör benzeri bir dokudur. RA patogenezindeki temel görüş, T hücreleri aracılığıyla oluşan enflamasyonun pannus gelişimine neden olduğu, pannusunda eklem destrüksiyonu yaptığı şeklindedir (20).

Aktif T hücreleri sitokinleri üretir. RA'da esas rol oynayan sitokinler IL1 ve TNF α 'dır. IL1, TNF- α 'ya göre daha fazla eklem hasarına neden olur. Fibroblastların çoğalması, kollejen yapımı ve kemik rezorpsiyonu da IL1 varlığında artar. TNF- α düzeyleri ise eklem enflamasyon göstergeleriyle paralellik gösterir.

Kıkırdak hasarı ve ilerleyen eklem hasarı, aktive fibroblast benzeri sinoviyosit, doku makrofaj ve kondrositler tarafından salgılanan metalloproteinazlar ve serin proteazları içeren enzimler ile oluşur. Hücre aktivasyonu sinoviyal makrofaj ile salgılanan TNF- α , IL6 ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör gibi enflamatuvar sitokinler ile oluşturulur (21).

Tanı Kriterleri

RA tanısı için günümüzde 1987 Amerika Romatoloji Derneği (ACR) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1). Yedi kriterden en az dört tanesinin bulunması ile RA tanısı konulmaktadır. Bu kriterler özellikle yerleşmiş RA hastalarını içeren klinik çalışmalarda kullanılan en iyi kriterler olarak kabul görmektedir (15).

Tablo 1. ACR'nin 1987 yılında revize edilmiş RA tanı kriterleri

<ol style="list-style-type: none">1. Eklemlerde veya eklem çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu2. Doktor tarafından gözlemlenen 3 veya daha fazla eklem bölgesinde artrit varlığı (Proksimal İnterfalangial Eklem (PİF), Metakarpofalangial eklem (MKF), el bileği, diz, dirsek, topuk ve Metatarsofalangial eklem(MTF) bölgelerinde)3. El eklemlerinde artrit (PİF, MKF, el bileği)4. Simetrik artrit5. Romatoid nodül varlığı6. Hasta serumunda Romatoid Faktör (RF) pozitifliği7. El ve/veya el bileği eklemlerinde radyolojik periartiküler osteopeni ve/veya erezyonlar

* 1'den 4'e kadar olan kriterler en az 6 hafta süreyle devam etmeli

** RA tanısı için 4 veya daha fazla kriterin olması gerekmektedir

Klinik

RA'nın en tipik başlangıç şekli sinsi ağrı ile birlikte sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişliktir. Çoğu hastada hastalığın ilk bulguları halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, subfebril ateş gibi genel sistemik bulgulardır. Kas ağrısı, sabah tutukluluğu ve depresyonla giden prodromal dönem haftalar veya aylarca devam edebilir (22).

Eklem bulguları olarak, sabah tutukluğu, sinoviyal inflamasyon, eklem deformitesi (Kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi, ulnar deviasyon) gözlenebilir.

RA'daki inflamasyon sıklıkla tendon kılıflarının iltihabına da sebep olur. Bu nedenle tendon kılıflarında kalınlaşma, tendon nodülleri ve tendon rüptürleri de sıkça görülen deformitelerdendir.

Laboratuvar

RA için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Genellikle ölçülen Romatoid Faktör (RF) IgG'nin Fc kısmına bağlanan IgM molekülünden meydana gelir. Standart laboratuvar testlerinde serumda %5-10 oranında normal sınırlarda saptanabilir. RF başlangıç döneminde hastaların %70'inde pozitifdir. Başlangıçtan itibaren varolan yüksek titrede RF pozitifliği ağır bir klinik seyir göstergesidir. Antinükleer antikolar da RA'lı hastaların serumlarında % 15-20 oranında gözlenebilir.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) RA'lı hastalarda genellikle yüksektir. Hastalarda belirli bir süre içinde hastalık aktivitesi ölçümünde ESH ve CRP kullanılır. Fakat hastalarda bu değerler oldukça farklılık gösterebilir.

Erken dönemde radyografide yumuşak doku şişliği ve periartiküler osteoporoz gözlenebilir. Kartilaj pannus bileşiminde geç dönemde marjinal erezyonlar gözlenir. Hastalık ilerledikçe eklem aralığı kaybolur ve deformiteler gelişir. El ve ayak radyografileri diagnostik olarak sık kullanılır (23).

Tedavi

RA tedavisinde temel amaç, ağrı ve inflamasyonun giderilmesi ve eklem fonksiyonlarının korunmasıdır (24).

Hasta ve ailesinin eğitilmesi

Hastanın işbirliği ve motivasyonunu sağlamak ve psikolojik destek

Diyet

İstirahat

Özellikle akut dönemlerde şiş eklemlerin istirahati gerekebilir, bununla birlikte uzun süreli istihattan kaçınılmalıdır.

İlaç tedavisi

a-) Analjezikler, (parasetamol gibi). Ancak RA tedavisinde etkileri fazla değildir.

b-) Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, analjezik antiinflamatuvar etkileri ile başlangıçta hızlı bir iyileşme sağlar. Ancak semptom baskılayıcı bu özelliklerine rağmen hastalığın gidişi üzerinde bir etkinlikleri yoktur. Bu grupta salisilatlar, indometazin, ibuprofen, naproksen, diklofenak gibi ilaçlar yer almaktadır. Gastrik iritasyon bu grup ilaçların en önemli yan etkisidir (25).

c-) Kortikosteroidler, ciddi yan etkilerine rağmen sık kullanılmaktadır. Diğer ilaçlara yanıt alınamayan hastalar uzun etkili ilaçların etkileri oluşana kadar kısa sürelerde kullanılabilirler. Yine intraartiküler olarak da kullanılabilirler (26,27).

d-) Uzun etkili ilaçlar, altın, klorokin, hidroksiklorokin, D-penisilamin, sülfasalazin sık olarak kullanılan uzun etkili ilaçlardır (28). Son zamanlarda bir pirimidin sentez inhibitörü olan leflunomid de RA tedavisinde uzun etkili ilaçlar arasına alınmıştır (29).

e-) Sitotoksik ilaçlar, azotiyopurin, siklofosamid, metotreksat. Bunlardan metotreksat her ne kadar bu grubun içinde yer alsada bugün için uzun etkili ilaç olarak RA temel tedavisinde kullanılan ilk seçenek ilaçlardan biridir (28).

f-) İmmünomodülatör ilaçlar, Siklosporin A, levamizol, timus ekstraktları

g-) Biyolojik tedavi, RA'in immünopatogenezi aydınlandıkça hastalık aktivitesini ve progresini yavaşlatan ya da durduran yeni ajanlar uygulamaya girmektedir. Bu amaçla kullanılan ajanlar arasında Klas II HLA antikoru, anti-CD-T, hücre antikoru, anti-adezyon reseptör antikoru, sitokinler antisitokinler (IL 1, IL6, TNF-a), immünglobülinler sayılabilir. Bunlardan TNF- α 'ya karşı olanlar (etanersept, infliksimab ve adalimumab) için Amerikan Ulusal İlaç ve Gıda Kurumu (FDA) tarafından RA tedavisinde kullanım izni çıkmıştır. Özellikle diğer tedaviye yanıt vermeyen vakalarda kullanılması önerilmektedir (29).

h-) Egzersiz

ı-) Fizik tedavi modaliteleri

i-) Ortez ve yardımcı cihazlar

j-) Cerrahi tedavi

ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit (AS), etiyolojisi bilinmeyen, primer olarak omurga ve sakroiliak eklemleri tutan kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Erkeklerde daha sık görülmektedir (30). Çeşitli kaynaklarda erkek/kadın oranı 3-4/1 ile 10-20/1 arasında değişmektedir (30, 31, 32). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 26'dır. 45 yaşından sonra hastalığın ortaya çıkması nadirdir (30).

Hastalık sakroiliak eklemlerde, kartilajinöz eklemlerde (intervertebral diskler, manubriosternal eklem ve simfizis pubis), vertebraların spinöz süreçleri, iliak krestler, trokanterler, patella ve kalkaneuslar öncelikli olmak üzere ligamanların kemiğe tutunma bölgelerinde (entezis) inflamasyon, yani entezopati oluşumu,

apofiziyal ve diğer sinovyal eklemlerde sinovit gelişimi ile ortaya çıkar. Zamanla entezit ve sinovit, fibröz ve kemik ankilozu ile sonuçlanır (33).

Tanı Kriterleri

AS tanısında Modifiye New York Kriterlerinin yüksek spesifiteyi korurken sensitiviteyi artırdığı belirlenmiştir (34, 4). (Tablo 2)

Tablo 2. Modifiye New York Kriterleri-I 984

1- En az üç aydır var olan egzersizle düzelen istirahatla geçmeyen bel ağrısı
2- Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3- Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
4- Evre 2-4 bilateral sakroileit
5- Evre 3-4 unilateral sakroileit

* Klinik kriterlerden herhangi birisiyle birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroileit

Epidemiyoloji

Avrupa ve Amerika'da beyaz popülasyonda yapılan çeşitli çalışmalarda AS prevalansının %0.05-0.23 arasında değiştiği saptanmıştır (4). HLA B27 ile AS arasındaki sıkı ilişki bulunduğundan sonra yapılan incelemeler farklı popülasyonlarda HLA B27 prevalansının belirgin farklılık gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca ortaya çıkan klinik tabloda da değişik popülasyonlarda farklılık gözlenmektedir (35). Örneğin bir çevrede AS baskınken bir başka çevrede Reiter sendromu sık görülmektedir. Bu durumun tetikleyici faktörlerin farklılığına bağlı olabileceği düşünülmektedir (4).

AS gelişimi ile HLA B27 arasında güçlü bir birliktelik saptanmıştır. Genel popülasyonda HLA B27 pozitifliği % 1-8 olarak saptanırken AS'li olgularda %90 veya daha yüksek oranda bulunabilir. HLA B27 pozitif bireylerde AS gelişme olasılığı %5-10 olarak bildirilmektedir (36).

Patoloji

AS, aksiyel ve periferik eklemlerin tutulumu, entesopatiler ile karakterize kronik destrüktif bir hastalıktır. Lenfosit infiltrasyonu, sinoviyal hiperplazi, vasküler lezyonlar ve fibrozis ile giden periferik eklem tutulumları, görüldükleri eklem yerleri ve romatoid faktör negatifliği ile RA'dan farklıdır. Karakteristik olarak ilk aksiyel değişiklik sakroiliak eklemdir ve sakroileit uni/bilateraldir. Hastalık süresi 1-2 yıl olan beş erkek hastada sakroiliak eklem biyopsi örneklerinde, subkondral granülasyon dokusu fibröz doku ve yeni kemik formasyonları saptanmıştır (4).

Vertebral cisimlerde kareleşme erken AS vakalarında karakteristik belirtidir. Kortikal kemikte destrüksiyon ve yeniden yapılanmanın olduğu akut kronik spondilit ve kemik iliğinde aseptik enflamasyon mevcuttur (4, 37).

Ligament insersiyolarının enflamasyonu olan entesopatiler karakteristik olarak vertebralarda asendan tutulum göstermektedir. Sindesmofitler, vertebra cisimlerinin entesitlerinden kaynaklanır. Diğer tutulan bölgeler, spinal çıkıntılar, pelvis, omuz ve aşil tendonu'dur (4).

Spinal Hastalık

A- Erken Dönem

AS'li hastaların %75'inde başlangıç semptomları kronik bel ağrısı ve sabah tutukluğudur. Bu semptomların özelliği, sinsi başlangıç göstermesi, 3 aydan uzun süreli olması, özellikle sabahları veya istirahat sonrasında bel tutukluğunun ortaya çıkması ve bu yakınmaların egzersizle veya hareketle azalmasıdır. Sabah tutukluğu yarım saatten birkaç saate kadar sürebilir (30). Sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan özellik, ağrının gece hastayı yataktan kalkmak zorunda bırakmasıdır (4).

B-Geç Dönem

AS, belirgin disabiliteye neden olmadan erken dönemde sessiz hale geçebildiği gibi kronik progresif olarak da seyretmektedir. Lomber, torasik ve servikal vertebraların progresif asenden tutulumu ile gelişen komplet ankiloz ve kifoz geç dönem AS'nin görünümü olup tüm vakaların küçük bir kısmında görülmektedir (4).

Periferik Eklem Tutulumu

Tüm AS olgularının üçte birinde periferik artrit oluşmakta ve spinal hastalıktan yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Entesopati sıklıkla gözlenir. Erken AS olgularının %20'sinde topuk ağrısı, plantar fasciit ve aşil tendiniti görülmektedir (4, 38).

Oküler Tutulum

Akut anterior üveit AS'li olguların %20-40'ında gözlenir. Sıklıkla AS'den önce geliştiği için AS erken tanısında da yardımcı olabilmektedir (4, 36).

Kardiak Tutulum

AS'de kardiak tutulum sonucunda aort yetmezliği, iletim blokları, mitral yetmezlik, perikardit ve kardiomyopati gelişebilir (39).

Renal Tutulum

Amiloidoz AS'li olgularda düşük oranda görülür. Bir amiloidoz kliniğinde izlenen 50 hastanın 5'inde AS'ye sekonder AA tipi amiloidoz saptanmış ve hepsinin periferik eklemlerin tutulduğu yaygın aktif hastalığı olan, ESH ve CRP düzeyi yüksek olduğu olgular olduğu gözlenmiştir.

Ig A nefriti bildirilen en az 15 olgu mevcuttur. Yapılan çalışmalar AS'ye spesifik bir renal tutulumun varlığına dair bir kanıt ortaya çıkarmamıştır (4).

Pulmoner Tutulum

Göğüs ağrısı ve kostavertebral eklem mobilitesinde kısıtlılık AS'nin belirgin özelliğidir ve HLA B27 (+) hastaların birinci derece akrabalarında dahi görülebilir

Nörolojik Tutulum

Multipl sklerozis gelişen AS'li olgular tanımlanmıştır. (4, 40) Uzun süren AS olgularında karşılaşılabilecek bir diğer nadir komplikasyon, kauda equina sendromudur (40).

Laboratuvar

AS'li hastaların % 75' inde ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları artmıştır. Ancak ESH her zaman hastalık aktivasyonu ile ilişki göstermez (41). AS'de CRP'nin hastalık aktivitesini daha iyi yansıttığı kabul edilir (30). Serum IgA düzeyleri orta derecede artmış bulunabilir ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir (42). Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. HF ve antinükleer antikörlerin pozitiflikleri normal popülasyondan farklı değildir. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom normositer anemi saptanabilir. Bazı hastalarda alkalen fosfataz ve kreatinin fosfokinaz düzeylerinde hafif yükselme saptanmakla birlikte önemi bilinmemektedir (43)

AS tanısında HLA B27 araştırmasının değeri, düşük spesifitesi ve HLA B27 negatif olguların varlığı nedeniyle sınırlıdır. Ancak enflamatuvar bel ağrıları olup radyolojik bulgusu olmayan olgularda HLA testi faydalı olabilmektedir (4).

Göğüs duvarı hareketlerinin, kısıtlanması AS'li hastalarda göğüs kafesinin inspirasyonda yeterince genişleyememesine neden olur. Ancak bu yetmezlik diyafragmatik katılımın artmasından dolayı kompanze edilir, böylece ventilasyon yetmezliği görülmez (30).

Radyolojik Bulgular

AS'nin tipik radyolojik bulguları sakroiliak eklemlerde ve omurgada ortaya çıkar. Sakroileit genellikle çift taraflıdır ve erken dönemde radyolojik görünüm verir. Erken dönemde kıkırdak, sinoviya ve subkondral kemiğin inflamasyonu nedeniyle eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülebilir. Daha sonra eklem çevresinde skleroz

artışı, eklemdede kemik köprülerin gelişmesiyle eklem aralığında kapanma ve kemik ankilozu gelişir.

AS'de omurgada erken dönemde görülen radyolojik bulgular ise vertebralardaki kareleşmedir. Vertebra köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünüm Romanus lezyonları olarak adlandırılır. Apofizer eklemlerin tutulumuyla bu eklemlerde de sakroiliak eklemlerdekine benzer şekilde düzensizlik, skleroz, kalsifikasyon ve ankiloz gelişir. Ön-arka torakolomber grafide çok seviyeli simetrik sindezmozit oluşumu bambu kamışı görünümüne yol açar (44).

Prognoz

AS'nin uzun izlemlili çalışmalarında mortalite oranının beklenenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastalık ile ilişkili mortalite servikal spinal subluksasyon, aort yetmezliği, respiratuar yetmezlik ve amiloidoza bağlıdır.

Spinal mobilitede progresif azalma hastaların %50'sinde görülmesine rağmen fonksiyonel durum genellikle iyidir. Erken dönemde periferik eklem tutulumu, iritis, pulmoner fibrozis, persistan ESH yüksekliği kötü prognozun göstergeleridir. Soğukta ve uzun süre ayakta kalmayı gerektiren işlerde çalışanlarda uzun dönemde disabilite daha sıktır (45).

Tedavi

AS, genellikle iyi prognozlu ancak kısıtlayıcı ve hayatı tehdit eden komplikasyonları olan kronik bir hastalıktır. Tedavisinde amaç normal, fonksiyonel bağımsız bir yaşamın sağlanmasıdır.

-Hasta eğitimi

-Fizik tedavi

Fizik tedavi ile ağrının azaltılması ve fonksiyonel kapasitenin devamlılığı amaçlanır.

İlaç tedavisi

-Non-steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar

NSAİ ilaçlar AS'de ağrı ve tutukluğu azaltır. Bu amaçla fizyoterapi öncesinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde çoğu ülkede bulunmamasına rağmen geleneksel ilk ilaç fenilbutazondur. Ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. AS'de en yaygın olarak kullanılan diğer ilaç indometazindir. İndometazin ve fenilbutazonun AS' de radyolojik ilerlemeyi azaltabileceği yayınlanmıştır. Naproksen, AS' de kullanılan en popüler ikinci ilaçtır (46).

İkinci kuşak tedavi

RA'nın aksine AS'de, hastalık modifiye edici etkisi olduğu iddia edilen ilaç henüz yoktur. Ancak çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. RA'da kullanılan ikinci kuşak ilaçların hepsi AS'de denenmiş ve altın, penisilamin ve antimalaryal ilaçların etkili olmadığı bulunmuştur.

Sülfosalazin: Yapılan çalışmalarda AS'de kısa dönem tedavide güvenlik ve etkisi kanıtlanmıştır (46).

Metotreksat: 7.5-15 mg oral veya intramusküler haftalık dozları ile periferik eklemler ve spinal hastalıkta yararlı etkiler gözlenmiştir. Ancak bu sonuçlar kontrollü çalışmalar değildir.

Kortikosteroidler: AS tedavisinde uzun dönem sistemik kortikosteroid kullanımı oldukça sınırlıdır. Ağır olgularda intravenöz yüksek doz metilprednizolon tedavisi ile kısa dönemde olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Radyoaktif izotoplar: Radyoaktif sinovektomi, kronik sinovit için özellikle dizde faydalı bir yöntemdir. Radyasyon tedavisinden komplikasyonlar nedeniyle kaçınılması gerektiği bildirilse de inatçı kronik entesopati olgularında lokal radyoterapinin, yararlı olabileceği düşünülmüştür (4, 46).

Cerrahi tedavi: Cerrahi yaklaşım seçilmiş vakalarda uygulanmalıdır.

ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİT TEDAVİSİNDE TNF- α BLOKERKERİNİN YERİ

TNF- α 'nın Romatoid Artrit (RA) ve Ankilozan Spondilit (AS) patogenezindeki öneminin anlaşılmasıyla TNF- α aktivitesinin bloke edilerek, bu hastalıkların semptomlarının düzeltilebileceği ve hatta hastalıkların progresyonunun yavaşlatılabileceği ihtimali düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkarak TNF- α 'yı nötralize eden biyolojik yanıt modifiye ediciler geliştirilmiştir. Bu ajanlardan Etanersept, Adalimumab ve İnfliksimab Amerikan Ulusal İlaç ve Gıda Kurumu (FDA) tarafından onaylanmıştır (9).

Etanersept insan IgG'sinin Fc kısmına bağlı, insan P75 TNF reseptörünün ekstrasellüler kısmının dimerik füzyon proteindir. Doğal olarak çözünebilir TNF reseptörleri (sTNFR) gibi etanersept TNF ve lenfotoksin- α için çok fazla

spesifiktir. Bunun yanı sıra, monomerik sTNFR'ler karşılaştırıldığında etanersept' in TNF için daha fazla afinitesi bulunmaktadır (9, 47). Ayrıca insan IgG'sinin Fc kısmının varlığı etanerseptin yarılanma ömrünü invivo koşullarda yaklaşık 5-8 kat uzatmaktadır (9).

Yapılan klinik çalışmalarda etanerseptin etkin optimum dozunun haftada iki kez 25 mg subkutan olduğu düşünülmüştür (9, 11). Bununla birlikte haftada tek doz 50 mg subkutan uygulamanın da haftada 2 kez 25 mg subkutan uygulamalar kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (48). Klinik uygulamalarda etanerseptin RA ve AS tedavisinde etkin olduğu, hastalık aktivitesini durdurabildiği, hatta progresyonunu geriletmediği gösterilmiştir (49, 50, 51, 52). Plasebo ile karşılaştırıldığında, hiçbir çalışmada ciddi yan etkinin artışına dair bir bildirim söz konusu değildir. Hatta ilacın iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Yapılan birçok çalışmada hastalığı modifiye edici ilaçlarla (DMARD) yanıt alınmayan RA ve AS hastalarında etanersept tedavisi etkin bulunmuştur (53, 54, 55, 11, 72, 3).

TEMPO (RA'lı hastalarda etanersept/Metotreksat tedavisinin, sadece etanersept ve sadece metotreksat tedavisiyle karşılaştırılması) çalışmasında metotreksat tedavisi almamış, aktif hastalığı bulunan 686 RA hastası 52 hafta süreyle haftada iki kez subkutan 25 mg etanersept, metotreksat ve metotreksat+etanersept tedavisi olarak rastgele guruplandırılmış. Kombine tedavi alan gurupta iyileşme olasılığı diğer guruplara göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuş (54, 56).

TNF- α blokerleri iyi tolere edilirler. 2002 sonunda tüm dünyada etanersept kullanan hasta sayısı 150000 olarak bulunmuştur. Günümüzde bu sayı daha da artmıştır. En sık rastlanılan yan etkiler ilacın parenteral verilmesi ile ilişkilidir. Etanersept ile tedavi edilen hastaların üçte biri enjeksiyon yerinde reaksiyonlar bildirmektedir. Ciddi yan etkiler ise nadir görülür. Bunlar bakteriyel

sepsis, tüberküloz ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar, multipl skleroz, ilaca bağlı lupus ve kalp yetmezliğinin artmasını kapsamaktadır (54).

RA ve AS hastalarında hastalığı kontrol altına alabilen TNF- α blokerlerinin, böbrekler üzerine olan etkileri hakkında geniş çaplı randomize bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu konuda vaka bildirimleri şeklindeki yayınlar literatürde bulunmaktadır. Bunların bir kısmı TNF- α kullanımı sırasında gelişen nefrotik sendrom (57), glomerülonefrit gelişimi (58, 59, 60), renal toksisite (61), vaskülit (63), lupus nefriti (62) şeklindedir. Bunun yanı sıra kronik inflamatuvar hastalık olan RA ve AS'nin seyrinde görülebilen sekonder amiloidozu durduğu hatta geriletği yönünde de yayınlar bulunmaktadır (5, 8, 64). Ayrıca TNF- α bkokerleri ile DMARD kullanımının böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini karşılaştıran nadir çalışmalar da bulunmaktadır. (61, 65, 66)

Böbrek hastalıklarının teşhisi ve böbrek hasarının ortaya çıkarılması amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü klinikte geniş kullanım alanına sahiptir. Bu enzimler arasında yer alan N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG) böbrek hastalıklarının ve hasarının ortaya çıkarılması amacıyla çok geniş kullanım alanına sahiptir. N-asetil- β -D-glukosaminidaz (NAG) renal proksimal tübüllerde predominant olarak bulunan, geniş çapta dağılım gösteren lizozomal bir enzimdir. İdrarda artmış NAG enzimatik aktivitesinin ciddi böbrek hasarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (68, 69, 70, 71).

Sistatin-c sistein proteinaz inhibitörlerinin sistatin grubuna ait 13 kD'luk bir proteindir. Tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızla yapılmaktadır. Düzeylerinin glomerüler filtrasyon hızını tahmin etmede kreatininden düzeylerinden daha başarılı olduğunu gösteren önemli çalışmalar bulunmaktadır (75, 76, 77, 78).

AMAÇ

Biz çalışmamızda DMARD ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınamamış RA ve AS hastalarında etanersept kullanımının, böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla hastarda serum üre, kreatinin, beta-2 mikroglobulin, sistatin-c, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG) ve mikroalbuminüri düzeylerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı poliklinik takibinde olan 11 Romatoid Artrit ve 8 Ankilozan Spondilit hastası alındı. Çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri şunlardı.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. 18–70 yaş gurubundaki hastalar
2. Klasik Hastalığı Modifiye Edici ilaçlara rağmen hastalık aktivitesi devam eden hastalar
3. İlaça ve içerdiği diğer maddelere karşı alerjisi ya da aşırı hassasiyeti olmayan hastalar
4. Kalp yetmezliği olmayan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Aktif enfeksiyonu olan hastalar
2. Anjotensin konverting enzim inhibitörü kullananlar
3. Anjotensin reseptör blokeri kullananlar
4. Tespit edilmiş malignitesi olan hastalar

Çalışmaya bu kriterlere uygun 19 olan hasta alındı. Çalışma öncesi tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik komitesinden onay alındı.

Çalışma protokolü

Kasım 2005 ve Ağustos 2006 ayları arasında ayaktan Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 19 hasta katılma kriterlerine uyarak çalışmaya alındı. Tüm olguların çalışma öncesi yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, elektrokardiyografi, biyokimyasal tetkikler, hematolojik tetkikleri, inflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı) çalışıldı ve dışlanmayı gerektirecek bulguları olanlar çalışmaya alınmadı.

Daha sonra tüm hastaların tedavi öncesi hastalık aktiviteleri değerlendirildi. RA'da Amerika Romatoloji Derneği yanıt kriterleri (ACR yanıtı) ve Hastalık Aktivite Skoru (DAS28), AS'de BASDAI skoru (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) ve BASFI skoru (Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks) kullanıldı. BASDAI ve BASFI skoru hesaplanması, Ek-1 ve Ek-2'de belirtilen formlardaki sorulara hastaların, 0-100 mm'lik Vizüel Analog Skor (VAS) üzerinde işaretledikleri değerler ölçülerek yapılmıştır. DAS28, Ek-3'te gösterilen formüldeki değerler kullanılarak hesaplandı. Etanersept tedavisi başladıktan sonra 4. hafta ve 16. haftalarda hastalık aktiviteleri tekrar değerlendirilerek karşılaştırıldı. Tedavi öncesi hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla serum üre, serum kreatinin, serum beta-2 mikroglobulin, serum sistatin-c, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda N-asetil β -D glukozaminidaz (NAG) ve mikroalbuminüri düzeyleri ölçüldü. Aynı işlemler etanersept tedavisi başladıktan sonra 4. ve 16. haftalarda tekrarlandı.

Laboratuvar yöntemleri

Tüm hastalardan etanersept tedavisi öncesi venöz kan ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Alınan kanlar santrifüje edilerek, serumları elde edildi. serumlar

ile koruyucu amaçlı sodyum azid katılan idrar örnekleri -20C⁰ de çalışma gününe kadar saklandı. Aynı işlemler tedavinin 4. haftası ve 16. haftasında tüm hastalar için tekrarlandı. Alınan kan ve idrar örneklerinden aşağıda belirtilen biyokimyasal ve immünolojik ölçümler yapıldı.

- C- reaktif protein(CRP)
- Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR)
- Serum üre
- Serum kreatinin
- Serum sistatin-c
- Serum β -2 mikroglobulin
- 24 saatlik idrarda mikroalbumin
- 24 saatlik idrarda N-asetil β -D glukozaminidaz (NAG)

Çalışmada kullanılan laboratuvar parametreleri ve çalışma yöntemleri aşağıda özetlenmiştir.

Parametre	Normal değerler	Kiti veya çalışma metodu
Üre	15-50 mg/dl	Abbott Aeroset, fotometri
Kreatinin	0,5-1,6 mg/dl	Abbott Aeroset, fotometri
Sistatin-c	0,53-0,95 mg/l	N Latex cystatin c, nefelometri
Mikroalbuminüri	30-300 mg/24 saat	Bayer DCA2000, immünotirbüdometri
CRP	<0,5 mg/dl	Kardio SVP, nefelometri
ESR	2-10 mm/saat	Westergren metodu
NAG	0,3-12 U/L	Diazym NAG Assay, spektrofotometri
β -2 mikroglobulin	600-2300 μ g/L	DPC, kemiluminesans
Kreatinin klirensi	90-120 ml/dk	(140-yaş) x kilo/serum kreatinin x 72 (bayanlar için 0,85 ile çarpıldı)

İstatistiksel yöntemler

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma, RA ve AS tanıları olan 19 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

	Romatoid Artrit	Ankilozan Spondilit
Hasta sayısı	11	8
Cinsiyet (E/K)	2/9	6/2
Yaş (Yıl)	50,8±1 2,2	35,1±8,7
Hastalık süresi (yıl)	9,3±5,1	4,2±5

E:Erkek, K: Kadın

Çalışmaya alınan hastalarda hipertansiyon saptanmadı. Üç hasta Tip 2 DM tansıyla antidiyabetik tedavi almaktaydı. RA'lı hastalarda kadınlar çoğunlukta iken (E/K:2/9), AS'li hastalarda erkekler (E/K:6/2) çoğunlukta idi. Tüm hastalar kullandıkları hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) klinik ve laboratuvar olarak yanıtızsıydı. Tablo-2'de hastaların kullandıkları antiromatizmal ilaçlar belirtilmiştir.

Tablo 2. Hastaların kullandıkları hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

Hasta	Tanı	Yaş	Cinsiyet	Hastaların Kullandıkları İlaçlar					
				NSAİ	Mtx	Steroid	HQ	Sız	Leflunamid
1	RA	51	K	-	-	+	-	+	-
2	RA	68	K	+	-	+	+	-	+
3	RA	71	K	+	+	+	-	-	-
4	RA	38	K	-	+	+	-	+	-
5	RA	44	E	+	-	+	-	+	+
6	RA	50	K	+	-	+	+	+	+
7	RA	39	K	+	-	+	-	+	+
8	RA	34	K	+	-	+	-	+	-
9	RA	63	K	-	+	+	+	-	-
10	RA	53	E	+	+	+	-	-	+
11	RA	48	K	+	+	+	-	+	-
12	AS	36	K	+	+	-	-	+	-
13	AS	38	E	+	-	-	-	+	-
14	AS	43	E	+	+	+	-	-	-
15	AS	18	E	+	+	+	-	+	-
16	AS	42	E	+	-	+	-	+	-
17	AS	31	E	+	-	-	-	+	-
18	AS	42	K	+	+	+	-	-	-
19	AS	28	E	+	+	+	-	-	-
Toplam				16	10	16	3	12	5

K: Kadın, E: Erkek, NSAİD: Non Steroid Antiinflatuar İlaç, Mtx: Metotreksat

HQ: Hidroksiklorokin, Sız: Salazopirin

Tedaviye alınan RA'lı hastaların hastalık aktiviteleri ve tedavi yanıtları DAS28 ve Amerikan Romatoloji Derneği ölçütleri (ACR20, ACR50, ACR70) kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerler Tablo-3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. RA'lı hastalarda tedavi öncesi ile tedavinin 4. ve 16. haftalarındaki DAS28 ve ACR yanıtının karşılaştırılması

RA (n:11)	Tedavi öncesi	4. hafta	16. hafta	p
DAS28	6,97±0,86	4,84±1,13	3,91±1,31	<0,01
ACR20		6 hasta (%54,5)	9 hasta (81,8)	
ACR50		5 hasta (%45,4)	6 hasta (54,5)	
ACR70		3 hasta (%27,2)	5 hasta (45,4)	

p; tedavi öncesi ile tedavinin 16.haftası karşılaştırıldığında

Tedaviye alınan 11 RA'lı hastada tedavinin 4. haftasında 6 hastada (%54,5) ACR20, 5 hastada (%45,4) ACR50 ve 3 hastada (%27,2) ACR70 kriterlerine göre hastalık aktivite yanıtı alındı. DAS28 tedavi öncesi 6,97±0,86 iken tedavinin 4. haftasında anlamlı olarak azalarak 4,84±1,13'e düşmüştür (p<0,01). Tedavinin 16. haftasında ise 9 hastada (%81,8) ACR20, 6 hastada (%54,5) ACR50, 5 hastada (%45,4) ACR70 yanıtı alınmıştır. DAS28, tedavinin 16. haftasında, başlangıç düzeyine göre ve tedavinin 4. haftasına göre anlamlı olarak azalarak 3,91±1,31'e gerilemiştir. (sırasıyla p<0,01 ve p<0,05) Böylece etanersept tedavisinin RA'lı hastalarda hastalığa bağlı semptomları düzeltmede ve hastalık aktivitesini geriletmedeki etkinliğini biz de çalışmamızda saptadık.

AS'li hastalarda hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı BASFI (Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) ve BASDAI (Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi) ölçütleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerler Tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4. AS'li hastalarda tedavi öncesi ile tedavinin 4. ve 16. haftalarındaki BASDAI ve BASFI ölçütlerinin karşılaştırılması

AS (n:8)	Tedavi öncesi	4. hafta	16. hafta	p
BASFI	46,2±23,6	26,1±22,2	19,1±21,6	<0,05
BASDAI	48,6±23,3	30,1±22,4	14,9±13,1	<0,05

p; tedavi öncesi ile tedavinin 4. ve 16. haftası karşılaştırıldığında

BASFI skoru tedavi öncesi 46,2±23,6 iken tedavinin 4. haftasında 26,1±22,2'ye ($p<0,05$) tedavinin 16.haftasında 19,1±21,6'ya ($p<0,05$) gerileyerek anlamlı olarak azaldığı saptandı. BASDAI skoru tedavi öncesi 48,6±23,3 iken tedavinin 4. haftasında 30,1±22,4'e ($p<0,05$), 16. haftasında 14,9±13,1'e ($p<0,05$) geriledi. BASDAI skorundaki bu azalmaların istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların serum ve idrar örneklerinde bakılan laboratuvar parametreleri ve sonuçlar Tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. haftası ve 16. haftasındaki laboratuvar değerleri

	Tedavi Öncesi	4. Hafta	16. hafta
Üre (mg/dl)	28±10	30±10	27±8
Kreatinin (mg/dl)	0,84±0,24	0,8±0,14	0,82±0,14
Kreatinin klirensi(ml/dak)	96±31	100±28	93±29
ESR (1.saat)	42±23	19±16*	14±12**
CRP (mg/dl)	6,35±6,4	0,42±0,96*	0,56±1,1**
Sistatin-C(mg/l)	1,03±0,25	1,05±0,24	1,04±0,18
İdrar NAG (U/L)	6,31±4,16	5,42±2,94	7,16±4,01
İdrar NAG (24 saatlik toplam ünite)	12,87±8,45	9,93±4,65	12,57±6,12
Mikroalbuminuri (mg/L)	7,92±6,1	11,4±15,1	13,1±17,7
Mikroalbuminüri(mg/24 saat)	16,87±14,81	30,99±69,81	27,36±53,24
β-2 Mikroglobulin(µg/l)	1795±381	1754±461	1889±432

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein,

NAG: N-asetil β-D glukozaminidaz

* p<0,001 tedavi öncesi ile tedavinin 4.haftası karşılaştırıldığında

** p<0,001 tedavi öncesi ile tedavinin 16.haftası karşılaştırıldığında

Sonuçlar değerlendirildiğinde sistemik enflamasyonu yansıtan akut faz proteini olan CRP düzeyi tedavi öncesi 6,35±6,4 mg/dl iken tedavinin 4. haftasında 0,42±0,96 mg/dl'ye (p<0,001), 16. haftasında 0,56±1,1 mg/dl'ye

($p<0,001$) gerileyerek anlamlı olarak azalma göstermiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı da tedavi öncesi 42 ± 23 mm/saat iken tedavinin 4. haftasında 19 ± 16 mm/saat ($p<0,001$) ve 16.haftasında 14 ± 12 mm/saat ($p<0,001$) olarak saptanmıştır. ESR değerlerinde de istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir.

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla bakılan üre tedavi öncesi 28 ± 10 mg/dl iken tedavinin 4. haftasında 30 ± 10 mg/dl, 16. haftasında 27 ± 8 mg/dl olarak saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Kreatinin değeri tedavi öncesi $0,84\pm0,24$ mg/dl iken tedavinin 4. haftasında $0,8\pm0,14$ mg/dl, 16. haftasında $0,82\pm0,14$ mg/dl bulundu ve istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Kreatinin klirensi, tedavi öncesi 96 ± 31 ml/dak iken tedavinin 4. haftasında 100 ± 28 ml/dk, 16. haftasında 93 ± 29 ml/dak saptandı. Anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Sistatin-c tedavi öncesi $1,03\pm0,25$ mg/l iken tedavinin 4. haftasında $1,05\pm0,24$ mg/l, 16. haftasında $1,04\pm0,18$ mg/l bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı. β -2 Mikroglobulin, tedavi öncesi 1795 ± 381 μ g/l iken tedavinin 4. haftasında 1754 ± 461 μ g/l, 16. haftasında 1889 ± 432 μ g/l bulundu. Anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Mikroalbuminüri tedavi öncesinde $16,87\pm14,81$ mg/24saat düzeylerinde iken tedavinin 4. haftasında $30,99\pm69,81$ mg/24saat tedavi sonunda $27,36\pm53,24$ mg/24 saat olduğu tespit edildi. Ancak istatistiksel açıdan bir fark saptanmadı. 24 saatlik idrarda NAG tedavi öncesi $12,87\pm8,45$ U (toplam ünite) iken tedavinin 4. haftasında $9,93\pm4,65$ U, 16. haftasında $12,57\pm6,12$ U olarak saptandı. İstatistiksel açıdan bir fark saptanmadı. Hastalar RA ve AS olarak kendi aralarında değerlendirildiğinde; RA'lı hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonunda serum üre, kreatinin, sistatin-c, β -2 mikroglobulin, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda NAG (toplam ünite) ve mikroalbuminüri düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. AS'li hastalarda da tedavi öncesine göre tedavi sonunda bakılan bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

TARTIŞMA

Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit yaygın olarak görülen kronik sistemik inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıkların seyrinde özellikle eklemler etkilenmiştir. Ancak sistemik inflamasyona bağılı olarak vücudun diğere organları da bu süreçten olumsuz olarak etkilenebilir. RA ve AS tedavi edilmediklerinde kişinin sosyal yaşamı, morbidite ve mortalitesini olumsuz etkilemektedir (9, 49, 54).

Tümör nekroz faktörün (TNF), RA ve AS fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. TNF, TNF reseptörleri ile etkileşerek sinyal transdüksiyonunu başlatmaktadır. Bu şekilde inflamasyonun artmasına neden olarak eklem hasarına yol açmaktadır. Bu bilgiler ışığında anti-TNF etkinliği gösterilen etanersept, infliksimab ve adalimumab Amerika Ulusal İlaç ve Gıda Kurumu (FDA) onayı almış biyolojik ajanlardır. Solubl TNF reseptörleri (sTNFR), TNF aktivitesinin doğal inhibitörleri gibi etki göstermektedir. Rekombinant p75 sTNFR FC füzyon proteini olan etanerseptin, DMARD ile tedaviye dirençli RA ve AS'li hastalarda güvenli ve etkili olduğu yapılan büyük ölçekli, randomize, çalışmalarda gösterilmiştir (1, 3, 4, 9, 48, 49).

Etanersept'in RA'lı erişkinlerde klinik faydası 500 hastayı kapsayan plasebo kontrollü, çift kör, üç randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Etanersept, hastalık aktivitesinin tüm primer ve sekonder ölçümlerinde, plasebonun gösterdiğinden belirgin olarak daha fazla düzelme sağlamıştır. (9, 11, 14)

TEMPO (RA'lı hastalarda etanersept/metotreksat tedavisinin, sadece etanersept ve sadece metotreksat tedavisiyle karşılaştırılması) çalışmasında metotreksat tedavisi almamış, aktif hastalığı bulunan 686 RA hastası 52 hafta süreyle haftada iki kez subkutan 25mg etanercept, haftada bir kez metotreksat ya da etanersept/metotreksat tedavisi olarak rastgele guruplandırılmış. Kombine tedavi alan hastaların iyileşme olasılığı, tek başına etanersept veya tek başına metotreksat alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla saptanmış (54, 56).

Marte S. Heiberg ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada, DMARD'a dirençli RA (n:327) ve AS (n:71) hastalarına etanersept ya da infliximab tedavisi verilerek hastalık aktivitesi ve sosyal fonksiyon skorları tedavinin 3. ve 6. ayında değerlendirilmiş. Sonuç olarak, AS'li hastalarda sosyal fonksiyon skorunun RA'lı hastalara göre daha fazla düzeldiği saptanmış. Hastalık aktivitesine yanıt açısından anti-TNF tedavisi her iki hastalıkta da benzer olarak etkili bulunmuştur (49).

John C.Davis ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü çalışmada, 277 AS hastası çalışmaya alınmış. Hastalar plasebo (n:139) ve etanersept (n:138) tedavisi alan gurup olarak ikiye ayrılmış. Tedavinin 12. haftası ve 24. haftalarında ilacın etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiş. Sonuç olarak etanersept tedavisi AS'li hastalarda yüksek etkinlik ve güvenilirlikte bulunmuştur (73).

J. Brandt ve ark.'nın AS'li hastalarda yaptığı başka bir çalışmada, 26 AS hastası çalışmaya dahil edilmiş. Hastalara haftada iki kez 25mg etanersept subkutan olarak uygulanmış. BASDAI ve BASFI ölçütlerine göre hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtları değerlendirilmiş. 54 haftalık tedavi sonunda yapılan değerlendirmede etanersept tedavisi, DMARD ya da steroid tedavisi almayan hastalarda etkin ve güvenilir bulunmuştur (74).

Bizim çalışmamızda tedaviye alınan 11 RA'lı hastada etanersept tedavisi sonrasında 4. haftada ACR20 (%54,5), ACR50 (%45,4) ve ACR70 (%27,2) yanıtında önemli düzelmeler saptandı. DAS28 tedavi öncesi $6,97 \pm 0,86$ iken tedavinin 4. haftasında $4,84 \pm 1,13$ 'e düşerek anlamlı olarak azalma göstermiştir ($p < 0,01$). Tedavinin 16. haftasında ise ACR20 (%81,8), ACR50 (%54,5) ve ACR70 (%45,4) yanıtındaki düzelmeler daha belirgindi. DAS28 de tedavinin 16. haftasında, başlangıç düzeyine göre ve tedavinin 4. haftasına göre anlamlı olarak azalarak $3,91 \pm 1,31$ 'e geriledi. (sırasıyla $p < 0,01$ ve $p < 0,05$)

Çalışmaya alınan 8 AS'li hastada BASFI ve BASDAI skorlarında anlamlı olarak azalma saptandı. Tedavinin başlangıcında $46,2 \pm 23,6$ olan BASFI ortalama değeri, tedavinin 4. haftasında $26,1 \pm 22,2$ 'ye ($p < 0,05$), 16. haftasında $19,1 \pm 21,6$ 'ya ($p < 0,05$) gerileyerek anlamlı düşüş göstermiştir. BASDAI ortalaması tedavi öncesi $48,6 \pm 23,3$ iken tedavinin 4. haftasında $30,1 \pm 22,4$ 'e ($p < 0,05$), 16. haftasında $14,9 \pm 13,1$ 'e ($p < 0,05$) gerileyerek anlamlı düşüş göstermiştir. Çalışmaya alınan hastalarda, tedavi sırasında ve tedavi sonunda etanersept'e bağlı herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmamıştır.

RA ve AS'li hastalarda etanersept tedavisinin, bizim çalışmamızda da hastalığa bağlı semptomları düzeltmede ve hastalık aktivitesini geriletmede oldukça etkin ve güvenilir olduğunu saptadık.

TNF inhibitörleri insanlar tarafından iyi tolere edilirler. Ciddi yan etkiler (Bakteriyel sepsis, tüberküloz ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar, multipl skleroz, ilaca bağlı lupus ve kalp yetmezliğinin artması) nadiren görülür (54, 72). Bunların haricinde nadir olarak böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerini bildiren vaka bildirimleri şeklindeki yayınlar mevcuttur.

A.A'den Broeder ve ark.'nın bildirdiği vakada, 64 yaşındaki erkek RA hastasında, adalimumab tedavisi başladıktan sonra hastada nefrotik sendrom geliştiği tespit edilmiş. Adalimumab tedavisi kesildikten sonra proteinürinin kaybolduğu gözlenmiş ve tekrar adalimumab tedavisi başlanınca nefrotik sendromun tekrarladığı gözlenmiş (57).

Michael B. Stokes ve ark.'nın yaptığı yayında, RA'lı 3 hastada etanersept tedavisi sonrası gelişen böbrek fonksiyon bozuklukları rapor edilmiş. Buna göre etanersept tedavisi alan 3 hastanın birinde lupus nefriti, diğerinde pANCA (Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor) ilişkili fokal segmental nekrotizan ve kresentrik glomerülonefrit, üçüncü hastada da membranöz glomerülonefrit ve renal vaskülit saptandığı belirtilmiş (58).

Doulton TWR ve ark. ciddi aktiviteli RA hastasında etanersept tedavisi sonrasında gelişen ANCA ilişkili kresentrik glomerülonefrit olgusunu bildirmişlerdir (60).

Bunların yanında TNF inhibisyonunun böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren yayınlar da vardır.

G.R Smith ve ark.'nın bildirdiği yayında, 56 yaşında, RA'ya sekonder reaktif sistemik AA amiloidozis ve buna bağlı proteinürisi olan hastada, hastalık aktivitesi klasik tedavilere rağmen devam ettiği için etanersept tedavisi

başlanmış. Tedavinin 6. ayında yapılan değerlendirmelerde amiloidozisin gerilediği ve proteinürinin kaybolduğu saptanmış (5).

Jacques-Eric Gottenberg ve ark.'nın yaptığı 15 hastalık retrospektif çalışmada, RA, AS ve JRA (Juvenil Romatoid Artrit)' e sekonder AA amiloidozis ve böbrek yetersizliği gelişen hastalarda TNF inhibisyon tedavisi (etanersept ya da infliksimab) sonrası görülen değişiklikler değerlendirilmiş. Yapılan değerlendirmeler sonucunda TNF inhibitörlerinin, histolojik olarak amiloidozisde gerileme ve böbrek fonksiyonlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeler sağladığı saptanmış (64).

Schiff MH ve ark. Siklosporin, altın, D-penisilamin, metotreksat, azatiyopurin, antimalaryaller, sülfosalazin, leflunamid, etanersept ve infliksimab tedavisi alan RA'lı hastalarda ilaçların böbrek toksisitesini incelemiştir. Siklosporin, altın ve D-penisilamin tedavisi alan RA'lı hastalarda diğer tedavileri alanlara göre daha fazla böbrek toksisitesi saptanmıştır (61).

P. Willand ve ark. 32 RA hastası üzerinde düşük doz metotreksat tedavisinin renal parametreler olarak idrar NAG aktivitesi ve üriner albumin atılımı üzerine olan etkilerini incelemiştir. 24 haftalık tedavi sonrasında idrar NAG aktivitesinde önemli azalmalar tespit etmişler. Buna bağlı olarak düşük doz metotreksatın proksimal böbrek hasarına yol açmadığı saptanmış (71).

2004 yılında yayınlanan Wiland P ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada; Metotreksat tedavisi görmüş RA hastalarında infliksimab tedavisinin proksimal böbrek fonksiyonları üzerine erken ve geç etkisi araştırılmış. 21 hasta üzerinde yapılan çalışmada proksimal böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için idrardaki NAG aktivitesi ölçüt olarak kullanılmıştır. İnfliksimab infüzyonları öncesinde, infüzyondan 60 dakika sonra ve tedavinin başlangıcından 62 hafta sonra her hastada idrar NAG aktivitesi ölçülmüş. Sonuç olarak metotreksat

tedavisi esnasında infliksimab uygulamasının, RA'lı hastalarda erken veya gecikmiş ilaç nefrotoksitesine neden olmadığını belirtmişlerdir (65).

Yaptığımız çalışmada da DMARD'a dirençli 11 RA, 8 AS hastasına etanersept tedavisi başladıktan sonra, böbreğin glomerüler ve proksimal tübül fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla baktığımız serum üre, serum kreatinin, serum sistatin-c, serum β -2 mikroglobulin, kreatinin klirensi ile 24 saatlik idrarda NAG ve mikroalbüminüri düzeylerinde tedavi sonunda, tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada etanersept tedavisinin RA ve AS hastalarında etkili ve güvenilir olduğunu gözlemledik. Etanersept tedavisinin böbreğin glomerüler ve proksimal tübül fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmek için bakılan serum üre, serum kreatinin, serum sistatin-c, serum β -2 mikroglobulin, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda NAG atılımı ve mikroalbuminüri üzerine, olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığını saptadık. Etanersept tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisini değerlendirmek için daha uzun süreli ve çok hasta katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Ek-1

(BASDAI) BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ

Geçen hafta ile ilgili aşağıdaki soruları her çizgiye işaret koyarak yanıtlayınız.

1. Geçen hafta içinde hissettiğiniz yorgunluğun derecesini tanımlarmısınız

Hiç (0) _____ (100) Çok yoğun

2. Geçen hafta içinde hissettiğiniz boyun, bel veya kalça ağrısının şiddetini tanımlarmısınız

Hiç (0) _____ (100) Çok yoğun

3. Boyun, bel, kalça dışındaki eklemlerinizdeki ağrı/ şişliğin şiddetini tanımlarmısınız

Hiç (0) _____ (100) Çok yoğun

4. Basınçla yada dokunmayla hassas olan bölgelerinizde hissettiğiniz rahatsızlığın şiddetini tanımlarmısınız

Hiç (0) _____ (100) Çok yoğun

5. Yataktan kalkarken hissettiğiniz sabah sertliğinin şiddetini tanımlarmısınız

Hiç (0) _____ (100) Çok yoğun

6. Uyandıktan itibaren sabah sertliğiniz ne kadar sürüyor

0 saat _____ 2 saat ve üzeri
1/2 1 1.5

TOPLAM SKOR:

Ek-2

(BASFI): BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT FONKSİYONEL İNDEKSİ

Hastalar 10 aktivitenin herbiri için, kendi seviyelerini, geçen haftayı göz önüne alarak 10cm'lik Visüel Analog Slalada (VAS) işaretlemelidirler.

1.Yardımsız çorap ya da pantolon giymeniz

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

2.Yardımsız yerden kalem almak için öne eğilmeniz

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

3.Yardımsız veya herhangi bir yere tutunmadan oturduğunuz koltuktan kalkmanız

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

4.Yerde sırt üstü yatarken yardımsız kalkmanız

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

5. Rahatsızlık hissetmeden 10 dakika boyunca ayakta durmanız

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

6. Tutamakları tutmadan veya herhangi bir yardım almadan 12-15 basamak çıkmanız (her adımda bir basamak çıkacak şekilde)

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

7. Evde veya iş yerinde tüm günlük aktiviteleri yapmanız

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

8. Yardımsız yüksek bir rafa uzanmanız

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

9.Vücudunuzu döndürmeden omuzunuzun üzerinden yana bakabilmeniz

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

10.Fizyoterapi egzersizleri, bahçe işi ve spor gibi fiziksel aktiviteleri yapmanız

Kolay (0) _____ (100) İmkansız

TOPLAM SKOR:

Ek-3

Hastalık Aktivite Skoru
Disease Activity Score (DAS)
İyileşme veya cevap değerlendirilmesi

$$DAS = 0.54 \cdot \sqrt{(RAI)} + 0.065 \cdot (sw) + 0.33 \cdot \ln(ESR) + 0.0072 \cdot GH$$

RAI = Ritchie Articular Index kullanılarak hesaplanan
hassas eklem sayısı (t)
Şiş eklem sayısı (sw)
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR, mm/h)
Genel Sağlık Durumu (GH-100mm VAS ile)

Yüksek hastalık aktivitesi >3.7, düşük hastalık aktivitesi ≤2.4, remisyon <1.6

KAYNAKLAR

1. American Collage of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatism 2002; Vol. 46, No.2, pp 328-346.
2. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In:Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 874-911, 1993.
3. BSR guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology A. Keat, N. Barkham, A. Bhalla, K. Gaffney, H. Marzo-Ortega, S. Paul, F. Rogers, M. Somerville, R. Sturrock and P. Wordsworth on behalf of the BSR Standarts, Guidelines and Audit Working Group. Rheumatology 2005; 44:939-947.
4. Wolheim FA: Ankylosing spondylitis: Texbook of Rheumatology. Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB (ed), Wb Saunders Company, Philladelphia, 943-960, 1993.
5. G. R. Smith, K. E. Tymms and M.Falk. Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. Internal Medicine Journal 2004; 34: 570-572.
6. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine 1991; 70: 246-56.
7. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, Yamaguchi A, Miura AB. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. Am J Kidney Dis 1998; 32: E7.

8. P. Verschueren, F. Lensen, E. Lerut, K. Claes, R. De Vos, B. Van Damme, R. Westhovens. Benefit of anti TNF- α treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 368-369.
9. Leslie Garrison, Neil D McDonnell. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(Suppl I) 165-169.
10. Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor- α but not tumor necrosis factor- β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1041-5.
11. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
12. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;ii:244-7.
13. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
14. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptorFc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340: 253-9.
15. Wollheim FA. Rheumatoid arthritis-the clinical picture. In: Isenbenberg DA, ed. *Oxford textbook of Rheumatology*. Oxford University Press, 1004, 1998.
16. Wildier RL. Rheumatoid Arthritis, epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Schumacher RH (eds). *Primer on the Rheumatic Diseases*. Arthritis Foundation, Atlanta, 1993: 86-89.
17. Zvaifler NJ. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ. Koopman WJ (ed) *Arthritis and Allied Conditions*. Lea and Febiger. Philadelphia. 723-6, 1993.

18. Dugowson CE, Koepsal TD, Voight LF, et al. Rheumatoid arthritis in women: Incidence rate in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum*, 34:1502-1507, 1991.
19. Wordsworth P, Pile K. Rheumatoid arthritis. Etiology. In: Klippel JH, Dieppe PA., ed. *Rheumatology*, Mosby Year Book Europa Limited, section 3, 8.1-8.10, 1994.
20. Zvaifler NJ. Current (1995) concepts of pathogenesis of joint destruction in rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology in Europa suppl.* 24:151-3, 1995.
21. Öncel S, Peker Ö. Romatoid artritte Etyopatogenez. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*, Yüce baskı, İstanbul: Tavaslı Matbası, 421-432, 2002.
22. Göğüş F. Romatoid artrit klinik ve laboratuvar bulguları. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*, Yüce baskı, İstanbul: Tavaslı Matbası, 436-449, 2002.
23. Warren D. Blackburn, Jr, MD: Approach to the Patient With a Musculoskeletal Disorder. *PCI*, 1-12, 1999.
24. Gül A. Genetik, Yavuz K. Ş. Romatoid artrit eklem bulguları. Hamuryudan (ed). *Romatoid Artrit*. MD yayıncılık Ankara, 1-6, 16-19, 2002.
25. Ergin S, Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Kutsal Y. G. (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Güneş Kitabevi, Ankara. 1549-1577, 2000.
26. Mc carty D. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Lea and Febiger, Philadelphia, 877-886, 1993.
27. Semble EL. Rheumatoid arthritis: New approaches for Its evaluation and manegement. *Arch Phys Med and Rehabil*, 76:190-201, 1995.
28. Bacon PA, Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Lea and Febiger, Philadelphia, 811-840, 1993.

29. Simon LS, Yocum D. New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 (suppl. 1): 36-42, 2000.
30. Khan MA. Ankylosing Spondylitis: Clinical Features. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. Barcelona: Mosby, 6.16. 1-10, 1998.
31. Gran JT, Husby G. Ankylosing Spondylitis: Prevalence and Demography. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. Barcelona: Mosby, 6.15. 1-6, 1998.
32. Will R, Edmunds L, Elswood J, et al. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? *J Rheum*, 17:1649-1652, 1990.
33. Burrie VR. Ankylosing Spondylitis: Pathology. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. Barcelona: Mosby, 6.18. 1-6, 1998.
34. Ball GV : Ankylosing spondylitis: Arthritis and Allied Conditions. McCarty DJ (ed), Lea and Febiger, Philadelphia, 1051-1060, 1993.
35. Khan MA, Linden SM: A Wider Spectrum of Spondyloarthropathies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 20: 107-113, 1990.
36. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 54: 128-130, 1995.
37. Aufdermaur M: Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 48: 628-631, 1989.
38. Mau W, Zeidler H, Mau R. Clinical features and prognosis of patient with possible ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatol*. 15: 1109, 1988.
39. O'Neill TW, King G, Graham IM. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 51: 652-654, 1992.
40. Wordsworth BP, Mowat AG. A review of 100 patient with ankylosing spondylitis with particular reference to socio-economic effects *British Journal of Rheumatology* 25: 175-180, 1986.
41. Sbeehan NJ, Slavin BM, Donovan MP, et al. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *British Journal of Rheumatology*, 48: 99-103, 1986.

42. Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds TL, et al. Serum Ig A, acute phase proteins and glycosylation of alpha-1 acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 48: 99-103, 1989.
43. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ, *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*, Barcelono: Mosby, 6-12.1-6, 1998.
44. Brower AC. Imaging in: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*. Barcelona: Mosby, 6.17.1-8, 1998.
45. Ollier W: Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy ? *Ann Rheum Dis* 59:497-9, 2000.
46. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993;151:1548-61.
47. Edward C. Keystone, Michael H. Schiff, Joel M. Kremer, Shelly Kafka, Michael Lovy, Todd De Vries, Daniel J. Burge. Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatism* Vol. 50, No. 2, February 2004, pp 353-363.
48. Marte S. Heiberg, Bjorn-Yngvar Nordvag, Knut Mikkelsen, Erik Rodevand, Cecilie Kaufmann, Petter Mowinckel and Tore K. Kvien. The Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor-Blocking Agents in Patients With Rheumatoid Arthritis and Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatism*, vol. 52, No. 8, August 2005, pp 2506-2512.
49. Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al, and the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343:1594-602.
50. Geborek p, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 793-8.

51. Calin A., Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-600.
52. M Flendrie, M C W Creemers, P M J Welsing, AA den Broeder, P L C M van Riel. Survival during treatment with tumor necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: ii30-ii33.
53. L. Roberts and G. J. McColl. Tumor necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Internal Medicine Journal* 2004; 34: 687-693.
54. Maini RN, Breeveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH *et al.* Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs, and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1051-65.
55. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M *et al* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
56. Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, Wetzels JF. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNF α in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2003; 61:137-141
57. Michael B. Stokes, Kirk Foster, Glen S. Markowitz, Farhang Ebrahimi, William Mines, Darren Kaufman, Brooke Moore, Daniel Wolde, Vivette D. D'Agati. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1400-1406.
58. Kemp E, Nielsen H, Petersen LJ *et al.* Newer immunomodulating drugs in rheumatoid arthritis may precipitate glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 87-88.
59. Doulton TW, Tucker B, Reardon J, Velasco N. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient

receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis. *Clinical Nephrology* 2004; 62: 234-238.

60. Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Dec;30(3):196-208. Review.
61. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002; 359: 579-580.
62. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR *et al.* Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *Rheumatol* 2004; 31: 1955-1958.
63. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, Combe B, Durbach A, Sibilia J, Dougados M, Mariette X. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul;48(7): 2019-24.
64. Wiland P, Wiela-Hojenska A, Glowska A, Chlebicki A, Hurkacz M, Orzechowska-Juzwenko K, Szechinski J. Renal function in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and infliximab. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2004 Tem-Aug;22(4): 469-72.
65. Wiand P, Wiela-Hojenska A, Swierkot J, Hurkacz M, Orzechowska-Juzwenko K, Szechinski J. Renal tubular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis starting with low dose of methotrexate. *Pol Arch Med Wewn.* 2003 Aug;110(2): 855-62.
66. Gomez-Chiarri M, Ortiz A, Lerma JL, ve arkadaşları. Farelerde deneysel nefrozisin patogenesinde tümör nekroz faktörü ve platelet-aktive faktörün ilişkileri. *Lab Invest* 1994;70: 449-59.
67. C. Tassi, F. Mancuso, L. Feligioni, M. Marangi, E. Capodicasa, *Clinica Chimica Acta* 346 2004: 129-133. Expression modes of urinary N-acetyl-h-D-glucosaminidase in patients with chronic renal insufficiency C. Tassi, F.

- Mancuso, L. Feligioni, M. Marangi, E. Capodicasa, *Clinica Chimica Acta* 346 2004: 129-133.
- 68.** Kumin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, De Angelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl-h-D-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978;62:751– 60.
- 69.** Mocam Z, Erem C, Yildirim M, Telatar M, Degr O. Urinary beta 2-microglobulin levels and urinary N-acetyl-h-D-glucosaminidase enzyme activities in early diagnosis of non-insulindependent diabetes mellitus nephropaty. *Diabetes Res* 1994;26:101– 7.
- 70.** P. Wiland, J. Swierkot, J. Szechinski. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney dysfunction in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate treatment. *Br J Rheumatol.* 1997 Jan; 36(1): 59-63.
- 71.** K. L. Hyrich, A. J. Silman, K. D. Watson, D. P. M.Symmons. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1538-43. Epub 2004 Jul 8. Review.
- 72.** Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3230-6.
- 73.** J. Brandt, J. Listing, H. Haibel, H. Sörensen, A. Schwebig, M. Rudwaleit, J. Sieper, J. Braun. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2005; 44: 342-348.
- 74.** Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Mayol PW. Biological variations of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-9.

- 75.** Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function - a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-95.
- 76.** Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38 (suppl): S20-7.
- 77.** Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47:312-8.

ÖZGEÇMİŞ

9 Nisan 1977 İstanbul doğumluyum. İlkokul öğrenimimi İstanbul Şirinevler İlkokulu'nda tamamladım. Bakırköy Ortaokulu ve Bakırköy Lisesi'ni bitirdikten sonra 1995 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2001 yılında Tıp Fakültesi eğitimimi tamamladıktan sonra 2001 Eylül TUS sınavında başarılı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İç Hastalıkları ihtisasını yapmaya hak kazandım. 2006 Kasım ayında İç Hastalıkları ihtisasını başarıyla tamamladım.

TEŞEKKÜR

Bize verdiği desteklerinden dolayı İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocamız Prof. Dr. Şazi İmamoğlu'na, asistanlığım başından itibaren maddi ve manevi desteğini hep hissetiğim, aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Kamil Dilek hocama çok teşekkür ederim.

Özellikle tezimin yapılması aşamasında bana destek olan değerli Nefroloji Bilim Dalı hocalarıma ve eğitimimde katkıları olan tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Bana güvenerek her zaman destek olan tüm aileme ayrıca teşekkür ederim.

Her zaman yakınlıklarını gösteren ve yardımlarını esirgemeyen başta Babürşah Taşlı olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hep beraberce emek verdiğimiz başta Nefroloji Bilim Dalı olmak üzere tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

