TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE'DE TEDAVİSİNDE ANTİ-TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA KULLANILAN ROMATOLOJİK HASTALIĞI BULUNANLARDA TÜBERKÜLOZ GELİŞME RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. VOLKAN AYDIN

DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Akıcı

2018-İSTANBUL

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE'DE TEDAVİSİNDE ANTİ-TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA KULLANILAN ROMATOLOJİK HASTALIĞI BULUNANLARDA TÜBERKÜLOZ GELİŞME RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. VOLKAN AYDIN
DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Akıcı

2018-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum	: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi	: Doktora
Anabilim Dalı	: Tıbbi Farmakoloji
Tez Sahibi	: Volkan Aydın
Tez Başlığı	: Türkiye'de Tedavisinde Anti-Tümör Nekroz Faktör-Alfa Kullanılan Romatolojik Hastalığı Bulunanlarda Tüberküloz Gelişme Riskinin Değerlendirilmesi
Sınav Yeri	: İstanbul
Sınav Tarihi	: 22.03.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	**Kurumu**	**İmza**
Prof. Dr. AHMET AKICI	Marmara Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof. Dr. FİLİZ ONAT	Marmara Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	
Prof. Dr. AHMET AKICI	Marmara Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	
Prof. Dr. M. ZAFER GÖREN	Marmara Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	
Doç. Dr. MEHTAP AYDIN	Başkent Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD	
Prof. Dr. ŞULE GÖK	Üsküdar Ü. Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik AD	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 29/03/2018 tarih ve 35 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. GÖKSEL ŞENER

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. VOLKAN AYDIN

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tarih boyunca insanlığa tehdit oluşturmayı sürdürmüş olan verem, etkilediği kişilerde oluşturduğu hastalık tablosu ve neticesinin dramatikliği bakımından da geçmişte sanat ürünlerinin önemli hastalık metaforlarından birini oluşturmuştur. Türkiye'de de, yaygın olarak benimsenen "ince hastalık" adıyla edebiyat, sinema vb. dallarda kullanılması veremin topluma olan etkisinin başlıca kültürel yansımaları olarak sayılabilir. Bunun zemininde ise muhtemelen ülkemizin geçen yüzyılın ilk yarısında ciddi bir tüberküloz epidemisi atlatmış olması yatmaktadır.

Tüberkülozun en sık ölüm nedeni olduğu 1950'lerden itibaren Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Verem Savaş Derneğinin çalışmalarıyla birlikte önce aşılama sonra taramanın yaygınlaştırılmasıyla hastalık ile mücadelede önemli kazanımlar elde edilmiş ve toplumdaki insidansı son 25 yılda dahi iki kat kadar azalma göstermiştir. Bununla birlikte, Türkiye hala Dünya Sağlık Örgütünün Avrupa'da tüberkülozu durdurmaya yönelik yüksek öncelikli ülkeler kategorisinde bulunmaya devam etmektedir.

Mevcut çalışma, söz konusu önceliği nedeniyle tüberküloz açısından kritik önemini koruyan ülkemizde, romatolojik hastalığı bulunanlarda anti-TNF-α ilaç kullanımına bağlı tüberküloz riskinin artışını ülke genelini yansıtan geniş kapsamlı verilere dayanarak gösteren ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışma ayrıca söz konusu riskin, tüberküloz açısından olgu hızının daha düşük olması beklenen, diğer toplumlardakine göre daha genç bir hasta popülasyonunda saptanmasıyla da dikkat çekmektedir.

Gerek bilimsel çıktıları, gerekse de ortaya koyduğu metodolojisi ile konuya ilişkin yeni araştırmalara ilham kaynağı olmasını ve araştırıcılara ışık tutmasını umduğum bu çalışmanın hayata geçmesinde katkıda bulunan kişi ve kuruluşlara teşekkür etmek istiyorum:

Bu tez çalışması, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-DRP-131016-0436 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin dışında ayrıca bu tezin yürütülmesinde ve hazırlanmasında katkısı bulunan kişilere de özellikle teşekkürlerimi sunarım:

Bu çalışmanın her aşamasına doğrudan sunduğu eşsiz katkılar ve yol göstericiliğin yanı sıra bu iki yılı aşkın çalışma sürecinde zamanının önemli bir bölümünü akademik gelişimim ve yapılanmama harcayarak dolaylı yoldan da bu projenin başarıya ulaşmasında çok kıymetli destekleri olan, hemen her zaman bir danışmandan çok daha fazlası olduğunu hissettiğim, asistanı olarak birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. AHMET AKICI'ya;

çalışma verilerinin toplanmasına öncülük eden Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı Dr. HAKKI GÜRSÖZ ve Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanı Ecz. MESİL AKSOY'a ve verilerin toplanmasındaki yazılım ve kontrol desteği için başta Dr. FATMA İŞLİ ve Müh. ESMA KADI olmak üzere ilgili kurum çalışanlarına;

çalışmanın başından sonuna dek projeyi izleminde yer alarak değerli katkılar sunan Doç. Dr. MEHTAP AYDIN'a;

doktora öğrenimim sırasında verdikleri teorik ve pratik eğitimlerin yanı sıra akademik bir bakış açısına sahip olmamı ve farmakoloji nosyonu kazanmamı sağlayan, bu uzun süre içinde zaman zaman hata yaparak yol kazalarına uğrasam da benden desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. FİLİZ ONAT, Prof. Dr. ZAFER GÖREN, Prof. Dr. ATİLA KARAALP, Prof. Dr. REZZAN GÜLHAN, Doç. Dr. HASAN YANANLI ve Doç. Dr. MEDİNE GÜLÇEBİ İDRİZOĞLU'na;

bu tez projesinin başvuru aşamasındaki desteği için Dr. ÜLKÜ SUR ÜNAL'a;

çeşitli akademik projelerde beraber çalıştığımız ve ekip ruhuyla bu faaliyetlerde bana destek olarak tez çalışmalarıma daha fazla yoğunlaşmamda yardımcı olan NERİMAN İPEK KIRMIZI, DİLARA BAYRAM ve MEVHİBE TAMİRCİ'ye;

aynı akademik çatı altında bir araya geldiğimiz, başta Dr. NESRİN ÇAĞLAYAN DUMAN, TUĞBA KARAMAHMUTOĞLU, Dr. ERDEM KOYUNCU, Dr. SONGÜL ÖZKULA, Dr. NURDAN TEKİN ve MELİS YAVUZ olmak üzere yolumun geçmişten itibaren kesiştiği ve bana fark ettirmeden destek olan tüm lisansüstü/ihtisas öğrencilerine, ECE İSKENDER'e ve kürsü çalışanlarına;

akademik çalışmalarımın sekteye uğramaması için önemli özveride bulunan Dr. HALUK DÜLGER ve ekibine;

bilimsel fikir jimnastiği yapmada bana sıkça eşlik eden ve beni cesaretlendiren Dr. YUNUS İMREN'e;

tez çalışmalarım ile ilgili heyecan düzeyimin belirli bir eşiğin üstünde kalması adına daima içten ve aktif bir çaba gösteren yazar arkadaşım AYLİN BALBOA'ya;

bir kısmı farklı coğrafyalara dağılmış olsalar da tez çalışmalarım sırasında manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim *arkadaşlarıma*;

eğitim hayatıma dair tüm yetkinliklerimi vizyonu üzerine inşa ettiğim *ablam* başta olmak üzere *aileme* teşekkür ediyorum.

Bu tezi, doktora eğitimimin ilk yılında erken yaşta kaybettiğim *babama* ithaf ediyorum.

Dr. VOLKAN AYDIN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Önsöz ve Teşekkür **i**

İçindekiler **v**

Tablolar Listesi **ix**

Şekiller Listesi **xi**

Kısaltmalar ve Simgeler Listesi **xii**

Ekler Listesi **xv**

1. Türkçe Özet **1**

2. İngilizce Özet **2**

3. Giriş ve Amaç **3**

3.1. Giriş 3

3.2. Amaç 4

4. Genel Bilgiler **5**

4.1. Tümör Nekrozis Faktör Alfa 5

4.1.1. TNF süper-ailesi 5

4.1.2. TNF-α 5

4.1.3. Anti-TNF-α ilaçlar 9

4.2. Anti-TNF-α Kullanılan Romatolojik Hastalıklar 11

4.2.1. Otoimmün hastalıkların patogenezinde sitokinlerin rolü 11

4.2.2. Romatoid artrit 13

4.2.3. Ankilozan spondilit 15

4.2.4. Psöriyatik artrit 17

4.2.5. Jüvenil idiyopatik artrit 20

4.2.6. Romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçların advers etkileri 25

4.3. Tüberküloz 28
4.3.1. Genel epidemiyolojik ve klinik özellikleri 28
4.3.2. Etiyopatogenezi 30
4.3.3. Güncel tedavi yaklaşımı 31
4.3.4. Tüberkülozun romatolojik hastalıklar ile ilişkisi 32
4.3.5. Tüberkülozun farmakolojik tedaviler ile ilişkisi 33

5. Gereç ve Yöntem 36
5.1. Giriş 36
5.2. Kohortun Tanımlanması 37
5.2.1. Anti-TNF-α tedavi grubu 38
5.2.2. Kontrol grubu 40
5.2.3. Tedavi ve kontrol gruplarının karşılaştırılması 41
5.2.4. Kontrol grubunda olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi 41
5.2.5. Tedavi grubunda olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi 42
5.3. Çalışmanın Hipotezi 43
5.4. İstatistiksel Analiz 43
5.5. İzin ve Onaylar 44

6. Bulgular 45
6.1. Genel Veriler 45
6.2. Kısa İzlem Döneminde TB Riski ve İlişkili Faktörler 48
6.2.1. Kontrol ve tedavi gruplarının demografik özellikleri 48
6.2.2. Gruplar arasında rölatif TB riski ve ilişkili faktörler 49
6.2.3. Grup içi rölatif TB riski ve ilişkili faktörler 51
6.2.4. Anti-TNF-α kullanan hastalarda ilaç kullanım özellikleri 54
6.2.5. Anti-TNF-α kullanan hastalarda en sık karşılaşılan hastalıklar 57
6.3. Uzun İzlem Döneminde TB Riski ve İlişkili Faktörler 58
6.3.1. Kontrol ve tedavi gruplarının demografik özellikleri 58
6.3.2. Gruplar arasında rölatif TB riski ve ilişkili faktörler 60
6.3.3. Grup içi rölatif TB riski ve ilişkili faktörler 62
6.3.4. Anti-TNF-α kullanan hastalarda ilaç kullanım özellikleri 64
6.3.5. Anti-TNF-α kullanan hastalarda en sık karşılaşılan hastalıklar 67

7. Tartışma ve Sonuç **69**
7.1. Genel Veriler 69
7.2. Kontrol ve Tedavi Gruplarının Demografik Özellikleri 72
7.3. Gruplarda TB İnsidansı ve Rölatif TB Riski 74
7.4. TB Riski ile İlişkili Faktörler 78
7.4.1. Cinsiyet 78
7.4.2. Yaş 79
7.4.3. Romatolojik hastalıklar 80
7.4.4. İlaç kullanım özellikleri 82
7.4.5. Eşlik eden hastalıklar 83
7.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları 86
7.6. Sonuçlar 87

8. Kaynaklar **88**

9. Özgeçmiş **113**

TABLOLAR LİSTESİ

		Sayfa
Tablo 1.	Anti-TNF-α ilaçların ATC-5 düzeyindeki sayı ve yüzde dağılımı	47
Tablo 2.	TB alt tiplerinin sayı ve yüzde dağılımı	48
Tablo 3.	Kısa izlem döneminde kontrol ve tedavi gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin sayı ve yüzde dağılımı	49
Tablo 4.	Kısa izlem döneminde cinsiyet, yaş ve romatolojik hastalık alt grubuna göre anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riskinin karşılaştırılması	51
Tablo 5.	Kısa izlem döneminde TB gelişimine göre çalışma gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması	52
Tablo 6.	Kısa izlem döneminde TB gelişimine göre çalışma gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	53
Tablo 7.	Kısa izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması	55
Tablo 8.	Kısa izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişimine göre ATC-5 düzeyinde anti-TNF-α kullanımının sayı ve yüzde dağılımı	55
Tablo 9.	Kısa izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda immün sisteme etkili diğer ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması	57
Tablo 10.	Kısa izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişimine göre en sık karşılaşılan tanıların sayı ve yüzde dağılımı	58
Tablo 11.	Uzun izlem döneminde kontrol ve tedavi gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin sayı ve yüzde dağılımı	59
Tablo 12.	Uzun izlem döneminde cinsiyet, yaş ve romatolojik hastalık alt grubuna göre anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riskinin karşılaştırılması	61
Tablo 13.	Uzun izlem döneminde TB gelişimine göre çalışma gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması	62
Tablo 14.	Uzun izlem döneminde TB gelişimine göre çalışma gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	63

Tablo 15. Uzun izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması 65
Tablo 16. Uzun izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişimine göre ATC-5 düzeyinde anti-TNF-α kullanımının sayı ve yüzde dağılımı 65
Tablo 17. Uzun izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda immün sisteme etkili diğer ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması 66
Tablo 18. Uzun izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişimine göre en sık karşılaşılan tanıların dağılımı 68

ŞEKİLLER LİSTESİ

		Sayfa
Şekil 1.	Çalışma tasarımı	39
Şekil 2.	Çalışmada incelenen romatolojik hastalık alt tiplerinin dağılımı	46
Şekil 3.	Kısa izlem dönemindeki kohort kollarında TB görülme durumu	50
Şekil 4.	Uzun izlem dönemindeki kohort kollarında TB görülme durumu	60

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACPA: Anti-sitrülinlenmiş protein antikoru

ACR: Amerikan Romatoloji Birliği

Anti-TNF-α: TNF-α inhibisyonu yapan ilaçlar; TNF-α inhibitörü; TNF-α blokeri

AS: Ankilozan spondilit

ASAS: Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirmesi Derneği

ATC: Anatomik Terapötik Kimyasal İlaç Sınıflama Sistemi

COX: Siklooksijenaz

CRP: C-reaktif protein

DMARD: Hastalık seyrini değiştirici antiromatizmal ilaç

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EULAR: Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği

Fab: Antikor değişken bölgesi

Fc: Antikor sabit bölgesi

FDA: A.B.D. Gıda ve İlaç Dairesi

GA: Güven aralığı

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

HLA: İnsan lökosit antijeni

ICD-10: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Versiyon 10

IFN: İnterferon

Ig: İmmünoglobülin

İGST: IFN-γ salınım testi

IL: İnterlökin

JİA: Jüvenil idiyopatik artrit

MD: Hekim değerlendirmesi

NF: Nükleer faktör

NK: Doğal öldürücü

NNH: Riskin oluşması için ilaca maruz kalması gereken hasta sayısı

NSAİ: Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar

PsA: Psöriyatik artrit

RA: Romatoid artrit

RAED: Romatizma Araştırma ve Eğitim Derneği

RBS: Reçete Bilgi Sistemi

RF: Romatoid faktör

RR: Rölatif risk

SS: Standart sapma

TB: Tüberküloz

TDT: Tüberkülin deri testi

Th: Yardımcı T hücresi

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

TNF: Tümör nekrozis faktör

TNFR: TNF reseptörü

EKLER

Ek 1. T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK Reçete Bilgi Sistemi Veri Talebi Onay Belgesi

Ek 2. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Onay Belgesi

Ek 3. Kongre Bildirileri

Türkiye'de Tedavisinde Anti-Tümör Nekroz Faktör-Alfa Kullanılan Romatolojik Hastalığı Bulunanlarda Tüberküloz Gelişme Riskinin Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı : Dr. VOLKAN AYDIN
Danışmanı : Prof. Dr. AHMET AKICI
Anabilim Dalı : Tıbbi Farmakoloji

1. ÖZET

Amaç: Anti-tümör nekrozis alfa (anti-TNF-α) ilaç tedavisi granülomatöz hastalık gelişme riskini artırabilmektedir. Bu çalışmada Türkiye'de romatolojik hastalığı (RH) bulunanlarda anti-TNF-α kullanımı ile birlikte görülen tüberküloz riskinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort tasarımlı bu çalışmaya Türkiye'de 01.04.2013-31.12.2015 arasında Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı ve anti-TNF-α ilaçların endike olduğu RH tanılı reçetesi olan tüm hastalar alındı. Bir yıl (kısa dönem) ve iki yıl (uzun dönem) süreyle anti-TNF-α kullanımındaki rölatif tüberküloz gelişme riski hesaplandı.

Bulgular: Çalışma periyodundaki RH reçeteli hasta sayısı 839 316 idi. Kısa ve uzun izlem döneminde RH nedeniyle anti-TNF-α kullanan hasta sayısı sırasıyla 7925 ve 2117 olarak saptandı (anti-TNF-α kullanmayan hasta sayıları sırasıyla 690 930 ve 411 383). Anti-TNF-α alan hastaların yaş ortalaması her iki izlem döneminde de anti-TNF-α kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,0001$). Anti-TNF-α alan, kısa ve uzun dönem izlenenlerin her birinde en sık karşılaşılan tanı ankilozan spondilit (sırasıyla %54,6 ve %49,5) idi. Anti-TNF-α kullananlarda rölatif tüberküloz riskinin, kullanmayanlara göre kısa dönemde 4,66 kat (%95 GA:2,18-9,96), uzun dönemde ise 6,07 kat (%95 GA:2,25-16,42) arttığı bulundu. Rölatif risk artışı kısa dönemde kadınlarda ve romatoid artritte, uzun dönemde ise erkeklerde ve romatoid veya psöriyatik artritte anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sonuçlar: İki yıllık izlemi içeren bu çalışma, Türkiye'de RH nedeniyle anti-TNF-α kullanılan hastalarda rölatif tüberküloz riskini ulusal düzeyde gösteren ilk çalışmadır. Çalışmada elde edilen tespitler, anti-TNF-α kullanan hastalarda tüberküloz gelişimine ilişkin mevcut risk yönetim planının isabetliliğini göstermekle birlikte, bu planlamada özellikle risk gruplarına odaklı yeni stratejiler geliştirilebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Romatoid artrit, Anti-TNF-α, Tüberküloz, İlaç güvenliliği, Romatolojik hastalık

Evaluation of Risk of Developing Tuberculosis in Patients with Rheumatologic Diseases Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents in Turkey

Student's Name : VOLKAN AYDIN, M.D.
Advisor : Prof. AHMET AKICI
Department : Medical Pharmacology

2. SUMMARY

Objective: Anti-tumor necrosis alpha (anti-TNF-α) drug therapy may increase risk of granulomatous diseases. This study aimed to determine tuberculosis risk in patients using anti-TNF-α due to rheumatologic disease (RD) in Turkey.

Materials and Method: This retrospective cohort study included all patients having prescriptions of RD where anti-TNF-α drugs were indicated and registered to Prescription Information System between 01.04.2013-31.12.2015 in Turkey. Relative risk (RR) of developing tuberculosis was estimated during 1-year (short-term) and 2-year (long-term) anti-TNF-α use.

Results: During study period, there were 839 316 RD patients. There were 7925 and 2117 anti-TNF-α users in short- and long-term, respectively (there were 690 930 and 411 383 anti-TNF-α-naïve patients, respectively). Mean age of anti-TNF-α users were significantly lower than that of anti-TNF-α-naïve patients in short- and long-term ($p<0.0001$). The most common diagnosis in anti-TNF-α users was ankylosing spondylitis during each period (54.6% and 49.5%, respectively). RR of tuberculosis was 4.66-fold (95%CI: 2.18-9.96) and 6.07-fold (95%CI: 2.25-16.42) higher in anti-TNF-α users compared with those of anti-TNF-α-naïve patients in short- and long-term, respectively. Increased RR was especially marked in women or rheumatoid arthritis in short-term, and in men or rheumatoid or psoriatic arthritis in long-term.

Conclusion: With a 2-year follow-up, this study is the first to show increased RR of tuberculosis in RDs managed with anti-TNF-α agents at nationwide basis in Turkey. While the study findings confirm appropriateness of current risk management plan regarding tuberculosis risk in anti-TNF-α users, it indicates development of this planning towards being more focused on risk group-based strategies.

Key words: Rheumatoid arthritis, Anti-TNF-α, Tuberculosis, Drug safety, Rheumatologic disease

3. GİRİŞ ve AMAÇ

3.1. Giriş

Tümör nekrozis faktör alfanın (TNF-α) fizyolojik ve patolojik olaylar içindeki en önemli rolü, başta pro-enflamatuvar işlev olmak üzere immünomodülasyondur (Harris ve Keane, 2010; Chatzantoni ve Mouzaki, 2006; Mitoma ve ark., 2016). TNF-α, ilk olarak antitümör etkinliği ile tanınmış olmakla birlikte, takip eden yıllarda bağışıklık sisteminin sürdürülmesi ve homeostazı, enflamasyon ve konak savunmasında oynadığı kritik roller ön plana çıkmıştır (Balkwill, 2006). TNF-reseptörü aracılı aktiviteler pro-enflamatuvar, bağışıklık aktive edici veya bağışıklık baskılayıcı olmasına bağlı olarak farklı şekillerde kendini gösteren patolojilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Kollias ve Kontoyiannis, 2002). Otoimmünitenin düzenlenmesine aracılık etmesi TNF-α'yı bu konuyla ilişkili hastalıklardaki ilaç geliştirme çalışmaları açısından aktif bir hedef haline getirerek anti-TNF-α ilaçların ortaya çıkışına zemin oluşturmuştur (Willrich ve ark., 2015; Kim ve Moudgil, 2017).

TNF-α'nın koruyucu bağışıklık sistemindeki kilit rolünün TNF ile ilişkili süreçleri bloke eden ilaçlarla baskılanması, bu ilaçları alan hastaları mikobakteriyel, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara daha açık hale getirir (Willrich ve ark., 2015). Normal fizyolojik koşullarda TNF-α tarafından uyarılan enflamatuvar süreçteki granülom oluşumunun anti-TNF-α ilaç kullanımıyla parçalanması, bu ilaçları kullanan hastaları tüberküloz (TB) gibi granülomatöz enfeksiyonlara yatkın hale getirir (Ehlers, 2005). Nitekim anti-TNF-α ilaçlar ile TB riskindeki artış çeşitli kayıt ve kohort çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmaları içeren meta-analizler ile de ortaya konmuştur (Wolfe ve ark., 2004; Askling ve ark., 2005; Gómez-Reino ve ark., 2007; Tubach ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2017). Bu konuda artan kanıtlar, anti-TNF-α tedavi alması planlanan hastalarda TB riskinin taranması ve profilaksi gibi koruyucu tedbirler alınmasına ilişkin uzlaşı raporları ve kılavuzların yayımlanmasını ihtiyacını doğurmuştur (Solovic ve ark., 2010; Nordgaard-Lassen ve ark., 2012).

Bu koruyucu önlemler 2005'te yayımlanan uzlaşı raporu ve aynı yıl sonlarına doğru yürürlüğe giren genelgeyle Türkiye'de de alınmış ve daha sonrasında ulusal

rehberler aracılığıyla güncellenmiştir (Kalfa ve Aksu, 2011; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016). Geçmiş yüzyılın ilk yarısında ciddi bir TB epidemi deneyimi olan ülkemiz son 25 yılda TB insidans hızında yaklaşık 2 katlık bir azalma göstermiş olsa da, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hala yüksek öncelikli ülkeler arasında kabul edilmektedir (Yildirim ve ark., 2013; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015; ECDC/WHO Europe, 2016). Ayrıca risk yönetim stratejileri uygulanıyor olsa da, bazı çalışmalarda anti-TNF-α ilaç kullanan hastalarda TB sıklığının arttığı bildirilmiştir (Hanta ve ark., 2008; Elbek ve ark., 2009; Dogan ve ark., 2012; Kisacik ve ark., 2016; Borekci ve ark., 2015).

3.2. Amaç

Mevcut durum, TB riskinin ulusal düzeyde değerlendirilerek, bu riske etki etmesi olası faktörlerin aydınlatılmasına ve uygulamadaki risk yönetim planlarının geliştirilebilecek alanlarının belirlenmesine duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, bu çalışmada romatolojik hastalığı olan kişilerde bir ve iki yıllık anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riskinin değerlendirilip söz konusu riskin belirli demografik ve klinik alt gruplardan etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi ve anti-TNF-α kullanımına bağlı TB gelişen kişilerde riske etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tümör Nekrozis Faktör (TNF) Alfa

4.1.1. TNF süper-ailesi

Vücutta çok çeşitli rollere sahip olan TNF süper-ailesi, 19 ligand ve 29 reseptörden oluşur. Bu süper-ailenin tüm üyeleri, kısmen transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-κB (NF-κB) aktivasyonu aracılı olmak üzere pro-enflamatuvar etkinlik sergiler. Ayrıca bu ailenin bazı üyelerinin hematopoietik hücreler üzerinde proliferatif etkinlik gösterdiği, bazılarının da apoptoz, morfogenetik değişiklik ve farklılaşmada rol oynadığı bildirilmiştir (Aggarwal ve ark., 2012).

TNF kavramı ilk olarak 1975 yılında Carswell ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Bu araştırıcılar daha önce endotoksinin sağladığı ileri sürülen tümör nekrotize edici aktiviteyi asıl sağlayan maddenin, endotoksin aracılığıyla muhtemelen makrofajlar olmak üzere konak hücreler tarafından salınan tümör nekrozis faktör olduğunu bildirmişlerdir (Carswell ve ark., 1975). Daha sonra 1985'te Kelker ve arkadaşları yapısal olarak farklı iki sitokin tanımlamışlardır: Makrofajlar tarafından üretilen TNF ve lenfositler tarafından üretilen lenfotoksin (Kelker ve ark., 1985). Daha sonra sırasıyla TNF-α ve TNF-β adını alacak bu iki sitokinden sonra 17 farklı ligand daha tanımlanmış ve bu ligandların 29 farklı reseptöre bağlandığı gösterilmiştir (Aggarwal ve ark., 2012).

4.1.2. TNF-α

Bağışıklık sisteminin sürdürülmesi ve homeostazı, enflamasyon ve konak savunmasında rol oynayan TNF-α ilk olarak adını almasına neden olan antitümör etkinliği ile tanınmıştır (Balkwill, 2006). Ancak deneysel tümörlerdeki hemorajik nekroz edici bu etkisinin sistemik tedavide çok zayıf kalması ve septik şoka yol açması nedeniyle iyi tolere edilememesi, onkolojik tedavideki kullanımını ekstremitelerdeki melanom ve sarkom gibi lokal perfüzyon uygulamaları ile sınırlamıştır (Lejeune, 2002; Aggarwal ve ark., 2012). Aksine, daha sonra enflamasyon ile ilişkili kanser gelişiminin desteklenmesi ve ilerlemesindeki kilit

medyatörlerden biri olduğuna dair pek çok kanıt ortaya çıkmıştır. Buna ilaveten, TNF-α'nın özellikle orta ve ileri yaşlarda kronik enflamasyon ve otoimmünite gibi patolojik süreçlerde de rol aldığı gösterilmiştir (Balkwill, 2006).

4.1.2.1. TNF-α'nın biyolojisi ve fizyolojik işlevleri

Bir tip II transmembran proteini olan TNF-α'nın hem bir membrana yerleşik protein olarak hem de proteolitik ayrılma sonrasında salınan çözünür sitokin olarak sinyal iletim potansiyeli vardır. TNF-α, vücuttaki hemen her hücrede bulunan TNFR-I ve esas olarak bağışıklık sistemi, endotel ve sinir sistemi hücrelerinde bulunan TNFR-II olmak üzere iki TNF reseptörü ile etkileşime girer. Bunlardan ilki çözünür ligand ile aktifleşirken, ikincisi genellikle membrana yerleşik form ile aktifleşir. Transmembran TNF-α biyolojik işlevini hücreden hücreye temas şeklinde gösterirken, çözünür TNF-α ise TNF-α üreten hücrelerden uzak bölgelerde etki eder (Aggarwal ve ark., 2012; Balkwill, 2006; Horiuchi ve ark., 2010).

TNF-α; başta apoptoz yolakları, NF-κB, hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinaz, p38 mitojen ile aktive olan protein kinaz ve c-Jun N-terminaz kinaz esas olmak üzere farklı sinyal mekanizmalarını aktifleştirir. Bunlardan NF-κB aktivasyonu, apoptoza paradoksik olarak hücre sağkalımı ve proliferasyonu ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu düzenler. TNF'in pro-enflamatuvar etkisi de NF-κB ile düzenlenen interlökin-6 (IL-6), IL-8, IL-18, kemokinler, indüklenebilir nitrik oksit sentaz, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve 5-lipoksijenaz gibi enflamasyonun başlıca medyatörleri aracılığıyla ortaya çıkar; hatta TNF-α NF-κB aktivasyonu ile kendi ekspresyonunu da indükler. TNF-α, bulunduğu süper-ailenin diğer üyelerinin aksine NF-κB aktivasyonunu hücre tipine seçici olmayan bir biçimde yapar. Tek başına yaptığı apoptoz aktivasyonuna ise hücrelerin çoğu dirençlidir. Hücre sağkalımı, proliferasyonu ve apoptozuna ilişkin bu sinyaller TNF-α ve ilişkili proteinler tarafından eş zamanlı olarak aktive olur ve hücrenin hangi yanıtı vereceği bu sinyallerin arasındaki denge ile belirlenir (Aggarwal ve ark., 2012; Wu ve Hymowitz, 2009; Pfeffer, 2003).

Transmembran TNF-α, hücreden hücreye hem ligand hem reseptör olarak sinyal iletimi sağlar. TNF-α üreten hücrelerin yüzeyindeki transmembran TNF-α, hedef hücrelerdeki TNF reseptörlerine bağlanır ve hücreden hücreye temas şeklinde ve hücre tipine özgü bir biçimde bölgesel inflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunan çeşitli biyolojik etkiler gösterir. Transmembran TNF-α'nın çeşitli hücre türlerindeki ekspresyonu fizyolojik veya patolojik süreçlere katkıda bulunur. TNF-α'nın temel biyolojik rollerinden biri bakteri, virüs ve parazit enfeksiyonlarına karşı konak savunmasıdır (Horiuchi ve ark., 2010). TNF-α'nın HIV, Leishmania, Listeria monocytogenes ve Mycobacterium tuberculosis patojenlerine karşı konak savunmasında yer aldığı gösterilmiştir (Lazdins ve ark., 1997; Birkland ve ark., 1992; Torres ve ark., 2005; Flynn ve Chan, 2001). Bunlardan özellikle sonuncusunda T-hücre ile makrofaj göçü ve granülom oluşumunu başlatarak akut enfeksiyona karşı etkililik gösterir (Saunders ve ark., 2005).

Transmembran TNF-α bulunduran hücrelerde TNF-α'nın reseptör olarak görevi ise hücre dışından hücre içine sinyal veya ters sinyal olarak adlandırılan mekanizma aracılığıyla gerçekleşir ve bağışıklık yanıtının ince ayarına katkıda bulunur (Horiuchi ve ark., 2010). Başta T-hücresi ve monosit/makrofaj işlevlerinin düzenlenmesi olmak üzere, bu reseptör aktivitesi T-hücreleri, monosit/makrofajlar ve NK (doğal öldürücü) hücrelerde gösterilmiştir (Vudattu ve ark., 2005; Eissner ve ark., 2000; Yu ve ark., 2009).

Çözünür TNF-α, transmembran formdan TNF-alfa dönüştürücü enzim ile proteolitik olarak ayrıldıktan sonra salınır ve TNFR-I reseptörü aracılı apoptoz ve pro-enflamatuvar hücre proliferasyonu etkilerini gösterir. TNF-α'nın çözünür formu, lipopolisakkarit, diğer bakteriyel ürünler ve IL-1'e yanıt olarak salınır (Mootoo ve ark., 2009).

4.1.2.2. TNF-α'nın patolojik süreçlerdeki rolü

TNF-α'nın farklı patolojik durumlarda oynadığı farklı rollerin altında yatan karmaşık mekanizma, bu sitokinin üretim miktarından ve bulunduğu formdan etkilenmektedir. Örneğin, yüksek konsantrasyonlarda şok benzeri belirtilere neden

olurken, düşük konsantrasyonlara uzun süre maruziyet kaşeksiye yol açabilir, bu iki durumda da çözünür form yaygın bir biçimde salınmaktadır (Kriegler ve ark., 1988; Mootoo ve ark., 2009). Enflamasyon durumunda ise aktif hale gelmiş monositler, ilgili bölgede transmembran formu hızlıca sentezleyerek hücreden hücreye temas yoluyla veya çözünür formun bölgesel salınmasıyla hedef hücrenin ölmesine sebep olabilir (Mootoo ve ark., 2009). Özetle, transmembran form hücreden hücreye yanıt ve ters sinyal ileti mekanizması ile bağışıklık sistemi, adaptif yanıt ve adaptif bağışıklık gibi terapötik yanıtlara aracılık ederken; çözünür TNF-α ise otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kemik hastalıkları, kanser, metabolik hastalıklar ve akciğer hastalıkları gibi durumlardaki patolojik yanıtlara aracılık eder (Aggarwal ve ark., 2012).

TNF-α'nın kritik role sahip olduğu patolojik süreçlerden biri otoimmün hastalıklardır. Başta TNF-α olmak üzere, TNF süper-ailesi veya reseptörlerinin çeşitli üyelerinin düzenlenmesiyle ilgili süreçlerdeki bozuklukların artrit, psöriazis, Crohn hastalığı, üveit, multipl skleroz ve sistemik lupus gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Aggarwal ve ark., 2012; Vinay ve Kwon, 2011; Pfeffer, 2003; Kollias ve Kontoyiannis, 2002). TNF, enfeksiyon ve immünolojik hasara karşı akut yanıtı yönetmekle kalmayıp aynı zamanda fizyolojik homeostaz ve bağışıklığın düzenlenmesini dengelemekte de görev yapar. Bu nedenle, TNF aktivitesinin düzeyi, zamanlaması ve süresi bağışıklık fizyolojisinde önemli yere sahiptir. Bu faktörlerden herhangi birinin bozulması TNF-reseptörü aracılı aktivitelerin pro-enflamatuvar, bağışıklık aktive edici veya bağışıklık baskılayıcı olmasına bağlı olarak farklı şekillerde kendini gösteren patolojilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Kollias ve Kontoyiannis, 2002). Örneğin romatoid artrit (RA) veya enflamatuvar barsak hastalığında TNF-α'nın bloke edilmesi hastaların çoğunluğunda yararlı etkiler gösterirken, bazı olgularda ilaca bağlı lupus ve nöroenflamatuvar hastalık belirti ve bulgularına neden olabilmekte veya multipl skleroz hastalarında immün aktivasyona ve hastalık alevlenmesine yol açabilmektedir (Kollias ve Kontoyiannis, 2002; The Lenercept MS Study Group, 1999; van Oosten ve ark., 1996). TNF-α ve TNF süper-ailesinin birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığına ilişkin bulgular bu sitokin ile ilişkili mekanizmaları başta otoimmün hastalıklar olmak üzere ilaç geliştirme açısından aktif bir hedef haline getirmiştir (Aggarwal ve ark., 2012; Vinay ve Kwon,

2011; Willrich ve ark., 2015; Wu ve Hymowitz, 2009). Bunlardan TNF-α, otoimmünitenin düzenlenmesinde aracılık ettiği hayvan ve insan çalışmalarıyla en çok gösterilmiş olanlardan biridir (Kim ve Moudgil, 2017). Bu da hedeflerden biri olan TNF-α blokajını sağlayan anti-TNF-α ilaçların otoimmün hastalıklarda 20 yıldır kullanılıyor olmasının zeminini oluşturmaktadır (Willrich ve ark., 2015).

4.1.3. Anti-TNF-α ilaçlar

4.1.3.1. Anti-TNF-α ilaçların yapısı

Antikorların, antijenleri tanıyıp nötralize ettikleri ve adaptif bağışıklık sisteminde üstlendikleri rol, monoklonal antikorların yeni biyolojik ilaç sınıfı olarak kullanılmalarına da ilham kaynağı olmuştur. Tedavi amaçlı olarak kullanılan monoklonal antikorların temel yapısı immünoglobülinlerin (Ig) genel yapısı esas alınarak oluşturulur. Ig molekülleri iki eş ağır zincir ve iki eş hafif zincir içeren dört polipeptit zincirden oluşur. Her bir antikor ayrıca işlevsel olarak iki bölgeye ayrılır: Değişken bölge (Fab) ve sabit bölge (Fc). Fab fragmanı antijenin bağlanmasından sorumlu kompleman özelliğini belirleyici bölgeleri içerirken, Fc fragmanı antikorun Ig izotipini belirler ve ağır zincir ve hafif zincir ile tanınır. Özellikle IgG izotipleri kompleman aktivasyonu ve antikora bağımlı hücresel toksisite gibi terapötik etkilerden yararlanmada kullanılır. Anti-TNF-α ilaçların da dahil olduğu bu grupta, monoklonal antikorlara hastalık süreçlerinde rol oynayan insan proteinlerini tanıma, inhibe etme ve/veya ortadan kaldırma gibi işlevler kazandırılır. Anti-TNF-α etkinlik sağlamanın monoklonal antikor dışı bir başka yolu da TNF reseptörü ve insan antikorunun belirli bölümleriyle oluşturulan rekombinant füzyon proteini aracılığıyla gerçekleştirilir. 2015 yılı itibariyle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ruhsatlı beş anti-TNF-α ilaç vardır: İnfliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab (Willrich ve ark., 2015). Bu ilaçların tamamı Amerika Birleşik Devletleri'nde olduğu gibi Türkiye'de de ruhsatlıdır.

İnfliksimab, adalimumab ve golimumab insan TNF-α'ya karşı monoklonal antikor, sertolizumab insan TNF-α'ya karşı monoklonal antikorun bir kısmı ve etanersept de insan TNF reseptörlerinden elde edilmiş bir füzyon proteinidir

(Horiuchi ve ark., 2010). Bunlardan infliksimab, mürin değişken bölgesi ve insan IgG1 sabit bölgesinden oluşan şimerik bir fare/insan anti-TNF-α monoklonal antikorudur. Adalimumab ve golimumab ise normal insan IgG1'den ayırt edilemeyen tamamen hümanize anti-TNF-α monoklonal antikorlardır. Füzyon proteini olan etanersept, insan TNFRII reseptörünün iki ekstraselüler kısmı ve insan IgG1'in Fc kısmının bir araya getirilmesi ile oluşturulmuştur. Sertolizumab ise anti-TNF-α monoklonal antikorun yalnızca Fab kısmı vardır, Fc kısmı yoktur. Sertolizumabın bu menteşe kısmı çapraz bağlı iki polietilen glikol ile kovalent olarak bağlanmıştır, bu nedenle sertolizumab pegol olarak adlandırılır (Mitoma ve ark., 2018).

4.1.3.2. Anti-TNF-α ilaçların etki mekanizması

Anti-TNF-α ilaçların en önemli ve ortak etki mekanizması çözünür TNF-α'ya bağlanmaları ve bunu nötralize etmeleridir. Golimumab dışında tüm anti-TNF-α ilaçlar çözünür TNF-α'ya benzer bağlanma özelliklerine ve neredeyse eşit nötralizasyon kapasitesine sahiptir (Mitoma ve ark., 2018). Golimumabın ise çözünür TNF-α'ya afinitesinin ve TNF reseptör sinyal ileti mekanizmasını inhibe etme kapasitesinin özellikle infliksimab ve adalimumabdan daha fazla olduğu bildirilmiştir (Shealy ve ark., 2010). Anti-TNF-α ilaçların transmembran TNF-α'ya bağlanma afinitesi birbirine benzerdir; bu afinite çözünür TNF-α'ya olana göre daha düşük olmakla birlikte transmembran formun efektör işlevlerini bloke etmeye yetecek düzeydedir. Etanerseptin bu bakımdan aktivitesi diğer anti-TNF-α ilaçlara göre daha zayıftır (Mitoma ve ark., 2018). Öte yandan, etanerseptin işlevinde diğer anti-TNF-α ilaçlardan farklı olarak TNF-β'nın katkısı olduğu da düşünülmektedir. TNF-β homotrimeri özellikle RA'da pro-enflamatuvar sitokin salgılanmasına ve sinoviyal fibroblastların proliferasyonuna aracılık eder ve kondrositlerde enflamatuvar ortamı aktive eder (Calmon-Hamaty ve ark., 2011; Buhrmann ve ark., 2013). Tek başına hastalık seyrini değiştirici etkisi olmasa da, bu sitokinin mevcut anti-TNF-α ilaçlar içinde yalnızca etanersept tarafından gerçekleştirilen nötralizasyonun da özellikle artritlerde enflamasyonu baskılamada faydalı olduğu bildirilmiştir (Neregård ve ark., 2014).

Transmembran TNF-α'nın enflamatuvar hastalıkların patogenezindeki kritik rolü nedeniyle klinik etkililiklerine kısmen yansıyacak şekilde, anti-TNF-α ilaçların bu sitokini eksprese eden hücreler üzerinde farklı etkileri bulunur. Bu mekanizmalardan biri olan kompleman bağımlı sitotoksisite açısından infliksimab, adalimumab ve golimumab etanerseptten daha potent iken, sertolizumab Fc kısmı olmadığı için böyle bir aktiviteye sahip değildir. Bir diğer mekanizma olan antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite açısından da sertolizumab dışındaki tüm anti-TNF-α ilaçlar benzer etkinliktedir, sertolizumab yine Fc kısmına sahip olmadığı için bu etkiden yoksundur (Mitoma ve ark., 2018). Transmembran TNF-α eksprese eden hücrelerdeki bilinen başka bir etki mekanizması olan ters sinyal iletimine de infliksimab, adalimumab ve golimumab etkide bulunur. Bu monoklonal antikorlar bu etkiyle apoptoza yol açarken, golimumabın etkisi benzer bağlanma afinitesine rağmen daha zayıftır (Ueda ve ark., 2013; Mitoma ve ark., 2018).

Diğer daha az araştırılmış potansiyel etki mekanizmalarından düzenleyici T lenfositlerinin çoğalması ve bunun sonucunda enflamasyonun baskılanması yalnızca adalimumab ile gösterilmiştir (Nguyen ve Ehrenstein, 2016). Ayrıca infliksimab ve adalimumab ile gösterilen düzenleyici makrofaj indüksiyonu ve infliksimab ile gösterilen pro-enflamatuvar sitokin indüksiyonu da anti-TNF-α ilaçların diğer etki mekanizmalarındandır (Vos ve ark., 2012; Wojtal ve ark., 2012).

4.2. Anti-TNF-α Kullanılan Romatolojik Hastalıklar

4.2.1. Otoimmün hastalıkların patogenezinde sitokinlerin rolü

Vücudun kendi dokularına bağışıklık yanıtı geliştirmesiyle karakterize olan otoimmün hastalıklarda vücut patojenik enflamatuvar moleküller ve otoantikorlar üreterek kendi proteinlerini hedefler ve bu süreç doku/organ hasarı ile sonuçlanır (Vinay ve Kwon, 2011). Pro-enflamatuvar sitokinler otoimmün enflamasyon ve doku hasarına neden olurken, anti-enflamatuvar sitokinler enflamasyonun sonlanmasına yardımcı olur ve doku onarımını kolaylaştırır. Örneğin RA patogenezinde önemli rol oynayan TNF-α, interferon-γ (IFN-γ), IL-1β, IL-6 ve IL-17 gibi pro-enflamatuvar sitokinler; lökositlerin ekleme çağrılmasına yardımcı olarak kronik enflamasyonun

sürdürülmesini sağlar, sinoviyal fibroblastların proliferasyonunu indükleyerek pannus oluşumuna yol açar ve artrit seyrinde anjiyogenez ve kıkırdak/kemik yıkımı süreçlerine katkıda bulunur (Kim ve Moudgil, 2017).

Otoimmün hastalıklarda birçok yeni terapötik hedef belirlenmiş olsa da, aralarında en çok incelenenlerden biri TNF ve TNF süper-ailesi üyeleridir. Bunların içinde de TNF-α'nın otoimmün artritlerdeki rolü yaygın bir biçimde araştırma konusu olmuştur (Vinay ve Kwon, 2011; Kim ve Moudgil, 2017). TNF-α, başta makrofaj, monosit ve CD4+ Th1 hücreler olmak üzere nötrofiller, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından salınır. TNF-α hem makrofajlarca yapılan fagositozu hem de diğer pro-enflamatuvar sitokinler ve prostaglandin E2 sentezini artırır. Endotel hücre yüzeylerinde kemokin ekspresyonunu artırarak nötrofillerin endotelden göçünü kolaylaştırarak nötrofiller için kemoatraktan görevi görür. Fibroblast benzeri sinoviyositlerin proliferasyonunu artırarak pannus oluşumuna yol açmasına ilave olarak kollajenaz ve matriks metalloproteinazların ekspresyonunu artırması kıkırdak hasarına katkıda bulunur. Ayrıca osteoklastları aktive ederek kemik demineralizasyonunu artırır. Ateş ve kaşeksi gibi sistemik etkilere de sahiptir (Kim ve Moudgil, 2017; Beutler ve Cerami, 1989; Feldmann ve Maini, 2001).

Enflamatuvar artritler, romatolojik hastalıklardaki başlıca kategorilerden birini oluşturur ve bunların da en yaygınları arasında RA, ankilozan spondilit (AS) ve psöriyatik artrit (PsA) gelir (Thompson ve ark., 2016). Anti-TNF-α ilaçlar bu hastalıkların yanı sıra ayrıca jüvenil idiyopatik artrit (JİA) tedavisinde de ruhsatlıdır (Willrich ve ark., 2015).

4.2.2. Romatoid artrit

4.2.2.1. Genel epidemiyolojik ve klinik özellikleri

En sık görülen kronik enflamatuvar artrit olan RA, persistan sinovit, sistemik enflamasyon ve otoantikor oluşumu ile karakterizedir (Thompson ve ark., 2016; Scott ve ark., 2010). Erişkinlerin %0,2-1,1'ini etkileyen RA'nın insidansı da 100 000 kişide 10 ila 50 arasında değişmektedir (Alamanos ve ark., 2006). Prevalans ve insidansın yaşla birlikte arttığı hastalıkta özellikle 60 yaş üzerinde prevalans %2'lere kadar çıkmaktadır (Rasch ve ark., 2003). RA, kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmekle birlikte, kadın/erkek insidans oranı 50 yaş altında 4-5 kat, 60-70 yaş üzerinde ise 2 kattır (Kvien ve ark., 2006). RA'da herhangi bir tanı kriteri olmamakla birlikte hastalığa ilişkin sınıflama kriterleri tanıyı desteklemede kullanılır (Smolen ve ark., 2016). Özellikle başka bir hastalık ile açıklanamayan ve en az bir eklemde görülen kesin klinik sinovit durumunda; küçük veya büyük eklem tutulumu sayısının fazlalığı, romatoid faktör (RF) ve anti-sitrülinlenmiş protein antikoru (ACPA) pozitifliği, C-reaktif protein (CRP) düzeyi veya eritrosit sedimantasyon hızı gibi akut faz reaktanları ve belirtilerin ≥6 hafta sürmesi gibi kriterler hastalığın sınıflamasında kullanılır ve kesin RA tanısında yardımcı olur (Aletaha ve ark., 2010).

4.2.2.2. Terapötik hedef odaklı patofizyolojisi

Hastalığın patofizyolojisi temel olarak birkaç enflamatuvar kaskadın ortak bir yolak ile sonlanarak persistan sinoviyal enflamasyon ve ilişkili eklem kıkırdağı ve kemik hasarına neden olmasını kapsar (Scott ve ark., 2010). Başta insan lökosit antijeni-DRB1 (HLA-DRB1) olmak üzere bağışıklık mekanizmalarına işaret eden birçok genetik lokusu (Th1 ve Th17 hücreleri, düzenleyici T hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, B hücreleri vb.) kapsayacak şekilde genetik yatkınlığa sahip kişilerde, çevresel faktörler ve epigenetik ve post-translasyonel modifikasyonların etkisiyle immünotolerans kaybolur ve hastaların %50-80'inde pozitif olan RF ve ACPA otoantikorlarıyla birlikte önce asemptomatik daha sonra semptomatik artrite giden süreç başlar. RA'da eklem şişliği, bağışıklık aktivasyonu sonucu oluşan ve sinoviyal kompartmanda lökosit infiltrasyonu ile karakterize sinoviyal membran enflamasyonunu gösterir. Sinoviyal kompartmandaki bu enflamatuvar ortam

karmaşık bir sitokin ve kemokin ağıyla düzenlenir. Bu sürecin en kritik bileşenleri TNF, IL-6 ve granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör iken, IL-1 ve diğer lenfokinler daha az rol oynar (Smolen ve ark., 2016). Bu enflamatuvar ortamdaki en önemli mekanizmalardan biri TNF-α aşırı üretimi ve ekspresyonuna neden olan yolaktır. Bu yolak, RA'da en çok etkilenen bölgesel hücre topluluğu olan sinovyum ve kıkırdak hücrelerinde sinoviyal enflamasyon ve eklem destrüksiyonunun sürükleyici faktörüdür (Scott ve ark., 2010).

4.2.2.3. Güncel tedavi yaklaşımı

RA'da aktif hastalığın kontrol altına alınmaması eklem hasarı, fonksiyonel kısıtlılık, yaşam kalitesinde azalma ile kardiyovasküler sorunlar ve enfeksiyonlar dahil diğer komorbid durumlar ile sonuçlanır. Bu klinik olayların merkezinde de enflamasyon olduğu için tedavide genel yaklaşım açısından bu sürecin geri çevrilmesi amaçlanır (Scott ve ark., 2010; Smolen ve ark., 2016). RA'da tam bir tedavi hedefi tanımlanmamış olmakla birlikte, hastaya en iyi bakımın verilmesinin amaçlanması ve tedavi kararlarının yapısal hasarın progresyonu, komorbiditeler ve güvenlilik sorunları gibi hastalık aktivitesi ve hastaya ait diğer faktörler göz önünde bulundurularak verilmesi RA tedavisindeki genel prensipleri oluşturur (Smolen ve ark., 2017). Bu çerçevede tedavinin amacı en düşük artrit hastalık düzeyine ulaşmak, eklem hasarını asgariye indirmek ve fiziksel işlevselliği artırmak olarak sıralanabilir. Bu amaçlara yönelik farmakolojik müdahaleler ise genel olarak üç grup altında toplanır: Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİ), kortikosteroidler ve hastalık seyrini değiştirici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar). NSAİ'ler daha çok enflamasyon ve ağrı kontrolü sağlarken, diğer iki grup enflamasyondan sorumlu hücresel bağışıklık yanıtlarının bloke edilmesi amacıyla kullanılır (Willrich ve ark., 2015; Thompson ve ark., 2016). Özellikle DMARD'ların hastalığın erken dönemde verilmesinin klinik ve radyolojik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (Nell, 2004). Kortikosteroidler ise geleneksel sentetik DMARD tedavisine başlanırken veya bunların arasında geçiş yapılırken kısa süreli olarak kullanılır (Smolen ve ark., 2017).

Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (EULAR) 2016 kılavuzu tarafından RA tanısı konduktan hemen sonra başlatılması önerilen grup olan DMARD'lar sentetik ve biyolojik olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Bunlar da sırasıyla geleneksel sentetik ve hedefli sentetik ile biyolojik orijinatör ve biyobenzer olmak üzere ikişer alt grupta ele alınır (Smolen ve ark., 2017). Metotreksat, hidroksiklorokin, leflunomid ve sülfasalazin gibi ilaçların yer aldığı ve ilk basamak tedavide kullanılan geleneksel sentetik DMARD'lar enflamatuvar artrit belirti ve bulgularını iyileştirse de sınırlı etkililiğe sahiptir (Thompson ve ark., 2016). İlk basamak tedavi stratejisi ile kalıcı remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşılamazsa, kötü prognostik faktörler yoksa diğer bir geleneksel sentetik DMARD kullanılmalıdır. İlk basamak tedavi stratejisine yanıt alınamadığında kötü prognostik faktörler varsa tedaviye biyolojik (**anti-TNF-α ilaçlar** [**adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab, sertolizumab pegol**], abatasept, rituksimab, tosilizumab, klazakizumab, sarilumab ve sirukumab) veya hedefli sentetik (Janus kinaz inhibitörleri [tofasitinib ve barisitinib]) DMARD eklenmelidir. Eğer bu tedavilere de yanıt alınamazsa etki mekanizması farklı olan başka bir biyolojik veya hedefli sentetik DMARD tedavisine geçilmelidir (Smolen ve ark., 2017).

4.2.3. Ankilozan spondilit

4.2.3.1. Genel epidemiyolojik ve klinik özellikleri

Spondiloartropatiler olarak adlandırılan bir romatolojik hastalık grubunun önemli bir alt tipi olan AS, aksiyal iskeleti etkileyerek tipik enflamatuvar sırt ağrısına ve bunun sonucunda da yapısal ve işlevsel kısıtlılığa ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar. AS prevalansının %0,1-1,4 ve insidansının da 100 000 kişide 0,5 ila 14 olduğu bildirilmiştir. Hastalık daha çok erken yaşlarda ortaya çıkar; hastaların yaklaşık %80'inde ilk belirtiler 30 yaşından önce, %5'inden azında 45 yaş sonrasında gelişir (Braun ve Sieper, 2007). AS tipik olarak erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha fazla görülür (Braun ve Sieper, 2007; Lee ve ark., 2007).

Radyolojik olarak da gösterilen çift veya tek taraflı sakroileitin ve aksiyal iskeletin farklı bölgelerindeki enflamasyonun neden olduğu, 3 aydan fazla süren ve egzersizle iyileşen ancak istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve lomber omurganın ve

göğüs ekspansiyonunun kısıtlılığı AS'deki tipik klinik özellikleri oluşturur. Buna periferik artrit, entezit ve ön üveit gibi enflamatuvar süreçler de eklenebilir. Osteoproliferasyon nedeniyle sindezmofitler ve ankiloz gibi karakteristik yapısal değişiklikler meydana gelir. Periferik artrit genellikle monoartiküler veya oligoartikülerdir ve çoğunlukla alt ekstremitede gözlenir (Braun ve Sieper, 2007).

4.2.3.2. Terapötik hedef odaklı patofizyolojisi

Hastalığın patogenezi açısından en önemli genetik risk faktörü bir majör histokompatibilite kompleksi sınıf I alleli olan HLA-B27'dir (Ranganathan ve ark., 2017). HLA-B27 molekülünün ağır zincirleri, beta-2 mikroglobülin hafif zinciri içermeyen homodimerler oluşturabilmektedir. HLA-B27 yanlış katlanması olarak da adlandırılan bu durumda, homodimerler pro-enflamatuvar bir yanıta aracılık eder veya bu yanıtın hedefi olabilirler (Thompson ve ark., 2016). HLA-B27 dışında sitokin üretimi ile ilgili başta IL-17-IL-23 ekseni, NF-κB yolağı ve Th2 hücre yolağındaki genler olmak üzere son yıllarda 100'den fazla genetik lokus AS ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yine de bunların tamamı AS'deki genetik geçişin %30'undan azını açıklamaktadır (Smith, 2015; Ranganathan ve ark., 2017). Diğer yandan, TNF-α'nın da AS'li hastaların sakroiliyak eklem ve sinovyumunda artmış ekspresyonu gösterilmiştir (Braun ve ark., 1995). Aşırı TNF-α ekspresyonunun ayrıca spinal artrit ve yeni kemik oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (Thompson ve ark., 2016; Jacques ve ark., 2014). Son yıllardaki çalışmalar AS patogenezinde IL-17 üretimi ve düzenlenmesinin de önemli rol oynadığına işaret etmektedir (Ranganathan ve ark., 2017).

4.2.3.3. Güncel tedavi yaklaşımı

AS hastalığında tedavinin ana hedefi belirtilerin ve enflamasyonun kontrolü, ilerleyici yapısal hasarın önlenmesi, işlevsellik ve sosyal hayata katılımın korunması yoluyla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini azami hale getirmektir; bu da hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedavi modalitelerinin bir araya

getirilmesi ile mümkündür. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirmesi Derneği (ASAS) ve EULAR'ın ortak geliştirdiği 2016 kılavuzuna ait bu genel prensipler çerçevesinde hastaların tedavisi, hastalığın aksiyal, periferik ve ekstra-artiküler belirti ve bulgularına ve hastanın komorbidite gibi özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Ağrı ve tutukluğu olan hastalar ilk sıra tedavi olarak maksimum doza kadar NSAİ almalı ve iyi yanıt alınıyorsa hastalar semptomatik olduğu sürece bu tedavi devam ettirilmelidir. Bu tedaviler yetersizse, kontrendikeyse veya tolere edilemiyorsa parasetamol veya opiyoid (-benzeri) ilaçlar tercih edilebilir. Muskuloskeletal enflamasyonun olduğu bölgeye kortikosteroid enjeksiyonu düşünülebilir; bunun dışında özellikle aksiyal tutulumu olan hastalarda uzun dönem sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmamalıdır. Yalnızca aksiyal tutulumu olan hastalar geleneksel sentetik DMARD ile tedavi edilmemelidir; periferik artriti olan olgularda sülfasalazin kullanılabilir (van der Heijde ve ark., 2017).

Eğer hastalar toplam 4 hafta boyunca kullanılan en az iki NSAİ'ye rağmen ya da periferik tutulumu olduğu halde lokal kortikosteroid ve sistemik sülfasalazin tedavisine rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahipse, tercihen **anti-TNF-α (adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab, sertolizumab pegol)** olmak üzere biyolojik DMARD tedavisi başlatılmalıdır. Anti-TNF-α tedavisine yanıt alınamazsa, başka bir anti-TNF-α veya IL-17 inhibitörü (sekukinumab) tedavisine geçilmelidir. Hastada remisyon sağlanırsa, biyolojik DMARD'da tedrici azaltma düşünülebilir (van der Heijde ve ark., 2017).

4.2.4. Psöriyatik artrit

4.2.4.1. Genel epidemiyolojik ve klinik özellikleri

Klinik açıdan spondiloartropatiler grubuna dahil olan PsA, psöriazis hastalarının %7-30'u arasında değişen oranlarında görülen ve periferik eklemler, entezler, omurga ve gözleri etkileyen bir kronik sistemik enflamatuvar artrittir (Prey ve ark., 2010; Mease ve ark., 2013; Huynh ve Kavanaugh, 2015; Sakkas ve Bogdanos, 2017). Prevalansı 100 000 kişide 20 ila 420, insidansı ise 100 000 kişide 3 ila 23 olan PsA, genellikle 40-50'li yaşlarda görülür; cinsiyet açısından ise belirgin bir baskınlık

yoktur (Dhir ve Aggarwal, 2013). Hastalıkta birden çok bölge ve eklem tutulumu görülebilir. Genellikle distal interfalengeal eklemlerde asimetrik tutulum gözlenmekle birlikte poliartiküler veya oligoartiküler paternler de izlenebilir. Hastalarda daktilit veya entezit gelişebilir. Radyolojik açıdan eklem aralığı mesafesinin korunduğu PsA'da eklem komşuluğunda yeni kemik oluşumu gözlenir (Thompson ve ark., 2016; Huynh ve Kavanaugh, 2015).

4.2.4.2. Terapötik hedef odaklı patofizyolojisi

PsA'nın patofizyolojisinde de birçok otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıkta olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşiminin kendiliğinden devam eden ve kalıcı bir bağışıklık yanıtı oluşturması yer alır (Veale, 2013). Bu açıdan PsA'yı birlikte sık görüldüğü psöriazisten ayıran genetik farklılıkların HLA-B27 ve IL-13 gen lokuslarında olduğu bildirilmiştir (Bluett ve Barton, 2012). Daha önceden yapılan çalışmalarda özellikle PsA'lı hastaların sinovyumlarında TNF-α düzeylerinin yüksek olması ile birlikte patogenezde TNF-α'nın rol oynadığına işaret edilse de, buna son yıllarda IL-23 ve IL-17'nin de katıldığı ve hatta IL-23 ve I7'nin daha merkezi bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Kane ve FitzGerald, 2004; Van Kuijk ve ark., 2006; Barnas ve Ritchlin, 2015; Sakkas ve Bogdanos, 2017). PsA'da hem doğuştan hem de edinsel immünite rol oynamaktadır. Hastalık mikrobiyom ve mekanik stres sinyallerine yanıt veren otoenflamatuvar sitokin ağları ile tetikleniyor gibi görünmektedir. Th17 hücreleri mikroorganizmalara karşı edinsel bağışıklık yanıtı oluşmasına yol açarak IL-17A, IL17-F, IL-21 ve IL-22 üretir. TNF-α, IFN-γ, IFN-α, IL-6 ve IL1-β; IL-12 ve IL-23 salgılanmasını sağlar, bu sitokinler de sırasıyla Th1 ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasına neden olur. Farklılaşan Th17 hücresi de IL-17 üretir (Thompson ve ark., 2016; Barnas ve Ritchlin, 2015; Sakkas ve Bogdanos, 2017). PsA hastalarının sinovyumunda yüksek düzeylerde bulunan IL-17 ve IL-23'ün PsA'daki osteoklast farklılaşması, kemik erozyonu ve kaybı, entezlerde yeni kemik oluşumu ve sinoviyal fibroblastlarda proliferasyon ve matriks destrüksiyonu sürecinde yer aldığı düşünülmektedir (Maeda ve ark., 2012; van Baarsen ve ark., 2012; Melis ve ark., 2010; Sakkas ve Bogdanos, 2017).

4.2.4.3. Güncel tedavi yaklaşımı

PsA'nın birçok organ sistemini etkileyen heterojen yapısı tedaviyi zorlu kılsa da, ideal yaklaşım enflamatuvar artrit ve PsA ile ilişkili komorbid durumların uygun tedavisini içerir. PsA'da geleneksel tedavilerden NSAİ minör eklem tutulumunda semptomatik olarak kullanılabilir ancak sistemik kortikosteroidler tedavide genellikle pek tercih edilmemektedir. Periferik artrit, aksiyal PsA, entezit ve daktilit gibi farklı tutulumlarda sentetik ve biyolojik DMARD'lar başta olmak üzere çeşitli farmakolojik yaklaşımlar kullanılmakla birlikte özellikle aksiyal tutulumda fizyoterapinin de güçlü bir yeri vardır (Raychaudhuri ve ark., 2017).

PsA'lı hastalarda birincil tedavi hedefi belirtilerin kontrol altına alınması, yapısal hasarın önlenmesi ve işlevsellik ve sosyal yaşama katılımın normale dönmesi yoluyla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin azami hale getirilmesidir. Bunun için de enflamasyonun ortadan kaldırılması çok önemlidir. EULAR bu prensip çerçevesinde tedavinin düzenli izlem yapılması koşuluyla hastalık remisyonu sağlanacak ya da hastalık aktivitesini asgariye indirecek şekilde yerine getirilmesini önermektedir. Bu doğrultuda, PsA'lı hastalarda muskuloskeletal belirti ve bulguları gidermek üzere NSAİ'ler kullanılabilir. Periferik artriti olan hastalarda özellikle klinik belirti ve bulgular ve/veya eklem dışı hastalık klinik tablosu varsa erken dönemde geleneksel sentetik DMARD (metotreksat, sülfasalazin, leflunomid) kullanılmalıdır. Mevcut tedaviye yardımcı olarak lokal kortikosteroid enjeksiyon kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır ancak sistemik kullanım yalnızca en düşük etkili dozda dikkatli olarak uygulanabilir (Gossec ve ark., 2016).

Periferik artriti olan ve en az bir geleneksel sentetik DMARD'a yeterli yanıt sağlanamayan hastalarda tedaviye genellikle bir **anti-TNF-α (adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab, sertolizumab pegol)** olmak üzere biyolojik DMARD ile devam edilmelidir. Bu hastalarda anti-TNF-α uygun değilse IL12/23 (ustekinumab) veya IL17 yolaklarını (sekukinumab) hedefleyen biyolojik DMARD'ların kullanımı; biyolojik DMARD'ların uygun olmadığı durumlarda da fosfodiesteraz-4 inhibitörü (apremilast) gibi hedefli sentetik bir DMARD değerlendirilebilir. Aktif entezit ve/veya daktiliti olup NSAİ veya lokal kortikosteroid enjeksiyonlarına yetersiz yanıt veren hastalarda genellikle bir anti-

TNF-α olmak üzere biyolojik DMARD kullanımı düşünülmelidir. Aksiyal tutulumun baskın olduğu ve NSAİ'lere yetersiz yanıt veren hastalarda genellikle bir anti-TNF-α olmak üzere biyolojik DMARD kullanımı düşünülmelidir. Biyolojik bir DMARD'a yeterli yanıtın oluşmadığı hastalarda başka bir biyolojik DMARD'a geçilmesi düşünülmelidir (Gossec ve ark., 2016).

4.2.5. Jüvenil idiyopatik artrit

4.2.5.1. Genel epidemiyolojik ve klinik özellikleri

Daha önceden jüvenil romatoid artrit ya da jüvenil kronik artrit olarak bilinen JİA, 16 yaştan önce başlayan ve nedeni bilinmeyen şekilde 6 haftadan fazla süren artrit ile karakterize heterojen hastalıklar grubunu kapsamaktadır (Prakken ve ark., 2011). Sistemik artrit, oligoartrit (persistan veya yaygın), poliartrit (RF negatif veya pozitif), PsA, entezit ilişkili artrit ve farklılaşmamış artrit olmak üzere 6 grupta sınıflandırılan JİA'nın en sık görülen alt tipi oligoartrittir (Eisenstein ve Berkun, 2014; Ravelli ve Martini, 2007). Çocukluk çağındaki en sık kronik romatolojik hastalık olan JİA kız çocuklarında erkek çocuklarına göre daha fazla görülmektedir. Hastalığın insidans ve prevalansı sırasıyla 100 000 kişide 7,8 ve 20,5 olarak bildirilmiştir (Prakken ve ark., 2011; Thierry ve ark., 2014).

JİA'da klinik özellikler alt tipe göre değişmektedir: Sistemik artritte tipik gün içinde yükselen ve düşen ateş ile birlikte görülen artrite eritematöz döküntü, yaygın lenf nodu büyümesi, hepatomegali ve/veya splenomegali ve serozit eşlik eder. Oligoartritte ilk 6 ay boyunca en fazla dört eklem etkilenir, sonrasında tutulan eklem sayısı artarsa yaygın oligoartrit adını alır. Poliartritte beş ve daha fazla eklem etkilenir. PsA'da eşlik eden psöriazis veya daktilit, yüksük tırnak veya onikoliz bulunur. Entezit ilişkili artritte ise entezite sakroiliyak hassasiyet ve/veya enflamatuvar lumbosakral ağrı, akut ön üveit gibi durumlar eşlik edebilir. Bu alt gruplardan en iyi prognoza sahip olan oligoartiküler hastalıktır; hastaların yarısından fazlasında hafif kısıtlılık vardır ya da hiç yoktur. Buna karşın poliartiküler veya sistemik tutulumu olan hastaların 1/3'ünden fazlasından orta düzey veya şiddetli

kısıtlılık görülür. Özellikle RF pozitif olan çocukların neredeyse tamamı erişkin döneme aktif hastalık ile geçer (Armon, 2014).

4.2.5.2. Terapötik hedef odaklı patofizyolojisi

JİA'da patogenez, sistemik artrit ve diğer JİA alt tipleri arasında farklılık göstermektedir (Prakken ve ark., 2011; Steigerwald ve Ilowite, 2015; Ombrello ve ark., 2017). Bu iki grubun genetik mimari yapı açısından tamamen birbirinden ayrı olmasının yanı sıra, sistemik JİA doğuştan bağışıklık sisteminin düzenlenmesinin bozulmasından kaynaklanırken, diğer JİA alt tiplerinde altta yatan mekanizma adaptif bağışıklık sistemidir (Ombrello ve ark., 2017; Correll ve Binstadt, 2014). Sistemik JİA'nın patogenezinde asıl rol oynayan sitokinler makrofaj kaynaklı IL-1 ve IL-6, kısmen de IL-18'dir (Correll ve Binstadt, 2014). Kronik artritli çocuk hastaların serum ve sinovyumlarında artmış olduğu bildirilen TNF-α ise (anti-TNF-α ilaçlara düşük yanıt oranları ile de gösterildiği üzere) sistemik JİA'nın patogenezinde daha geri planda gözükmektedir (Kutukculer ve ark., 1998; Russo ve Katsicas, 2009). Diğer JİA alt tiplerinin patogenezinde ise HLA genleri ve TNF-α gibi HLA dışı sitokinlere ait genler rol oynar. Bu genetik duyarlılığa sahip kişilerde örneğin enfeksiyon gibi çevresel tetikleyiciler; lokal doku hasarına, otoantijen ekspresyonuna ve enflamasyona yol açar. Bunun sonucunda da nötrofil aktivasyonu, TNF, IL-6 ve IFN gibi sitokinlerin salınması ve otoantijene özgü Th17 ve Th1 gibi yardımcı T hücrelerin lokal enflamasyona katkı yapması gibi bir dizi doğuştan ve adaptif bağışıklık yanıtı etkin hale gelir (Prakken ve ark., 2011).

4.2.5.3. Güncel tedavi yaklaşımı

JİA'da tedavi farmakoloji dışı ve farmakolojik tedavilerden oluşmaktadır. Fizyoterapi ve spor faaliyetlerine katılım gibi uygulamalar tedavinin önemli bir amacı olan normal psikososyal ve sosyal gelişimi destekler ve eklem fonksiyonlarının ve hareketliliğin mümkün olduğunca normal bir şekilde sürmesine yardımcı olan farmakoloji dışı tedavileri oluşturur (Giancane ve ark., 2016). Amacın

enflamasyonu erken dönemde agresif bir biçimde baskılamak ve komplikasyonları önlemek olduğu farmakolojik tedaviler arasında ise diğer enflamatuvar artritlerdekine benzer şekilde NSAİ'ler, lokal veya sistemik kortikosteroidler ve geleneksel ile biyolojik DMARD'lar yer almaktadır (Armon, 2014; Giancane ve ark., 2016).

Amerikan Romatoloji Birliği'nin (ACR) önemli ölçüde geçerliliğini koruyan 2011 JİA Tedavi Kılavuzu'nda tüm hastalık alt tiplerinin tedavisinde kademeli bir artırma yaklaşımı önerilir. Bu alt tipleri yansıtan eklem sayısına göre değişmekle birlikte bu kademeler arasındaki tedavi geçişi de hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt durumuna göre belirlenir (Beukelman ve ark., 2011).

Oligoartritte hastalık aktivite düzeyi düşükse tercihen NSAİ ve/veya kortikosteroid ile başlanır. Hastalık aktivite düzeyi orta veya yüksekse bu tedavilere ilaveten doğrudan metotreksat ile (entezit ilişkili artrit varsa sülfasalazin de olabilir) tedaviye başlanabilir. Yüksek hastalık aktivite düzeyinde 6 aylık, düşük-orta hastalık aktivite düzeyinde ise 3 aylık metotreksat tedavisine yanıt alınamadığında anti-TNF-α tedavisine geçilir. Her bir basamakta gerektiğinde NSAİ ve kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir (Beukelman ve ark., 2011).

Poliartiküler hastalıkta hastalık aktivite düzeyi düşükse 1 aylık, orta ise 1-2 aylık NSAİ tedavisinden sonra yanıt alınamazsa ya da hastalık aktivite düzeyi yüksekse doğrudan metotreksat (veya daha az tercih edilmekle birlikte leflunomid) ile tedaviye başlanır. Orta ve yüksek hastalık aktivite düzeyinde 3 aylık, düşük hastalık aktivite düzeyinde ise 6 aylık metotreksat tedavisine yanıt alınamadığında anti-TNF-α tedavisine geçilir. Dört aylık anti-TNF-α kullanımından sonra hastalık aktivite düzeyi orta veya düşükse başka bir anti-TNF-α ilaca veya abatasepte geçilir. Sırayla anti-TNF-α ve abatasept tedavilerine yanıt alınamayan hastalarda, özellikle RF pozitifliği varsa rituksimab kullanımı uygun olabilir (Beukelman ve ark., 2011).

Aktif sakroiliyak artriti olan hastalarda hastalık aktivite düzeyi yüksekse uygun bir süre NSAİ kullanımından sonra anti-TNF-α tedavisine doğrudan başlanabilir. Alternatif olarak hastalık aktivite düzeyi orta veya yüksekse anti-TNF-α

kullanımından önce 3-6 aylık metotreksat veya sülfasalazin kullanımı önerilebilir (Beukelman ve ark., 2011).

Sistemik JİA'nın patogenetik açıdan diğer JİA alt tiplerinden farklılaştığına ilişkin artan kanıtlar ve bu doğrultuda farklı tedavi yaklaşımları ile ilgili verilerin çoğalması 2011'de yayımlanan ACR kılavuzunun sistemik JİA odağında güncellenmesine yol açmıştır. Bu kılavuzda da hastalık aktivite düzeyine göre ardışık ve/veya eklemeli kademeli bir yaklaşım benimsenmekle birlikte biyolojik tedavilerin birbirleriyle kombine edilmeleri önerilmemektedir. Sistemik JİA'lı hastalarda aktif sistemik özellikler (ateş, döküntü, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali veya serozit) bulunup bulunmamasına göre iki ayrı algoritma önerilmiştir (Ringold ve ark., 2013).

Aktif sistemik özellikleri olmayan hastalarda, hastalık aktivite düzeyi aktif eklem sayısına (aktif sinovit) göre belirlenmiştir. Başlangıçta aktif eklem sayısı 4 ve altındaysa NSAİ veya intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu; ardından sırasıyla bir aylık veya tek enjeksiyonluk tedaviden sonra aktif sinovit 4 ve daha az eklemi içeriyorsa metotreksat veya leflunomid, >4 eklemi içeriyorsa bir IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra tedavisine geçilmelidir. 3 aylık metotreksat veya leflunomid tedavisi sonrasında herhangi bir eklemde aktif sinovit varsa anakinra, abatasept (T hücre ko-stimülasyon modülatörü), **anti-TNF-α** veya tosilizumab (IL-6 reseptör antagonisti) tedavisine geçilmelidir. 1 aylık anakinra tedavisine rağmen herhangi bir eklemde aktif sinoviti olan hastalarda ise metotreksat/leflunomid, abatasept, **anti-TNF-α** veya tosilizumab tedavisine geçilmelidir. Başlangıçta aktif eklem sayısı >4 olan hastalarda ise doğrudan metotreksat veya leflunomid ile başlanıp 3 ay sonrasında hala aktif sinoviti olan hastalarda abatasept, anakinra, **anti-TNF-α** veya tosilizumab tedavilerinden birine geçilebilir. Bir geleneksel sentetik DMARD ile anakinra, tosilizumab, **anti-TNF-α** veya abatasept kombinasyonu sonrasında aktif eklem sayısı >4 ise kanakinumab (IL-1β monoklonal antikoru) önerilir (Ringold ve ark., 2013).

Aktif sistemik özelliklere sahip hastalarda ise hastalık aktivite düzeyini belirlemede aktif eklem sayısının dışında sayısal bir hekim değerlendirmesi (MD global; 0-10'luk ölçekte 0= Aktif hastalık yok, 10= En şiddetli hastalık) de kullanılır. MD global ≥5 ise aktif eklem sayısından bağımsız olarak tedaviye anakinra veya sistemik kortikosteroid ile başlanır. MD global <5 olması durumunda, aktif eklem sayısından bağımsız NSAİ'ler, aktif eklem sayısı 1-4 arasıysa NSAİ ve/veya anakinra, aktif eklem sayısı >4 ise anakinra veya sistemik kortikosteroid ile tedaviye başlanır. 1 aylık NSAİ tedavisinden sonra MD global ≥5 ise aktif sinovitten bağımsız olarak kanakinumab veya tosilizumab başlanır; MD global <5 ancak aktif sinovit varsa anakinra ya da sistemik kortikosteroid tedavisine geçilir. Bu iki tedaviden birini NSAİ sonrasında veya doğrudan başlangıçta almış olmalarından bağımsız olarak; 1 aylık anakinra tedavisine rağmen aktif eklem sayısı <4 olanlarda kanakinumab, tosilizumab veya metotreksat/leflunomid tedavisine geçilir; eklem sayısı >4 ise ve IL-1 inhibitörü veya tosilizumab tedavisine yanıt alınmamışsa **anti-TNF-α** da bu seçeneklere ilave edilir. Ardışık IL-1 inhibitörü ve tosilizumab tedavisine rağmen aktif sinoviti olan hastalarda da anti-TNF-α kullanımı önerilir. NSAİ sonrasında veya başlangıçta 2 hafta boyunca sistemik kortikosteroid tedavi uygulananlarda ise MD global ≥5 (aktif sinovitten bağımsız) veya MD global <5 (aktif sinovit yokluğunda) ise anakinra, kanakinumab veya tosilizumab tedavisine geçilir; eğer MD global <5 iken aktif sinovit varsa bu durumda metotreksat/leflunomid de bu tedavi seçeneklerine ilave edilir. Ardışık IL-1 inhibitörü ve tosilizumab tedavisine rağmen MD global ≥5 (aktif sinovit yokluğunda) olan hastalarda ise kalsinörin inhibitörü kullanımı önerilir. Aktif sistemik özelliklere sahip hastalara yönelik bu ardışık tedavi yaklaşımı sürecinde gerektiğinde intraartiküler veya sistemik kortikosteroid tedavi rejimleri eklenebilir (Ringold ve ark., 2013).

4.2.6. Romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçların advers etkileri

4.2.6.1. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar

NSAİ'lerin romatolojik hastalıklarda kullanılma amacı olan analjezik ve antienflamatuvar etkinlikleri prostanoid biyosentezinin inhibisyonu aracılığıyla gerçekleşir. NSAİ'ler, araşidonik asitten biyoaktif prostanoidlerin sentezlenmesindeki ilk basamağı katalizleyen siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek birçok fizyolojik ve patolojik süreci etkiler. COX enziminin birçok hücrede bulunan izoformu COX-1 ve başta enflamasyonlu dokularda ekspresyonu artan izoformu COX-2 üzerindeki seçicilikleri etki ve advers etki kalıplarını belirler (Brune ve Patrignani, 2015).

Bu ilaçların en sık görülen ve en bilinen güvenlilik sorunlarından birini çoğunlukla COX-1 inhibisyonu yapan NSAİ'ler ile ortaya çıkabilen gastrointestinal advers etkiler oluşturur. Ülser perforasyonu, kanama, obstrüksiyon vb. bu advers etkiler için risk faktörleri arasında ≥65 yaşında olma, peptik ülser veya üst gastrointestinal kanama öyküsü, ciddi eş zamanlı komorbidite, eş zamanlı kortikosteroid, selektif serotonin geri alım inhibitörü, antitrombositer veya antikoagülan ilaç kullanımı, NSAİ'lerin yüksek dozda kullanımı, sigara ve alkol kullanımı yer alır (Brune ve Patrignani, 2015).

Bir diğer önemli advers etki grubu olan kardiyovasküler olaylar (hipertansiyon, miyokart enfarktüsü, inme, kalp yetersizliği vb.) ise daha çok COX-2 enzimine görece seçici olan ilaçlarla birlikte görülür. Bu kardiyovasküler olaylara ait öykü önemli bir risk faktörüyken yine yüksek dozda NSAİ kullanımı da riski artıran etkenler arasında bulunur (Brune ve Patrignani, 2015). Özellikle yaşlılarda kronik NSAİ kullanımı sonucunda bu iki ana sistemi etkileyen yan etkilerle birlikte böbrek fonksiyonlarında azalma da bildirilmiştir (Marcum ve Hanlon, 2010). Ayrıca romatolojik hastalığı bulunan kişiler gastrointestinal ve kardiyovasküler açıdan da yüksek riske sahipse bu kişilerde mümkünse NSAİ kullanımından kaçınılmasını öneren çokuluslu, multidisipliner uzlaşı raporları bulunmaktadır (Burmester ve ark., 2011).

4.2.6.2. Kortikosteroidler

Vücutta birçok fizyolojik süreci düzenleyen primer stres hormonu olan kortikosteroidlerin sentetik türevleri enflamatuvar bozukluklar ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere birçok durumun tedavisinde de kullanılır (Ramamoorthy ve Cidlowski, 2016). Normal fizyolojik koşullarda pro-enflamatuvar bir rol oynayabilen kortikosteroidler, patolojik koşullarda ise antienflamatuvar olarak hareket eder. Bu antienflamatuvar etki, glukokortikoid reseptörünün sinyal transdüksiyonu aracılığıyla pro-enflamatuvar genlerin baskılanması yoluyla transkripsiyonel düzeyde veya pro-enflamatuvar yolakları inhibe eden proteinlerin ekspresyonunu artırmak gibi diğer antienflamatuvar proteinlerle etkileşerek posttranskripsiyonel düzeyde gerçekleşir (Cruz-Topete ve Cidlowski, 2016).

Ancak birçok enflamatuvar ve otoimmün bozukluğun tedavisindeki etkililiklerine rağmen kronik ve/veya yüksek doz tedaviden kaynaklanan advers etkileri kullanımlarını sınırlar. Bu advers etkiler arasında diyabet, yara iyileşmesinde bozulma, deri atrofisi, kas atrofisi, metabolik bozukluklar, katarakt, peptik ülser, hipertansiyon, osteoporoz ve su/elektrolit dengesizlikleri, enfeksiyon gibi birçok olumsuz durum yer alır (Ramamoorthy ve Cidlowski, 2016; Cruz-Topete ve Cidlowski, 2016; Youssef ve ark., 2016). Bunlardan rölatif enfeksiyon riskinin genel kortikosteroid maruziyetiyle birlikte arttığı ancak özellikle romatolojik hastalıklarda yapılan klinik çalışmalarda düşük doz kullanımıyla herhangi bir risk artışı gözlenmediği bildirilmiştir (Youssef ve ark., 2016; Da Silva, 2011). Ancak gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler düşük doz kortikosteroid kullanımıyla da risk artışı olabildiğini göstermektedir (Hwang ve Saag, 2014).

Romatolojik hastalıklarda enfeksiyon riski halihazırda daha fazla olsa da, bunun dışında kortikosteroid kullanımına bağlı olarak doz-bağımlı bir biçimde TB ve herpes zoster dahil fırsatçı enfeksiyonların riskinin de arttığı gösterilmiştir (Youssef ve ark., 2016). EULAR da bu bakımdan özellikle orta-yüksek doz kortikosteroid tedavisi alacak hastalarda, bu hastaların eş zamanlı başka immünsupresif ilaçlar da kullanılabileceklerini göz önünde bulundurarak, tedavi öncesinde ve sırasında enfeksiyon riskine yönelik tedbirler alınmasını önermektedir (Duru ve ark., 2013).

4.2.6.3. Hastalık seyrini değiştirici romatolojik ilaçlar

DMARD'lar romatolojik hastalık seyrini, bağışıklık sistemini çeşitli yollarla düzenleyerek değiştiren ilaçlardır. Bu adlandırma farmakolojik bir yapıdan ziyade bir klinik tabloya özgü olduğu için genel olarak etki mekanizmaları da farklıdır. Sentetik DMARD grubundaki başlıca ilaçlar metotreksat, leflunomid, sülfasalazin, azatioprin, siklosporin, D-penisilamin ve klorokindir. Bu ilaçlar enzim inhibisyonu, sitotoksik etki, sinyal transdüksiyon inhibisyonu, antijen sunumu modifikasyonu ve nükleer transkripsiyon inhibisyonu gibi çeşitli mekanizmalarla immünomodülasyon sağlarlar (Chandrashekara, 2013). Bu ilaçların romatolojik hastalıklardaki önemli advers etkilerine ilişkin çalışmalarda; geleneksel DMARD'ların genel popülasyona göre TB riskini 3 kat (Brassard ve ark., 2009) ve lenfoma riskini yaklaşık 4 kat artırdığı (Mercer ve ark., 2013), metotreksatın diğer geleneksel DMARD'lara göre genel enfeksiyon riskini 1,3 kat artırdığı (Greenberg ve ark., 2010) ve metotreksat dışı geleneksel DMARD'ların metotreksata kıyasla gastrointestinal perforasyon riskini 1,4-1,6 kat artırdığı (Curtis ve ark., 2012) bildirilmiştir.

Biyolojik DMARD'lar da sentetik DMARD'lar gibi heterojen bir grubu temsil ettiği için hastalık seyrini farklı mekanizmalar aracılığıyla değiştirirler. Ancak bu gruptaki ilaçlar romatolojik hastalıkların tedavisine görece daha yeni girdiği için güvenlilik ile ilgili bilgiler daha kısıtlıdır. Ayrıca onay aldıkları randomize klinik çalışmalar daha kısa sürede, seçilmiş bir hasta popülasyonunda ve daha çok etkililik gözetilerek gerçekleştirildiği için buradan edinilen advers etki verileri sınırlıdır (Ruderman, 2012). Bu grup içinde daha uzun süredir kullanılan anti-TNF-α ilaçlarla ilgili yapılan birçok kayıt çalışması ve meta-analiz, bu ilaçların kullanımı sırasında bakteriyel, fungal ve fırsatçı ya da ciddi enfeksiyon riskinin hem normal popülasyondakine hem de geleneksel sentetik DMARD kullanımındakine göre artmış olduğunu göstermiştir (Greenberg ve ark., 2010; Askling ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2017; Galloway ve ark., 2011). Anti-TNF-α ilaçlar ile ilgili bu genel advers etki profilinin altında; normal bağışıklık yanıtında granülom oluşumu ve bunun sürdürülmesi, makrofaj aktivasyonu ve farklılaşması ve viral bağışıklık yanıtı gibi birçok rolü olan TNF-α'nın inhibe edilmesinin, intraselüler patojenlerden TB'ye, virüslerden diğer fırsatçı patojenlere dek birçok enfeksiyona zemin hazırlaması

yatmaktadır (Roach ve ark., 2002; Carroll ve Forgione, 2010; Ali ve ark., 2013). Başka bir ciddi advers etki olan habis neoplazmalar açısından ise, yalnızca geleneksel DMARD'lar gibi lenfoma riskini genel popülasyona göre artırdığı, ancak bu açıdan geleneksel DMARD'lar ile arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir (Askling ve ark., 2009). Diğer biyolojik DMARD'larla ilgili veriler daha sınırlıdır. Bunların arasında rituksimab kullanımıyla birlikte genel popülasyona kıyasla enfeksiyon riskinde artış olduğu gösterilmiştir (Cobo-Ibáñez ve ark., 2014). Rituksimab, abatasept ve tosilizumabın birbirleriyle ve anti-TNF-α ilaçlarla karşılaştırıldığı kayıt çalışmalarında ise ciddi enfeksiyon açısından genellikle farklılık gözlenmemiştir (Aaltonen ve ark., 2015; Sakai ve ark., 2015; Yun ve ark., 2016).

4.3. Tüberküloz

TB, hemen her zaman öksürük damlacığı yoluyla bulaşan ve *M. tuberculosis* kompleksinin neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Olguların çoğunda (%85) akciğerde olmak üzere nekrotizan granülomatöz enfeksiyon ile karakterize olan hastalık, bunun dışında vücuttaki diğer tüm dokuları da tutabilir. Son iki yüzyılda yaklaşık 1 milyar insanın ölümüne yol açan TB, global olarak yavaş ancak azalan bir insidans eğilimi göstermektedir (Dheda ve ark., 2016). Bununla birlikte, tedavi edilmediği takdirde balgam-yayması pozitif olan örneklerde %70'lik mortalite oranıyla hala en sık 10 ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Tiemersma ve ark., 2011; WHO, 2017).

4.3.1. Genel epidemiyolojik ve klinik özellikleri

En sık enfeksiyöz ölüm nedeni olan TB, mortalite hızı yılda yaklaşık %3 düşüş göstermesine rağmen, yalnızca 2016 yılında 10,4 milyon kişiyi etkilemiştir ve %16'lık olgu fatalite hızıyla bunların yaklaşık 1,7 milyonunda ölüme neden olmuştur. Yeni ortaya çıkan olguların çoğunu erişkinlerin (%90) ve erkeklerin (%65) oluşturduğu hastalığın ortalama insidansı 100 000'de 140 kişidir. Bu rakam yüksek

gelirli ülkelerde 10'un altına inerken, yüksek TB yükü olan ülkelerde ise 150-300'e kadar çıkmaktadır. Yüksek TB yükü olan ülkeler yeni olguların %87'sini oluşturmakta, DSÖ Avrupa Bölgesi'ndeki ülkeler ise %3'lük paya sahiptir (WHO, 2017). Avrupa'da 2015 yılında yaklaşık 323 bin yeni ve relaps TB olgusu (insidans: 35,5 / 100 000 kişi) olduğu tahmin edilmekteyken, bu olguların %85'i yüksek öncelikli ülkelerde meydana gelmiştir (ECDC/WHO Europe, 2016).

Türkiye de DSÖ'nün TB'yi durdurma stratejisi doğrultusunda yüksek insidans, yüksek düzeyde çoklu ilaç dirençli TB, yaygın ilaç dirençli TB vb. nedenlerle tüm Avrupa bölgesinde kontrol sağlamak için belirlediği yüksek öncelikli ülkeler arasında yer almaktadır (WHO, 2007). Yirminci yüzyılın başında ciddi bir TB epidemi deneyimine sahip ülkemizde yüzyılın yarılarına kadar mortalite hızı 100 000'de 200-250 olmuştur (Yildirim ve ark., 2013). Bu dönemlerden itibaren ulusal verem savaşı faaliyetleri çerçevesinde aşılama ve tarama kampanyalarına paralel olarak prevalans 1960'daki %2,8-3'ten 1980'lerin başında %0,36'lara kadar düşmüştür. 1983 yılında yapılan bir çalışmada ise insidansın 100 000 kişide 58 olduğu saptanmıştır (Zaloğlu, 1989). TB insidansı bu dönemlerden sonra da düşmeye devam ederek 2005 yılında 28,5 / 100 000'e, 2012 yılında ise 19,4 / 100 000'e gerilemiştir (Yildirim ve ark., 2013; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015).

Dünya genelinde TB olgularında erkek/kadın oranı 1,3 ila 2,1 arasında değişmekle birlikte, Türkiye'de de 2012 verilerine göre bununla uyumlu olarak tüm olguların %60'ını erkek hastalar oluşturmaktadır (WHO, 2017; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015). Aynı yıl erkek ve kadınlardaki olgu hızları ise sırasıyla 100 000 kişide 23,0 ve 15,8 olarak bildirilmiştir. TB olgularının yaş grubu dağılımı incelendiğinde %95,4'ünü >14 yaşındaki popülasyon oluşturmaktadır. Bu gruplar içinde en yüksek paya sahip olanlar sırasıyla 25-34 (%20,1) ve 15-24 (%17,4) yaş gruplarıdır. Bununla birlikte olgu hızları da yaşla birlikte artan bir seyir göstermektedir: 2012 yılında 25-34 yaş grubunda 23,0 / 100 000 olan olgu hızı, 45-54 yaş grubunda 25,3 / 100 000 ve ≥65 yaş grubunda ise 37,7 / 100 000 olarak bildirilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015).

Hastalığın klinik özellikleri tutulum bölgesi, *M. tuberculosis* basil popülasyonun boyutu, bağışıklık yanıtının gücü, hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıkların olup

olmamasına göre değişkenlik gösterir. Ateş, halsizlik, güçsüzlük ve kilo kaybı gibi sistemik belirti ve bulgular tutulum yerinden bağımsız olarak gözlenebilir. En sık karşılaşılan tipi olan pulmoner TB'de hastalığın erken evrelerinde prodüktif olmayan ve daha sonra doku nekrozunun ilerlemesiyle birlikte genellikle balgamlı prodüktif öksürük görülür. Hastalığa tanı konmasındaki en önemli nokta anamnez doğrultusunda yüksek klinik şüphe ve bunun klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçlarıyla doğrulanmasıdır (Hopewell, 2008).

4.3.2. Etiyopatogenezi

*M. tuberculosis'*e maruz kalmak çoğu zaman semptomatik hastalığa neden olmaz (Dheda ve ark., 2016). Her ne kadar dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri bu patojen ile enfekte ise de, özellikle erişkin hastaların ancak %12 kadarında hastalık gelişir (Vynnycky ve Fine, 1997). Hastalığın oluşması enfekte olmuş kişinin bağışıklık durumuna bağlıdır, örneğin HIV+ kişilerde aktif hastalığa ilerleyiş daha olasıdır. İnhalasyon yoluyla vücuda giren bakteriler makrofajlar tarafından hücre içine alınır. Pulmoner yüzeydeki enfekte makrofajlar hava yollarındaki dar interstisyel aralığa göç ederek aktive olurlar ve kan dolaşımından diğer bağışıklık hücrelerini çağırırlar. Özellikle makrofajların ve T hücrelerinin enfeksiyon bölgesinde toplanması TNF'in kemokinlerin üretimini uyarması ve vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırması ile olur. Makrofajlarca üretilen TNF, T hücreleri için bir eş-uyaran olarak görev görürken, T hücrelerince üretilen TNF makrofajların bakterisidal aktivitesini artırır. Bu her iki hücre grubu tarafından üretilen TNF, kemokinler ve IFN-γ ile birlikte organize bir mononükleer hücre organizasyonu olan granülomların oluşumuna aracılık eder. Granülomun büyüklüğü, bakteriyel replikasyon ve lokal immünite, santral granülomda kazeöz değişiklikler yaratarak oksijeni azaltır ve bakteriyel büyümeyi yavaşlatır. Eğer lokal enflamasyon ilerleyici bir şekilde sürerse, oluşan nekroz, kazeöz granülomda bir erozyon yaratıp hava boşluğu ile temas kurmasına neden olur ve vaskülarize olmayan bir ortamdaki yüksek oksijenlenme tekrar bakteriyel replikasyona ve bunların hava yoluyla başka kişileri enfekte edebilmesine yol açar. Bu aktif enfeksiyon, TNF ve IFN-γ'nın T hücrelerinde apoptoza neden olarak aşırı enflamasyonu sınırlaması nedeniyle daha az

görülen bir durumdur. Enfekte bireylerin %90 kadarında, *M. tuberculosis*'in adaptif bağışıklık yanıtı ile granülomların içinde kontrol altında tutulduğu latent TB enfeksiyonu görülür. Ancak bakterileri baskılanmış durumdan tekrar aktif hale getirebilen dış faktörlerin ya da granülomun parçalanmasına neden olan süreçlerin etkisiyle TB reaktivasyonu gelişebilir (Dheda ve ark., 2016; Fogel, 2015; Ehlers, 2005).

Aktif TB tanısı; tıbbi öykü, fizik muayene ve radyoloji bulgularıyla hastalıktan şüphelenilmesi ve bunun bakteriyolojik ve/veya histolojik incelemelerle doğrulanması ile konur. Latent TB enfeksiyonu ise, TB basiline bağlı geç tip aşırı duyarlılık ile pozitif hale gelen tüberkülin deri testi (TDT) ve IFN-γ salınım testi (İGST) ile gösterilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011).

4.3.3. Güncel tedavi yaklaşımı

TB tedavisinin temel prensiplerini kısa süreli standart tedavi rejimlerinin seçilmesi ve ilaçların doğrudan gözetimli tedavi ile düzenli ve yeterli süre kullanılması oluşturur. TB tedavisi olgu tanımlarına göre farklı tedavi şemalarıyla verilir. Erişkin yeni olgularda 2 ay izoniyazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol başlangıç tedavisini takiben ilk iki ilaçla dört ay daha idame tedavi uygulanır. Nüks olgularda 1 ay boyunca aynı başlangıç tedavisini veya 2 ay boyunca streptomisin eklenmiş tedaviyi takiben 5 ay boyunca izoniyazid, rifampisin ve etambutol ile idame tedavi verilir. Tedaviye yanıtsız veya kronik olgularda ise, tanımlı branş hastanelerinde uygulanmak koşuluyla, dirençli TB tedavisi verilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011).

Özellikle çoklu ilaç dirençli TB için ilk seçenek oral antitüberküloz ilaçlardan basilin duyarlı olduğu ajanlar tedavide kullanılır. Bu tedaviye parenteral antitüberküloz ilaçlardan (streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisin) biri eklenir. Florokinolon grubundan (ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) bir ilaç eklenir. Oral bakteriyostatik ikinci seçenek ilaçlar (etyonamid veya protionamid, sikloserin veya terizidon, para-aminosalisilik asit), yukarıdaki ilaçlara eklenir. Bu dört grup ile yeterli bir ilaç rejimi meydana getirilemezse klofazimin, linezolid,

amoksisilin-klavulanat, tiasetazon, imipenem/silastatin, yüksek doz izoniyazid ve klaritromisinden bir veya birkaçı tedaviye eklenir. Çoklu ilaç dirençli TB tedavisinde ilave olarak cerrahi girişim de uygulanabilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011).

Çocuklarda ise akciğer TB, TB lenfadenit veya ağır olmayan akciğer dışı TB varsa 2 ay izoniyazid, rifampisin ve pirazinamid tedavisinin ardından tedavi 4 ay pirazinamid olmaksızın sürdürülür. Eğer kaviteli veya yaygın akciğer TB varsa başlangıç tedavisine etambutol ve/veya streptomisin eklenir. Eklem-kemik TB, miliyer TB, menenjit TB, konjenital/neonatal TB veya bağışıklığı baskılanan TB durumunda ise buna ilaveten idame tedavisi 7-10 ay boyunca uygulanır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011).

Koruyucu ilaç tedavisi ise risk gruplarına (<15 yaş TDT pozitif çocuklar, TDT konversiyonu olan kişiler, bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler [pozitiflik kriteri ≥5mm] ve <35 yaş, bulaştırıcı TB hastası temaslısı kişiler) dahil olan erişkinlerde günde 5 mg/kg, çocuklarda 10 mg/kg izoniyazid olarak 6 ay (immünsupresif tedavi alanlarda, HIV+ veya silikozisi olanlarda 9 ay) boyunca uygulanır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011).

4.3.4. Tüberkülozun romatolojik hastalıklar ile ilişkisi

Özellikle RA hastalığı ile yapılan çalışmalar bu hastalıkta immünsupresif tedavilerin dışında hastalığın immünmodülatör etkileri nedeniyle de genel enfeksiyon insidansının arttığına işaret etmektedir (Doran ve ark., 2002). Ayrıca TB riski ile AS, RA, skleroderma gibi romatolojik hastalıklar da dahil olmak üzere belirli immün aracılı hastalıklar arasında ilişki olduğu da ortaya konmuştur (Ramagopalan ve ark., 2013). Yine RA hastaları ile yapılan çalışmalarda, bu hastalarda TB riskinin genel popülasyona kıyasla 2-10 kat arasında değişen oranlarda arttığı gösterilmiştir (Carmona ve ark., 2003; Askling ve ark., 2005; Brassard ve ark., 2009; Arkema ve ark., 2015). Bu artmış riskin hastalığın yol açtığı immün bozukluklardan kaynaklandığı düşünülse de, bu çalışmalarda hastaların geleneksel DMARD ve/veya kortikosteroid öyküsüne sahip olması, romatolojik hastalıklar ile TB arasında

tedaviden bağımsız bir risk artışı ilişkisinin ölçülmesini güçleştirmektedir (Bouza ve ark., 2001; Carmona ve ark., 2003).

4.3.5. Tüberkülozun farmakolojik tedaviler ile ilişkisi

Latent TB enfeksiyonu olan hastaların %5-10'unda aktif TB hastalığı gelişme riski varken, bu riski en fazla artıran faktörlerden biri immünsupresif ilaç kullanımıdır (Cruz-Knight ve Blake-Gumbs, 2013; Salgame ve ark., 2015). Romatolojik hastalıklarda kullanılan tedavilerden kortikosteroidlerin özellikle 1 aydan fazla süreyle orta ile yüksek dozda sistemik kullanımının TB riskini artırdığı bildirilmiştir (Kim ve ark., 1998). Bir RA kohort çalışmasında da TB gelişen hastalarda kortikosteroid kullanımının, TB gelişmeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada geleneksel sentetik DMARD'ların da TB riskini 1,2 kat artırdığı gösterilmiştir (Brassard ve ark., 2006).

Anti-TNF-α ilaçlar da, TNF-α'nın granülomatöz enfeksiyonlarda enflamatuvar hücrelerin çağrılmasındaki, makrofaj etkilerini artırmadaki ve enflamatuvar yanıtların düzenlenmesindeki etkilerini bloke edip granülom yıkımına neden olabilirler (Ehlers, 2005). Anti-TNF-α ilaçlar ile TB riskine dair ilişki çeşitli kayıt çalışmaları, kohortlar ve meta-analizler ile de gösterilmiştir (Wolfe ve ark., 2004; Askling ve ark., 2005; Gómez-Reino ve ark., 2007; Tubach ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2017). Bu nedenle anti-TNF-α alması planlanan hastalarda TB riskinin taranması ve riske ilişkin koruyucu önlemler alınmasına ilişkin uzlaşı raporları veya kılavuzlar da yayımlanmıştır (Solovic ve ark., 2010; Nordgaard-Lassen ve ark., 2012).

Türkiye'de de anti-TNF-α kullanımı ile TB gelişmesi riskine yönelik koruyucu bazı önlemler alınmıştır. İlk olarak 2005 yılında Romatizma Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) tarafından anti-TNF-α tedavisi başlatılacak hastalarda önerilen algoritma ile paralel olarak aynı yıl Sağlık Bakanlığı tarafından da bir genelge yayımlanarak bu ilaçların TB başta olmak üzere ciddi advers etkileri açısından izlemine dair mevzuat yürürlüğe girmiştir (Kalfa ve Aksu, 2011; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005). RAED'in ilk yayımladığı uzlaşı raporunda aktif TB hastalığı

olanlarda anti-TNF-α kontrendike iken, akciğer grafisi (sekel lezyon) veya TDT (≥5 mm) ile latent enfeksiyon saptananlarda 9 ay süreli izoniyazid profilaksisi, TDT <5 mm olanlarda ise profilaksi olmaksızın anti-TNF-α tedavisi önerilmiştir (Kalfa ve Aksu, 2011). Bu önerilerle uyumlu olarak, 2011 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde de TDT ≥5 mm olan ve anti-TNF-α gibi bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan kişilerde 9 ay süreyle izoniyazid profilaksisi tavsiye edilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011).

Güncel olarak ise Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2016 yılında Anti-TNF Tedavi Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi yayımlanmıştır. Buna göre; anti-TNF-α tedavi kararı alınan hastalarda tıbbi öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, gerekirse bakteriyoloji ve diğer tetkiklerle birlikte TB hastalık araştırması yapılmalı ve TB saptanırsa ulusal rehbere uygun TB tedavisi verilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda başarılı bir TB tedavisi sonrasında (istisnai durumlarda beklenen yarar ve olası risk göz önünde bulundurularak TB tedavisinin başlangıç döneminin sonunda) koruyucu tedavi vermeden anti-TNF-α tedavisine başlanabilir. TB saptanmayan hastalarda ise TDT veya İGST ile latent TB enfeksiyonu taraması yapılmalı, latent enfeksiyon yoksa koruyucu tedavi vermeden anti-TNF-α tedavisine başlanabilir. Latent enfeksiyon saptanan hastalarda koruyucu tedavi verilmeli, koruma tedavisinin başlangıcından 1 ay sonra (ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda eş zamanlı olabilir) anti-TNF-α tedavisi başlanabilir. Her koşulda, anti-TNF-α başlanan tüm hastalarda 6 ayda bir TB hastalık taraması (çocuk hastalarda 3 ayda bir klinik, 6 ayda bir radyolojik kontrol olacak şekilde), yılda bir latent TB enfeksiyonu taraması yapılmalı ve pozitiflik saptanan durumlarda sırasıyla TB tedavisi ve koruyucu tedavi sonrasında anti-TNF-α tedavisi uygulanmalıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016).

Latent TB enfeksiyonu taraması ise TDT veya İGST ile yapılmalıdır. İlk testte TDT veya İGST pozitif olan hastalara doğrudan koruyucu tedavi verilir. İlk testte TDT negatif ise İGST veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı yapılır. İGST veya TDT pozitif çıkarsa koruyucu tedavi verilir. İkinci test de negatif ise uzman hekimin hastanın risk durumunu göz önünde bulundurduğu klinik kararına göre koruyucu tedavi verilebilir. İlk İGST testinde negatif sonuca sahip hastalarda klinik karara göre

göre koruyucu tedavi verilebilir. İlk İGST sonucu belirsiz ise İGST tekrarı veya TDT sonucu pozitif ise koruyucu tedavi, bu testler tekrar negatif ise klinik karara göre koruyucu tedavi verilebilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016).

Geçmişten bugüne dek süregelen bu TB risk yönetim stratejilerinin varlığına rağmen, bazı tek merkezli ve çok merkezli çalışmalarda anti-TNF-α ilaç kullanımına bağlı TB sıklığının arttığı bildirilmiştir (Hanta ve ark., 2008; Elbek ve ark., 2009; Dogan ve ark., 2012; Borekci ve ark., 2015; Kisacik ve ark., 2016). Bu durum TB riskinin ulusal düzeyde değerlendirilerek, bu riske etki etmesi olası faktörlerin aydınlatılmasına ve mevcut risk yönetim planlarının geliştirilebilecek alanlarının belirlenmesine duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, bu çalışmada romatolojik hastalığı olan kişilerde bir ve iki yıllık anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riskinin değerlendirilip söz konusu riskin belirli demografik ve klinik alt gruplardan etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi ve anti-TNF-α kullanımına bağlı TB gelişen kişilerde bu riske etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Giriş

Bu araştırmada Türkiye genelinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Reçete Bilgi Sistemine (RBS) kayıtlı hastalar arasında romatolojik hastalığı olanların verileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya, araştırma periyodu süresince ülkemizde anti-TNF-α ilaçların endike olduğu romatolojik hastalıklar olan RA (ICD-10 Kodu: M05.0-M06.9), JİA (ICD-10 Kodu: M08.0-M08.9), AS (ICD-10 Kodu: M45.0-M45.9) ve PsA (ICD-10 Kodu: M07.0-M07.3) tanılı hastalar dahil edildi. Bu hastalıklarda endike olan anti-TNF-α ilaçlar ise etanersept (ATC-5 Kodu: L04AB01), infliksimab (ATC-5 Kodu: L04AB02), adalimumab (ATC-5 Kodu: L04AB04), sertolizumab (ATC-5 Kodu: L04AB05) ve golimumab (ATC-5 Kodu: L04AB06) idi. Romatolojik hastalıklarda anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB (ICD-10 Kodu: A15.0-A19.9) riskini belirleyebilmek için, bu romatolojik hastalıklardan birine sahip olduğu halde anti-TNF-α dışı ilaçlar ile tedavi edilen hastalardan meydana gelen bir kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmada 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasındaki üç yıllık süre boyunca (genel çalışma periyodu) bu hastaların RBS verileri kullanıldı. Bu genel çalışma periyodunun izin verdiği ölçüde, anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riski, bir yıllık (kısa dönem) ve iki yıllık (uzun dönem) kullanım süreleri boyunca değerlendirildi.

Anti-TNF-α kullanımının başlaması ile TB gelişmesi arasındaki medyan süre değişmekle birlikte, belirli ilaçlar için bu sürenin <2,5 ay veya 3 ay kadar olabildiği bildirilmiştir (Yasui, 2014; Gómez-Reino ve ark., 2007). Ayrıca ilk 3 ay içindeki insidans hızının dokuz kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Solovic ve ark., 2010). Bu bilgiler ışığında, bazı hastaların olası anti-TNF-α kullanmış olabilecekleri gerekçesiyle, çalışma periyodunun hemen öncesine karşılık gelen 3 aylık sürenin çalışma periyoduna taşan TB gelişme ihtimali göz önünde bulunduruldu. Bu zaman diliminin, çalışma periyodunun ilk 3 ayındaki verileri bu yolla etkileyebileceği düşünüldü. Bu nedenle genel çalışma periyodunun ilk 3 ayı arınma periyodu olarak kabul edilip bu süre içinde anti-TNF-α ilaç almış olanlar, çalışmanın izlem gruplarına dahil edilmedi.

Arınma periyodunun da dahil olduğu 3 yıllık genel çalışma periyodunda şu veriler toplandı:

- Protokol oluşturulan ve reçete yazılan toplam hasta sayısı
- Romatolojik hastalık teşhisli toplam hasta sayısı
- Anti-TNF-α içeren reçete/protokol ve bu reçeteye sahip hasta sayısı
- Romatolojik hastalığı olanlarda anti-TNF-α içeren reçete/protokol ve bu reçeteye sahip hasta sayısı
- TB teşhisli toplam hasta sayısı
- Romatolojik hastalık ve TB teşhisli hasta sayısı

Bu veriler toplandıktan sonra genel çalışma periyodunun ilk üç aylık zaman dilimini oluşturan 01.01.2013 ile 31.03.2013 aralığı arınma periyodu olarak belirlendi. Yukarıda belirtilen nedenlerle çalışmanın izlem gruplarına dahil edilmeyen bu periyotta, genel periyottaki çalışma bulgularının tutarlılığına dair çıkarımlarda bulunabilmek adına RBS üzerinden şu verilere ulaşıldı:

- Anti-TNF-α kullanan toplam hasta sayısı ve bu kişilerin kullandıkları anti-TNF-α ilaç kalem sayısı
- Romatolojik hastalığı olduğu halde anti-TNF-α kullanan toplam hasta sayısı ve bu kişilerin kullandığı anti-TNF-α ilaç kalem sayısı
- Anti-TNF-α kullanımından bağımsız olarak TB ve eş zamanlı romatolojik hastalık ve TB teşhisli hasta sayıları
- Hiç anti-TNF-α kullanmamış hastaların içinde romatolojik hastalık, TB ve eş zamanlı TB ve romatolojik hastalık teşhisli hasta sayıları

5.2. Kohortun Tanımlanması

Çalışmanın ilk üç ayını oluşturan dönemdeki hastalar ve verileri, genel çalışma periyodundan çıkarıldıktan sonra, 01.04.2013 ve 31.12.2015 arasındaki 33 aylık dönemde RBS'ye kaydedilen tüm romatolojik hastalık teşhisli hastalar çalışmanın kohortunu oluşturdu. Bunların arasında en az iki kez aynı anti-TNF-α ilacı kullanmış

hastalar kısa ve uzun dönem anti-TNF-α tedavi gruplarına, anti-TNF-α kullanmamış hastalar ise kısa ve uzun dönem kontrol gruplarına dahil edildi.

Kohortun genel özellikleri ile ilgili olarak 33 aylık dönemde şu veriler toplandı:

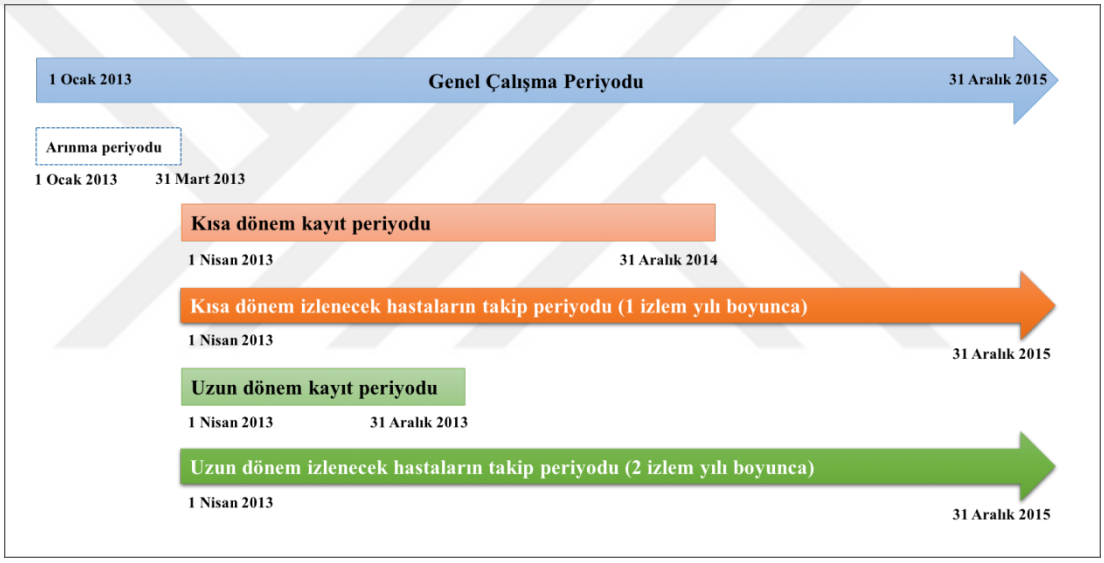
- Romatolojik hastalık teşhisli toplam hasta sayısı
- Romatolojik hastalıkların grup içi sayı ve yüzde dağılımı
- Anti-TNF-α içeren reçete/protokol toplam sayısı ve bunların ATC-5 düzeyinde sayı ve yüzde dağılımı
- Romatolojik hastalık nedeniyle anti-TNF-α kullanan hasta sayısı
- Romatolojik hastalık endikasyonuyla anti-TNF-α içeren reçete/protokol sayısı ve bu reçetelerdeki anti-TNF-α ilaçların ATC-5 düzeyindeki sayı ve yüzde dağılımı
- TB teşhisli hasta sayısı ve bu teşhislerin ICD-10 koduna göre grup içi sayı ve yüzde dağılımı
- Eş zamanlı romatolojik hastalık ve TB teşhisi olan hastalarda TB teşhisli hasta sayısı ve bu teşhislerin ICD-10 koduna göre grup içi sayı ve yüzde dağılımı

5.2.1. Anti-TNF-α tedavi grubu

Çalışmada 1 Nisan 2013 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasındaki 1 yıl 9 aylık süre boyunca (kısa izlem kayıt periyodu) en az iki kez aynı anti-TNF-α ilacı almış olan hastaların (1 Ocak-31 Mart 2013 tarihleri arasında anti-TNF-α almamış olmaları şartıyla) medikal kayıtları RBS üzerinden incelendi. Kısa izlem dönemi adı verilen bu zaman aralığında, aynı anti-TNF-α ilacı alan her bir hastanın RBS verileri, bu ilacı çalışma periyodu içerisinde ikinci kez aldığı tarihten itibaren 1 takvim yılı boyunca toplandı. Elektronik reçete bilgilerine dayanan bu çalışmada hastanın anti-TNF-α ilaç tedavisi altında olduğunu doğrulamak ve kazara/yanlışlıkla oluşturulmuş anti-TNF-α içeren elektronik reçeteye sahip hastaları mümkün olduğunca çalışma dışında tutmak için, hastaların izlemi aynı anti-TNF-α ilacı 2. kez reçete edildiği tarihten itibaren başlatıldı. Çalışmada 31 Aralık 2014 tarihinde ikinci kez aynı anti-

TNF-α ilacı almış olan hastaların da ilgili 1 takvim yılı takiplerinin yapılabilmesi için söz konusu son izlem tarihi 31 Aralık 2015 olarak belirlendi (Şekil 1).

Retrospektif tasarlanan bu çalışmada anti-TNF-α almış olan hastalarda TB gelişmesi riski, veri tabanının elverdiği yeterli süre göz önünde bulundurularak daha uzun vadeli olarak da araştırıldı. Bu doğrultuda, çalışmaya 1 Nisan-31 Aralık 2013 tarihleri arasında dahil edilen ve en az iki kez aynı anti-TNF-α'yı almış olan hastaların RBS'ye dayalı medikal kayıtları iki takvim yılı boyunca da incelendi. Uzun izlem dönemi olarak tanımlanan bu dönemde takip edilen hastaların izlemi de 31 Aralık 2015'te tamamlandı (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma tasarımı.

Kohortun anti-TNF-α tedavi kolunu oluşturan gruplarda kısa ve uzun izlem döneminin her birinde ayrı ayrı şu veriler toplandı:

- Cinsiyet ve yaş grubu (çocuk/erişkin) dağılımı ile birlikte toplam hasta sayısı
- Yaş ortalaması
- Anti-TNF-α içeren reçete/protokol toplam sayı ve yüzde dağılımı
- Hasta başına düşen ortalama reçete/protokol ve anti-TNF-α içeren reçete/protokol sayısı
- TB gelişen ve gelişmeyen hasta sayısı

- TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda cinsiyet ve yaş grubu dağılımı
- TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda romatolojik hastalık grup içi sayı ve yüzde dağılımı
- TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda immünsupresif ve/veya sistemik kortikosteroid ilaç kullanan hasta sayısı
- TB gelişen hastalarda ortalama anti-TNF-α maruziyet süresi
- TB gelişen hastalarda maruziyet döneminde, gelişmeyen hastalarda ise izlem döneminde
    - Hasta başına düşen ortalama reçete/protokol sayısı
    - Reçete başına düşen ortalama ilaç kalem sayısı
    - Anti-TNF-α içeren reçete/protokol toplam sayısı ve ortalaması
    - Reçete edilen anti-TNF-α ilaç kalem ve kutu sayısı ve ATC-5 düzeyinde grup içi sayı ve yüzde dağılımı
    - Reçete/protokol başına düşen immünsupresif ve sistemik kortikosteroid ilaç kalem ve kutu sayısı ve bunların ATC-5 düzeyinde sayı ve yüzde dağılımı
    - Reçetelerindeki romatolojik ve granülomatöz enfeksiyon dışı en sık 20 teşhisin ICD-10 sınıflamasına göre dağılımı
- TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda izlem dönemi boyunca TB dışı granülomatöz enfeksiyon teşhisli hasta sayısı ve bu enfeksiyonların grup içi sayı ve yüzde dağılımı

5.2.2. Kontrol grubu

Çalışmada anti-TNF-α ilaç kullanımı ile birlikte görülen rölatif TB riski, bu ilaçların endike olduğu romatolojik hastalıklara sahip olduğu halde anti-TNF-α ilaç kullanmayan hastalardaki TB oranı belirlenerek hesaplandı. İlgili romatolojik endikasyondaki ilk reçetesini almasından itibaren her bir izlem dönemine karşılık gelecek sürelerde bir (kısa dönem) veya iki (uzun dönem) takvim yılı boyunca izlenen bu kontrol gruplarının her birinde şu veriler toplandı:

- Hasta sayısı

- Çocuk (0-17 yaş) ve erişkin (≥18 yaş) hasta sayıları ve yaş ortalamaları
- Hasta cinsiyeti sayı ve yüzde dağılımı
- TB gelişen ve gelişmeyen hasta sayısı
- TB gelişen ve gelişmeyen çocuk ve erişkin hasta sayısı ve her birinin yaş ortalamaları
- TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda cinsiyet sayı ve yüzde dağılımı
- TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda romatolojik hastalıkların grup içi sayı ve yüzde dağılımı
- TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda TB dışı diğer granülomatöz enfeksiyon teşhisli toplam hasta sayısı
- TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda TB dışı diğer granülomatöz enfeksiyonların grup içi sayı ve yüzde dağılımı

5.2.3. Tedavi ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Çalışmanın anti-TNF-α tedavi ve kontrol gruplarında bu veriler toplandıktan sonra kısa ve uzun dönem anti-TNF-α kullanımı ile birlikte görülen rölatif TB riski, mutlak risk farkı ve riskin oluşması için tedavi edilmesi gerekli hasta sayısı (NNH: "*number needed to harm*") hesaplandı.

Çalışma gruplarındaki rölatif TB riski ayrıca grupların şu demografik ve klinik özellikleri açısından da karşılaştırıldı:

- Cinsiyet
- Yaş grubu (çocuk/erişkin)
- Romatolojik hastalık alt grubu

5.2.4. Kontrol grubunda olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Çalışmada anti-TNF-α kullanmamış hastaların içinde TB gelişen ve gelişmeyen hastalar şu faktörler açısından karşılaştırıldı:

- Cinsiyet

- Yaş
- Yaş grubu (çocuk/erişkin)
- Romatolojik hastalık alt grubu
- Granülomatöz hastalık varlığı ve alt grupları

5.2.5. Tedavi grubunda olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Çalışmada anti-TNF-α kullanan hastaların içinde TB gelişen ve gelişmeyen hastalar da risk değişimini etkileyebilecek şu faktörler açısından karşılaştırıldı:

- Cinsiyet
- Yaş
- Yaş grubu (çocuk/erişkin)
- Romatolojik hastalık alt grubu
- Granülomatöz hastalık varlığı ve alt grupları
- İlaç kullanım özellikleri:

  Anti-TNF-α kullanan hastaların TB gelişme riski diğer ilaç kullanım özelliklerinden de etkilenebileceği için bu hastalar bu yönden de karşılaştırıldı. Ancak TB gelişen hastaların reçete üzerinden edinilen ilaç kullanım bilgileri yalnızca TB'nin geliştiği tarihe kadar izlendiği için, bu maruziyet süresi TB gelişmeyen hastaların izlendiği bir veya iki yıllık zaman dilimlerine göre farklılık göstermektedir. Bu bilgileri daha doğru değerlendirmek için, aşağıdaki parametreler TB gelişmeyen hasta grubunda maruziyet süresine göre ayarlandıktan (ortalama maruziyet süresi / 365 gün [bir yıllık izlem] veya 730 gün [2 yıllık izlem]) sonra karşılaştırılmıştır:

  - Hasta başına düşen ortalama reçete/protokol sayısı
  - Reçete başına düşen ortalama ilaç kalem sayısı
  - Anti-TNF-α içeren reçete/protokol sayısı
  - Hasta başına düşen anti-TNF-α içeren reçete/protokol sayısı
  - Hasta başına düşen anti-TNF-α ilaç kalem sayısı
  - Hasta başına düşen anti-TNF-α ilaç kutu sayısı
- Anti-TNF-α ilaç alt grubu

- Eş zamanlı immünsupresif/sistemik kortikosteroid kullanımı
- Reçete/protokol başına düşen immünsupresif veya sistemik kortikosteroid ilaç kalem sayısı
- Reçete/protokol başına düşen immünsupresif veya sistemik kortikosteroid ilaç kutu sayısı
- Diğer sık görülen tanılar

5.3. Çalışmanın Hipotezi

Anti-TNF-α ilaçların ruhsatlı olduğu romatolojik hastalığı bulunan bireylerde TB gelişme riski bakımından, bu hastalığın tedavisinde anti-TNF-α kullanılanlar ile bu ilaçların kullanılmadığı hastalar arasında fark yoktur. Bu hipotezi test etmek için kullanılan bağımlı değişken TB gelişme riskidir. Bu çalışmada kullanılan bağımsız değişkenler ise hastaların cinsiyeti, hastaların yaş grubu ve tedavi edilen romatolojik hastalık alt tipidir.

5.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler GraphPad Prism yazılımı kullanılarak yapıldı. Parametrik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama ± SS belirtilerek yapıldı. Bu verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher testleri kullanıldı. Çalışmada anti-TNF-α kullanımı ile TB ilişkisini gösteren rölatif risk, ki-kare testi kullanılarak %95 güven aralığında hesaplandı. Güven aralığı dışında p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı bulgular olarak değerlendirildi.

5.5. İzin ve Onaylar

Çalışma verilerinin RBS'den alınabilmesi için başvurulan T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK'den 29.03.2016 tarihinde izin alındı (Ek 1). Çalışma verilerini toplamaya başlamadan önce Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'na başvuru yapıldı ve 30.05.2016 tarihinde etik kurul onayı (Onay No: 34) alındı (Ek 2). Bu tez projesini desteklemek üzere başvurulan Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Komisyonu 13.10.2016 tarihinde söz konusu projeye (SAG-C-DRP-131016-0436) destek olmayı onayladı.

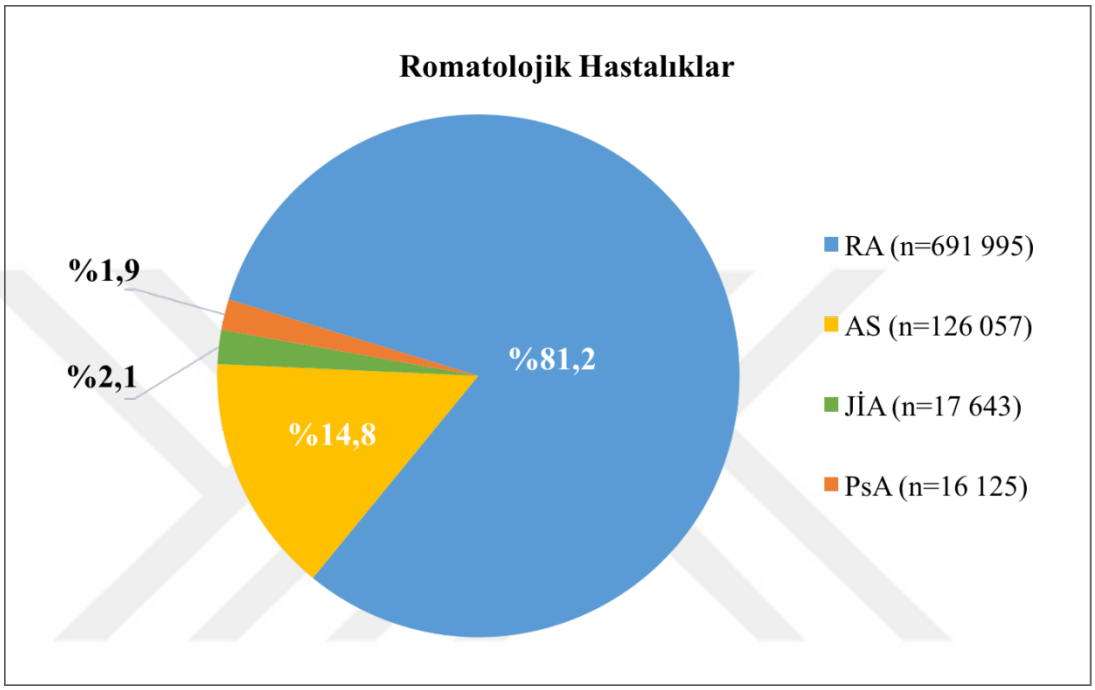
6. BULGULAR

6.1. Genel Veriler

TİTCK RBS'ye 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında reçete yazılan toplam hasta/kişi sayısı 71 182 875 olarak tespit edildi. Aynı zaman dilimi içinde çalışmaya konu olan romatolojik hastalık teşhisi olan toplam hasta sayısı 968 350 olarak bulundu. Bu periyotta anti-TNF-α içeren reçete/protokol toplam sayısı 88 030, bu reçetelerin yazıldığı hasta sayısı 25 508 olarak tespit edildi. Romatolojik hastalığı olanlarda ise anti-TNF-α içeren reçete/protokol toplam sayısı 59 094, bu reçetelerin yazıldığı romatolojik hastalık teşhisli hasta sayısı 18 700 idi. Bu verilere göre, bu periyotta anti-TNF-α ilaçların %67,1'inin çalışmada araştırılan romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanıldığı tespit edildi. Ayrıca anti-TNF-α reçetesi yazılan hastaların %73,3'ünün bu romatolojik hastalıklardan biri nedeniyle bu ilacı aldığı saptandı. Çalışmanın genel periyodu içinde TB hastalığı teşhisi saptanmış hasta sayısı 14 942 idi (21/100 000 hasta). Romatolojik hastalık ve TB teşhisi olan hasta sayısı ise 543 olarak saptandı (56/100 000 hasta). TB teşhisi olan hastaların içinde bu romatolojik hastalıklarla karşılaşma sıklığı ise %3,6 olarak bulundu.

Çalışmanın arınma periyoduna karşılık gelen 1 Ocak 2013 - 31 Mart 2013 tarihleri arasında RBS'ye kayıtlı veriler arasında anti-TNF-α kullanan toplam hasta sayısı 2 003, kullanılan toplam anti-TNF-α ilaç kalem sayısı 2297 olarak bulundu. Bu zaman diliminde romatolojik hastalığı nedeniyle anti-TNF-α kullanan hasta sayısı 1547, bu hastaların kullandığı toplam anti-TNF-α ilaç kalem sayısı 1749 olarak bulundu. Bu verilere göre, bu periyotta anti-TNF-α ilaçların %76,1'inin çalışmada araştırılan romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanıldığı tespit edildi. Ayrıca bu dönemde anti-TNF-α reçetesi yazılan hastaların %70,2'sinin bu romatolojik hastalıklardan biri nedeniyle bu ilacı aldığı saptandı. Çalışmanın arınma periyodunda saptanan TB teşhisli toplam hasta sayısı 3600, romatolojik hastalık ve TB teşhisinin birlikte görüldüğü hasta sayısı 132 idi (%3,7). Bu periyotta hiç anti-TNF-α kullanmamış hastaların içinde romatolojik hastalık teşhisli toplam hasta sayısı 127 469, TB teşhisi olan toplam hasta sayısı 299, bu iki hastalığın bir arada görüldüğü hasta sayısı ise 3 olarak tespit edildi (2/100 000 hasta).

Çalışmanın arınma periyodu verileri dışlandıktan sonraki dönemini içeren 1 Nisan 2013 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında RBS'ye kayıtlı veriler içinde saptanan romatolojik hastalık teşhisli toplam hasta sayısı 839 316 idi. Bu teşhislerin grup içi sayı ve yüzde dağılımı Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2. Çalışmada incelenen romatolojik hastalık alt tiplerinin dağılımı.

Bu çalışma periyodu içinde genel anti-TNF-α içeren reçete/protokol toplam sayısı 54 348, romatolojik hastalık grubu içinde anti-TNF-α içeren reçete/protokol toplam sayısı ise 41 521 olarak tespit edildi. Buna göre, bu çalışma periyodu içinde anti-TNF-α ilaçların %76,4'ünün çalışmada araştırılan romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanıldığı saptandı. Çalışma periyodu içinde tüm hastalıklar ve romatolojik hastalıklar nedeniyle en sık reçetelenen anti-TNF-α ilaç etanersept olarak saptanırken (sırasıyla %36,7 ve %38,5), bunu sırasıyla adalimumab ve infliksimab izlemiştir. Bu ilaçların tüm ve romatolojik hastalık özelinde ATC-5 düzeyindeki sayı ve yüzde dağılımları Tablo 1'de gösterilmektedir. Romatolojik hastalık grubu içinde ise anti-TNF-α kullanan hasta sayısı 13 931 idi. Bu ajanlarla tedavi edilen hastalar, romatolojik hasta grubunun %1,7'sini oluşturuyordu.

Tablo 1. Anti-TNF-α ilaçların ATC-5 düzeyindeki sayı ve yüzde dağılımı.

	Tüm Hastalıklar		**Romatolojik Hastalık**	
Anti-TNF-α	**n**	**%**	**n**	**%**
Etanersept	19 935	36,7	15 981	38,5
Adalimumab	14 638	26,9	10 430	25,1
İnfliksimab	11 534	21,2	8428	20,3
Golimumab	7430	13,7	6137	14,8
Sertolizumab	831	1,5	564	1,3
Toplam	**54 368**	**100,0**	**41 540**	**100,0**

1 Nisan 2013 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasındaki çalışma periyodunda TB hastalığı teşhisli toplam hasta sayısı 11 342 idi. TB alt tipleri incelendiğinde en sık görülen tanının solunum sistemi TB (%80,5) olduğu saptandı; bunu sırasıyla diğer organlara ait TB, sinir sistemi TB ve miliyer TB izliyordu. Bu çalışma periyodunda romatolojik hastalık grubu içindeki TB hastalığı teşhisli toplam hasta sayısı ise 352 olarak saptandı (42/100 000 hasta). Romatolojik hastalık ile tüberkülozun birlikte bulunduğu grupta da benzer şekilde en sık görülen alt tip solunum sistemi TB (%71,0) idi ve bu da sırasıyla diğer organlara ait TB, sinir sistemi TB ve miliyer TB tarafından takip ediliyordu. Romatolojik hastalık yokluğunda ve varlığındaki TB hastalığının alt tip sayı ve yüzde dağılımları Tablo 2'de gösterilmektedir. Bu dağılıma göre, romatolojik hastalık varlığında solunum dışı TB oranı (%29,0), romatolojik hastalığı olmayanlardakine göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (%19,2), ($p<0,0001$).

Tablo 2. TB alt tiplerinin sayı ve yüzde dağılımı.

	Romatolojik Hastalık Yok		Romatolojik Hastalık Var	
TB alt tipi	**n**	**%**	**n**	**%**
Solunum sistemi	9 350	80,8	265	71,0
Organlara ait, diğer	1 899	16,4	91	24,4
Sinir sistemi	215	1,8	10	2,7
Miliyer	110	1,0	7	1,9
Toplam	**11 574**	**100,0**	**373**	**100,0**

6.2. Kısa İzlem Döneminde Rölatif TB Riski ve İlişkili Faktörler

6.2.1. Kontrol ve tedavi gruplarının demografik özellikleri

1 Nisan 2013-31 Aralık 2015 tarihleri arasını kapsayan RBS'ye kayıtlı romatolojik hastalık tanılı reçetelerden, 1 Nisan 2013-31 Aralık 2014 tarihleri arasında sisteme kaydedilip 1 yıllık izlem süresi boyunca izlenen alt kümesinde anti-TNF-α ilaç kullanmamış hastaların sayısı (anti-TNF-α[-] veya kontrol grubu) 690 930, en az iki kez anti-TNF-α kullanmış hasta sayısı (anti-TNF-α[+] veya tedavi grubu) 7925 olarak bulundu.

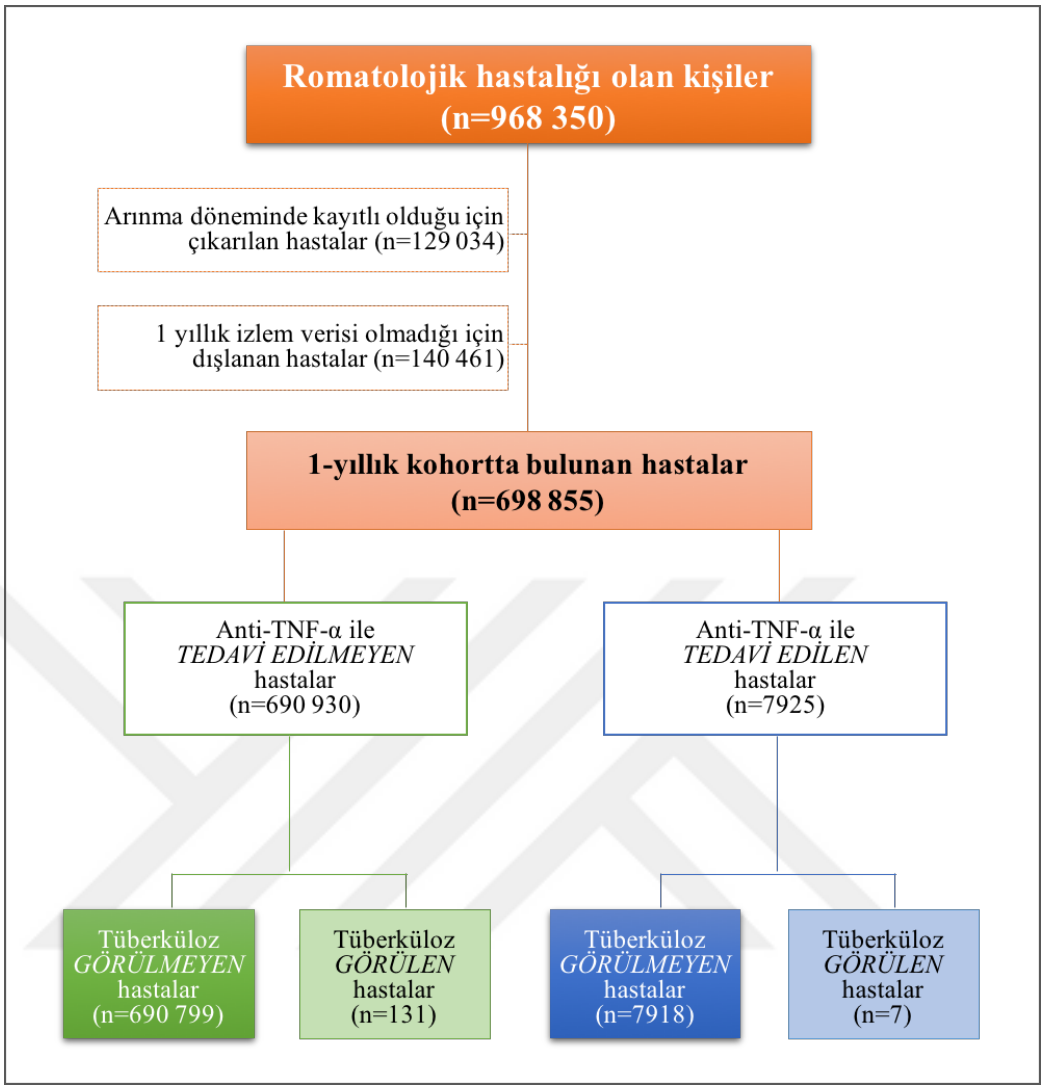
Grupların demografik özellikleri incelendiğinde anti-TNF-α(-) grubundaki hastaların %69,5'i kadın iken, anti-TNF-α(+) grubundaki hastaların %45,4'ünün kadın olduğu belirlendi. Grupların yaş ortalamaları ise anti-TNF-α(-) grubunda 52,1 ± 17,4, anti-TNF-α(+) grubunda 43,0 ± 12,5 olarak saptandı. Gruplar erişkin/çocuk dağılımı açısından değerlendirildiğinde kontrol ve tedavi gruplarındaki erişkin oranının sırasıyla %96,8 ve %97,1 olduğu bulundu. Romatolojik hastalık alt grupları incelendiğinde, anti-TNF-α(-) grupta en sık karşılaşılan tanı RA (%82,5) iken bunu sırasıyla AS (%13,8), JİA (%2,0) ve PsA'nın (%1,7) izlediği tespit edildi. Anti-TNF-α kullanan hastalarda ise en sık karşılaşılan romatolojik tanı AS (%54,6) idi; diğer tanıların sıralaması ise RA (%38,3), PsA (%3,8) ve JİA (%3,3) olarak belirlendi. Grupların ana demografik ve klinik özelliklerinin ayrıntıları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Kısa izlem döneminde kontrol ve tedavi gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin sayı ve yüzde dağılımı.

	Anti-TNF-α(-) Grubu (n=690 930)		**Anti-TNF-α(+) Grubu (n=7925)**	
Özellik	**n**	**%**	**n**	**%**
Cinsiyet				
Kadın	478 045	69,5	3594	45,4
Erkek	209 739	30,5	4331	54,6
Yaş grubu				
Çocuk	22 182	3,2	229	2,9
Erişkin	665 623	96,8	7696	97,1
Romatolojik hastalık				
RA	597 414	82,5	3756	38,3
AS	100 230	13,8	5349	54,6
PsA	12 598	1,7	372	3,8
JİA	14 253	2,0	326	3,3

6.2.2. Gruplar arasında rölatif TB riski ve ilişkili faktörler

Anti-TNF-α(-) grubunda reçeteleri izlenen 690 930 hastanın içinde 131 hastanın bir yıl içinde TB teşhisi aldığı saptandı (19 / 100 000 hasta). Anti-TNF-α(+) grubunda ise 7925 hastanın 7'sinde TB geliştiği bulundu (88 / 100 000 hasta), (Şekil 3). Bu veriler doğrultusunda, anti-TNF-α ilaçların kullanıldığı romatolojik hastalığı bulunan kişilerde bir yıl içinde bu ilaçların kullanımına bağlı rölatif TB riski 4,66 (%95 GA: 2,18-9,96) olarak belirlendi. Bir yıl boyunca izlenen bu hastaların içinde anti-TNF-α ilaç kullanımına atfedilebilir TB riski %0,069 olarak saptandı ve riskin oluşması için bir yıl boyunca anti-TNF-α ilaca maruz kalması gereken hasta sayısı (NNH) 1442 olarak hesaplandı. Buna göre, anti-TNF-α ile tedavi edilen her 1442 romatoloji hastasının birinde TB gelişeceği bulundu.



Şekil 3. Kısa izlem dönemindeki kohort kollarında tüberküloz görülme durumu.

Çalışma kohortu, cinsiyet, yaş ve romatolojik hastalık alt gruplarının bu riske olası etkileri yönünden de değerlendirildi. Buna göre kadın cinsiyette romatolojik hastalık nedeniyle anti-TNF-α ilaç kullanımına bağlı rölatif TB riskinin anlamlı şekilde 7,5 kat artmış olduğu (%95 GA: 2,74-20,51), buna karşın erkeklerdeki rölatif TB riskine ait 2,4 katlık artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (%95 GA: 0,76-7,72) belirlendi. Yaş grupları incelendiğinde, anti-TNF-α(-) grupta yalnızca bir çocukta TB geliştiği, anti-TNF-α(+) gruptaki çocuk hastalarda ise TB'ye rastlanmadığı bulundu. Anti-TNF-α kullanımına bağlı tüm TB olguları erişkin hastalarda saptandı. Bu nedenle, anti-TNF-α kullanan erişkinlerdeki rölatif TB riski de genel kohort ile benzer şekilde 4,66 kat artmış bulundu (%95 GA: 2,18-9,97).

Romatolojik hastalık alt grupları incelendiğinde, anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif risk artışının çalışmada araştırılan hastalıklardan yalnızca RA ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (RR 4,54; %95 GA: 1,44-14,32), (Tablo 4).

Tablo 4. Kısa izlem döneminde cinsiyet, yaş ve romatolojik hastalık alt grubuna göre anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riskinin karşılaştırılması.

Özellik	Anti-TNF-α(-) Grubu		Anti-TNF-α(+) Grubu		RR	%95 GA	P değeri
	TB(-) (n)	TB(+) (n)	TB(-) (n)	TB(+) (n)			
Cinsiyet							
Kadın	477 974	71	3590	4	7,49	2,74-20,51	0,0025
Erkek	209 679	60	4328	3	2,42	0,76-7,72	0,14
Yaş grubu							
Çocuk	22 181	1	229	0	0	-	1,0
Erişkin	665 943	130	7689	7	4,66	2,18-9,97	<0.0001
Romatolojik hastalık							
RA	597 309	105	3753	3	4,54	1,44-14,32	0,03
AS	100 198	32	5345	4	2,34	0,82-6,62	0,11
PsA	12 594	4	372	0	0	-	1,0
JİA	14 251	2	326	0	0	-	1,0

6.2.3. Grup içi rölatif TB riski ve ilişkili faktörler

Çalışma gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri grup içi TB gelişimine göre de incelendi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 52,1 ± 17,4 iken, tedavi grubunun yaş ortalaması 42,1 ± 13,3 olarak saptandı. Romatolojik hastalığı nedeniyle anti-TNF-α tedavi kullanmamış ve kullanmakta olan hastalar arasındaki bu yaş ortalaması farklılığı istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p<0,001$). Grup içi yaş ortalamaları TB gelişimine göre değerlendirildiğinde, hem anti-TNF-α(-) grubu hem de anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişiminin yaştan anlamlı olarak etkilenmediği saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Kısa izlem döneminde TB gelişimine göre çalışma gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

Özellik	TB(-)		TB(+)		P değeri
	Yaş	SS	Yaş	SS	
Anti-TNF-α(-) Grubu	52,1	17,4	52,2	15,4	0,9746
Anti-TNF-α(+) Grubu	42,1	13,4	37,7	11,8	0,3852
P değeri	<0,0001				

Grup içi diğer demografik özellikler değerlendirildiğinde, anti-TNF-α(-) grubunda TB gelişenlerdeki kadın/erkek oranının TB gelişmeyenlerdekine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0,0002). Anti-TNF-α(+) grupta ise kadın/erkek oranı TB gelişimine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (p=0,709). Çocuk/erişkin oranında da hem anti-TNF-α(-) hem de anti-TNF-α(+) grupta TB gelişimine göre anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6).

Grup içi bazı klinik özellikler incelendiğinde, anti-TNF-α(-) hastalarda romatolojik hastalık alt gruplarında en sık rastlanan teşhisin TB gelişenlerde ve gelişmeyenlerde RA (sırasıyla %82,5 ve %73,4) olduğu ve bunu yine iki grupta da AS'nin takip ettiği (sırasıyla %13,8 ve %22,4) izlendi. Romatolojik hastalık alt grubu dağılımı TB gelişimine göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu ve bunun TB gelişenlerde AS oranının daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi (p=0,018). Anti-TNF-α(+) hastalarda ise hem TB gelişenlerde hem de gelişmeyenlerde en sık rastlanan romatolojik hastalık AS iken (sırasıyla %57,1 ve %54,6), RA her iki grupta da ikinci sık rastlanan hastalıktı (sırasıyla %42,9 ve %38,3). Anti-TNF-α(+) hastalarda romatolojik hastalık alt grup dağılımında TB gelişimine göre anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,909), (Tablo 6).

Tablo 6. Kısa izlem döneminde TB gelişimine göre çalışma gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Anti-TNF-α(-) Grubu				**Anti-TNF-α(+) Grubu**			
	TB(-)		**TB(+)**		**TB(-)**		**TB(+)**	
Özellik	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Cinsiyet								
Kadın	477 974	69,5	71	54,2	3590	45,3	4	57,1
Erkek	209 679	30,5	60	45,8	4328	54,7	3	42,9
P değeri	0,0002				0,709			
Yaş grubu								
Çocuk	22 181	3,2	1	0,8	229	2,9	0	0
Erişkin	665 493	96,8	130	99,2	7696	97,1	7	100,0
P değeri	0,136				-			
Romatolojik hastalık								
RA	597 309	82,5	105	73,4	3753	38,3	3	42,9
AS	100 198	13,8	32	22,4	5345	54,6	4	57,1
PsA	12 594	1,7	4	2,8	372	3,8	0	0
JİA	14 251	2,0	2	1,4	326	3,3	0	0
P değeri	0,018				0,909			

Çalışmadaki gruplar ayrıca TB dışı granülomatöz enfeksiyonlar yönünden de incelendi. Anti-TNF-α(-) grupta TB gelişen hastalarda diğer granülomatöz enfeksiyonların da TB gelişmeyen hastalardakinden daha yüksek orana sahip olduğu bulundu (sırasıyla %6,9 ve %2,1, p=0,014). Bu enfeksiyonlar kendi alt grupları açısından değerlendirildiğinde, kandida dışı diğer granülomatöz enfeksiyonların TB gelişen hastalarda, gelişmeyenlerdekine göre >15 kat fazla olduğu (sırasıyla %3,1 ve %0,2, p<0,0001) belirlendi. Kandidal granülomatöz enfeksiyonlar ise TB gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (sırasıyla %3,8 ve %2,7, p=0,63). Anti-TNF-α(+) grupta ise TB gelişen hastalarda TB dışı

başka bir granülomatöz enfeksiyon saptanmadı. TB gelişmeyen hastaların ise %1,9'unda kandidal, %0,2'sinde kandida dışı diğer granülomatöz enfeksiyon tespit edildi.

6.2.4. Anti-TNF-α kullanan hastalarda ilaç kullanım özellikleri

Kısa izlem döneminde anti-TNF-α kullanan hastaların reçetelerine yansıyan tüm ilaç kullanım özellikleri de incelendi. Anti-TNF-α kullanan hastalarda kişi başına düşen ortalama reçete sayısı 9,3 ± 6,5 olarak bulundu. Bu hastalarda anti-TNF-α ilaç içeren toplam reçete sayısı 24 307 iken, hasta başına düşen anti-TNF-α içeren reçete sayısı 3,1 ± 1,9 idi.

Bu hastaların ilaç kullanım özellikleri ayrıca TB gelişimine göre de değerlendirildi. Daha önce değinildiği gibi, TB gelişen hastalarda bu özellikler maruziyet süresi olarak adlandırılan TB gelişimine dek olan süre boyunca kaydedildi. TB gelişen hastalarda ortalama maruziyet süresi 214 ± 156,8 gündü. TB gelişmeyen hastalar ise bir yıl boyunca izlenmiştir. Bu nedenle bu gruptaki reçete değişkenlerinin her biri, bu ortalama maruziyet süresi göz önünde bulundurularak ayarlandıktan sonra TB gelişen hastalardaki değişkenlerle karşılaştırıldı. Buna göre TB gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında hasta başına düşen reçete sayısı, reçete başına düşen ilaç kalem sayısı, hasta başına düşen anti-TNF-α ilaç içeren reçete sayısı ve hasta başına düşen anti-TNF-α kutu sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Kısa izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik	**TB(-)**		**TB(+)**	**P değeri***
	1 yıl boyunca	Ayarlanmış	Maruziyet süresince	
Hasta başına düşen reçete, n (± SS)	9,1 ± 6,3	5,3 ± 3,7	5,4 ± 4.9	0,9587
Reçete başına düşen ilaç kalem, n (± SS)	2,4 ± 1,6	1,4 ± 0,9	2,5 ± 1,5	0,1004
Hasta başına düşen anti-TNF-α içeren reçete, n (± SS)	3,1 ± 1,8	1,8 ± 1,1	1,7 ± 1,5	0,8658
Hasta başına düşen anti-TNF-α kutu, n (± SS)	12,3 ± 9,2	7,2 ± 5,4	12,0 ± 18,6	0,5202

*Maruziyet süresine göre ayarlanmış değişkenler ile yapılan karşılaştırmaya göre hesaplanmıştır.

Anti-TNF-α kullanan hastalarda bu ilaçların ATC-5 düzeyindeki kullanımı ayrıca TB gelişimine göre de incelendi. TB gelişen hastalarda en sık reçete edilen ilaç etanersept iken (%75,0), bunu adalimumab (%16,7) ve infliksimab (%8,3) izledi; bu hastaların reçetelerinde golimumab ve sertolizumaba rastlanmadı. TB gelişmeyen hastalarda ise daha az sıklıkta olmakla birlikte en sık reçete edilen ilaç yine etanersept (%41,4) idi; diğer ilaçların kullanım sıklığı ise adalimumab (%21,8), infliksimab (%21,7), golimumab (%14,8) ve sertolizumab (%0,3) olarak sıralandı (Tablo 8).

Tablo 8. Kısa izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişimine göre ATC-5 düzeyinde anti-TNF-α kullanımının sayı ve yüzde dağılımı.

	TB(+)		**TB(-)**		**Toplam**	
Özellik	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Etanersept	10 047	41,4	9	75,0	10 057	41,4
Adalimumab	5303	21,8	2	16,7	5305	21,8
İnfliksimab	5276	21,7	1	8,3	5277	21,7
Golimumab	3593	14,8	0	0,0	3593	14,8
Sertolizumab	75	0,3	0	0,0	75	0,3
Toplam	24 294	100,0	12	100,0	24 307	100,0

Bir yıl izlenen hastalardaki anti-TNF-α ilaç kullanımı TB gelişimine göre karşılaştırıldığında TB gelişen hastalarda etanersept kullanımının (%75,0), TB gelişmeyen hastalardakine (%41,4) göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu (p=0,0441). TB gelişen hastalarda kullanıldığı saptanan diğer anti-TNF-α ilaçlardan adalimumab ve infliksimabın, bu gruptaki kullanımı ile TB gelişmeyen hastalardaki kullanımları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla p=1,0 ve p=0,482).

Anti-TNF-α kullanan hastalarda, immün sistem üzerinde etkili olan ve romatolojik hastalıklarda kullanılması olası diğer ilaçların da TB gelişimine etki edebileceği göz önünde bulundurularak, bu hastaların reçeteleri immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç nicelikleri yönünden de değerlendirildi. TB gelişen hastaların %71,4'ünde immünsupresif/sistemik kortikosteroid kullanımı varken TB gelişmeyen hastaların %29,6'sında sistemik kortikosteroid ve/veya immünsupresif kullanımı saptandı (%2,6 immünsupresif, %20,4 sistemik kortikosteroid ve %6,7 immünsupresif + sistemik kortikosteroid) ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0,0276). Reçete başına düşen ilaç kullanımı değerlendirildiğinde ise, TB gelişen hastalarda her bir reçetedeki ortalama immünsupresif veya sistemik kortikosteroid ilaç kalem sayısı (0,1 ± 0,3) TB gelişmeyenlerdekine (1,2 ± 0,2) kıyasla anlamlı olarak azdı (p<0,0001). Buna karşın bu iki grup arasında reçete başına düşen immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç kutu sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Kısa izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda immün sisteme etkili diğer ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik	TB(-)		TB(+)	P değeri*
	1 yıl boyunca	Ayarlanmış	Maruziyet süresince	
Reçete başına düşen immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç kalem, n (± SS)	2,0 ± 0,4	1,2 ± 0,2	0,1 ± 0,3	<0,0001
Reçete başına düşen immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç kutu, n (± SS)	6,8 ± 4,3	3,9 ± 2,6	3,8 ± 4,3	0,9529

*Maruziyet süresine göre ayarlanmış değişkenler ile yapılan karşılaştırmaya göre hesaplanmıştır.

6.2.5. Anti-TNF-α kullanan hastalarda en sık karşılaşılan tanılar

Romatolojik hastalığı nedeniyle anti-TNF-α kullanan kişilerde ilave komorbid durumların TB gelişimi ile ilişkisini incelemek üzere bu hastalarda en sık gözlenen 20 tanı ile ilgili veriler de toplandı. Buna göre, TB gelişen hastaların reçetelerinde çalışma süresi boyunca en sık saptanan tanı böbrek/üreter taşı/renal kolikti (%20,3). Bunu ikinci sırada diabetes mellitus (%10,2) izlerken, diğer sık görülen durumlar (≥%5) esansiyel hipertansiyon (%8,6), gastroözofajiyal reflü hastalığı (%8,6), hipotiroidizm (%6,7), akciğerin diğer hastalıkları (%6,7), göğüs ağrısı (%6,7), karın ağrısı (%6,7) ve peptik ülser (%5,1) idi. Kaydı toplanan tanılar içinde en az sık gözlenen ise tüberküloz sekeli, depresif nöbet, aterosklerotik kalp hastalığı, akut sinüzit, akut bronşit ve bulantı/kusma idi (her bir tanı %3,4). TB gelişmeyen hastalarda ise en sık karşılaşılan durum "genel muayene" idi (%28,6). Bu hastaların reçetelerinde sık karşılaşılan diğer başlıca tanılar (≥%5) sırasıyla gastroözofajiyal reflü (%13,1), esansiyel hipertansiyon (%12,6), akut üst solunum yolu enfeksiyonu (%10,6) ve miyalji (%6,8) idi. Bu grupta en az sık kaydedilen tanı ise baş ağrısıydı (%2,3), (Tablo 10).

Tablo 10. Kısa izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişimine göre en sık karşılaşılan tanıların sayı ve yüzde dağılımı.

	TB(-)		TB(+)	
Özellik	**n**	**%**	**n**	**%**
Gastroözofajiyal reflü hastalığı	6292	13,1	5	8,5
Esansiyel hipertansiyon	6060	12,6	5	8,5
Peptik ülser	1487	3,1	3	5,1
Akut üst solunum yolu enfeksiyonu	5083	10,6	2	3,4
Akut bronşit	1213	2,5	2	3,4
Karın ağrısı	1237	2,6	4	6,8
Böbrek/üreter taşı, renal kolik	≤1110	≤2,3*	12	20,3
Diyabet	≤1110	≤2,3*	6	10,2
Genel tıbbi muayene	13 759	28,6	≤2	≤3,4*
Hipotiroidizm	≤1110	≤2,3*	4	6,8
Akciğerin diğer hastalıkları	≤1110	≤2,3*	4	6,8
Göğüs ağrısı	≤1110	≤2,3*	4	6,8
Miyalji	3278	6,8	≤2	≤3,4*
Diğer	9667	20,1	8	13,6
Toplam	48 076	100,0	59	100,0

*Diğer sütundaki grupta en sık rastlanan tanılar arasında yer almasına rağmen, bulunduğu grupta "diğer tanılar" kısmı içinde yer alan ve en az sıklıkta olan tanıdan daha az sıklıkta görülmektedir.

6.3. Uzun İzlem Döneminde Rölatif TB Riski ve İlişkili Faktörler

6.3.1. Kontrol ve tedavi gruplarının demografik özellikleri

1 Nisan 2013-31 Aralık 2015 tarihleri arasını kapsayan RBS'ye kayıtlı romatolojik hastalık tanılı reçetelerden, 1 Nisan 2013-31 Aralık 2013 tarihleri arasında sisteme kaydedilip 2 yıllık izlem süresi boyunca izlenen alt kümesinde anti-TNF-α(-) grubundaki hasta sayısı 411 383, anti-TNF-α(+) grubundaki hasta sayısı 2117 olarak bulundu.

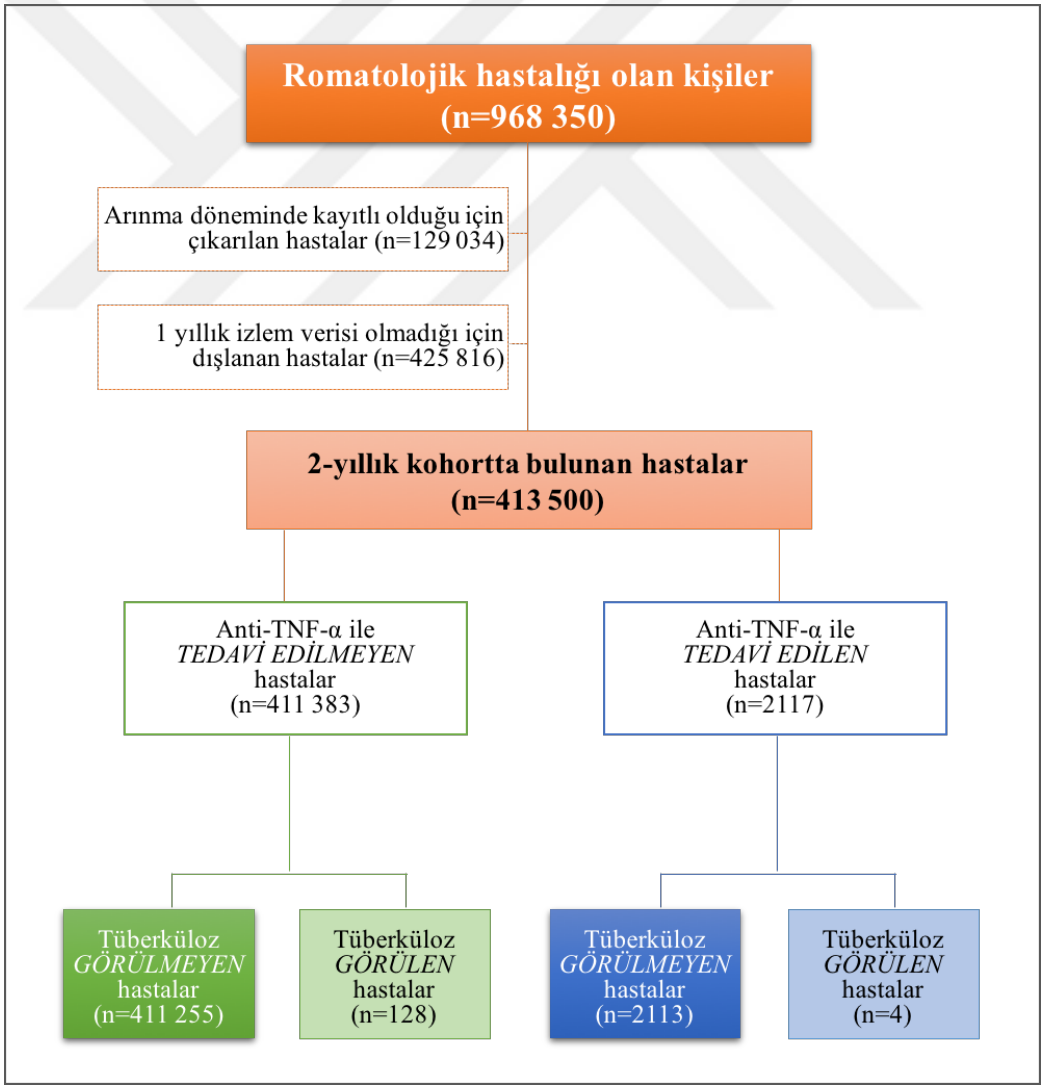
Grupların demografik özellikleri incelendiğinde anti-TNF-α(-) grubundaki hastaların %70,3'ü kadın iken, anti-TNF-α(+) grubundaki hastaların %45,7'sinin kadın olduğu belirlendi. Grupların yaş ortalamaları ise anti-TNF-α(-) grubunda 52,7 ± 17,1, anti-TNF-α(+) grubunda 41,9 ± 13,4 olarak saptandı. Gruplar erişkin/çocuk dağılımı açısından değerlendirildiğinde kontrol ve tedavi gruplarındaki erişkin oranının sırasıyla %97,3 ve %97,1 olduğu bulundu. Romatolojik hastalık alt grupları incelendiğinde, anti-TNF-α(-) grupta en sık karşılaşılan tanı RA (%82,1) iken bunu sırasıyla AS (%14,1), JİA (%2,0) ve PsA'nın (%1,8) izlediği tespit edildi. Anti-TNF-α kullanan hastalarda ise en sık karşılaşılan romatolojik tanı AS (%49,5) idi; diğer tanıların sıralaması ise RA (%42,3), PsA (%4,2) ve JİA (%4,0) olarak belirlendi. Grupların ana demografik ve klinik özelliklerinin ayrıntıları Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Uzun izlem döneminde kontrol ve tedavi gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin sayı ve yüzde dağılımı.

	Anti-TNF-α(-) Grubu (n=411 383)		**Anti-TNF-α(+) Grubu (n=2117)**	
Özellik	**n**	**%**	**n**	**%**
Cinsiyet				
Kadın	288 636	70,3	967	45,7
Erkek	121 894	29,7	1150	54,3
Yaş grubu				
Çocuk	11 243	2,7	62	2,9
Erişkin	399 299	97,3	2055	97,1
Romatolojik hastalık				
RA	363 020	82,1	1190	42,3
AS	62 275	14,1	1391	49,5
PsA	7 939	1,8	118	4,2
JİA	8 704	2,0	112	4,0

6.3.2. Gruplar arasında rölatif TB riski ve ilişkili faktörler

Anti-TNF-α(-) grubunda reçeteleri izlenen 411 383 hastanın içinde 128 hastanın iki yıl içinde TB teşhisi aldığı saptandı (31 / 100 000 hasta). Anti-TNF-α(+) grubunda ise 2 117 hastanın 4'ünde TB geliştiği bulundu (189 / 100 000 hasta), (Şekil 4). Bu veriler doğrultusunda, anti-TNF-α ilaçların kullanıldığı romatolojik hastalığı bulunan kişilerde iki yıl içinde bu ilaçların kullanımına bağlı rölatif TB riski 6,07 (%95 GA: 2,25-16,42) olarak belirlendi. İki yıl boyunca izlenen bu hastaların içinde anti-TNF-α ilaç kullanımına atfedilebilir TB riski %0,158 olarak saptandı ve riskin oluşması için iki yıllık NNH 634 olarak hesaplandı. Buna göre, iki yıl boyunca anti-TNF-α ile tedavi edilen her 634 romatoloji hastasının birinde TB gelişeceği bulundu.



Şekil 4. Uzun izlem dönemindeki kohort kollarında tüberküloz görülme durumu.

Çalışma kohortu, cinsiyet, yaş ve romatolojik hastalık alt gruplarının bu riske olası etkileri yönünden de değerlendirildi. Buna göre erkek cinsiyette romatolojik hastalık nedeniyle anti-TNF-α ilaç kullanımına bağlı rölatif TB riskinin anlamlı şekilde 5,4 kat artmış olduğu (%95 GA: 1,69-17,17), buna karşın kadınlardaki rölatif TB riskine ait 4,3 katlık artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (%95 GA: 0,60-31,13) belirlendi. Yaş grupları incelendiğinde, anti-TNF-α(-) grupta yalnızca bir çocukta TB geliştiği, anti-TNF-α(+) gruptaki çocuk hastalarda ise TB'ye rastlanmadığı bulundu. Anti-TNF-α kullanımına bağlı tüm TB olguları erişkin hastalarda saptandı. Bu nedenle, anti-TNF-α kullanan erişkinlerdeki rölatif TB riski de genel kohort ile benzer şekilde 6,12 kat artmış bulundu (%95 GA: 2,26-16,55). Romatolojik hastalık alt grupları incelendiğinde, anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif risk artışının çalışmada araştırılan hastalıklardan RA (RR 5,70; %95 GA: 1,41-23,08) ve PsA (RR 13,46; %95 GA: 1,58-114,40) ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Uzun izlem döneminde cinsiyet, yaş ve romatolojik hastalık alt grubuna göre anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riskinin karşılaştırılması.

Özellik	**Anti-TNF-α(-) Grubu**		**Anti-TNF-α(+) Grubu**		**RR**	**%95 GA**	**P değeri**
	TB(-) (n)	**TB(+) (n)**	**TB(-) (n)**	**TB(+) (n)**			
Cinsiyet							
Kadın	288 567	69	966	1	4,32	0,60-31,13	0,208
Erkek	121 835	59	1147	3	5,39	1,69-17,17	0,021
Yaş grubu							
Çocuk	11 242	1	62	0	0	-	1,0
Erişkin	399 172	127	2051	4	6,12	2,26-16,55	0,005
Romatolojik hastalık							
RA	362 913	107	1188	2	5,70	1,41-23,08	0,049
AS	62 242	33	1390	1	1,36	0,19-9,92	0,528
PsA	7934	5	117	1	13,46	1,58-114,4	0,085
JİA	8699	5	112	0	0	-	1,0

6.3.3. Grup içi rölatif TB riski ve ilişkili faktörler

Çalışma gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri grup içi TB gelişimine göre de incelendi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 52,7 ± 17,1 iken, tedavi grubunun yaş ortalaması 41,9 ± 13,4 olarak saptandı. Romatolojik hastalığı nedeniyle anti-TNF-α tedavi kullanmamış ve kullanmakta olan hastalar arasındaki bu yaş ortalaması farklılığı istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p<0,0001). Grup içi yaş ortalamaları TB gelişimine göre değerlendirildiğinde, hem anti-TNF-α(-) grubu hem de anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişiminin yaştan anlamlı olarak etkilenmediği tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Uzun izlem döneminde TB gelişimine göre çalışma gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması.

	TB(-)		**TB(+)**		**P değeri**
Özellik	**Yaş**	**SS**	**Yaş**	**SS**	
Anti-TNF-α(-) Grubu	52,7	17,1	51,9	14,4	0,5309
Anti-TNF-α(+) Grubu	41.9	13,3	39,8	6,7	0,5759
P değeri			<0,0001		

Grup içi diğer demografik özellikler değerlendirildiğinde, anti-TNF-α(-) grubunda TB gelişenlerdeki kadın/erkek oranının TB gelişmeyenlerdekine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0,0001). Anti-TNF-α(+) grupta ise kadın/erkek oranı TB gelişimine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (p=0,6302). Çocuk/erişkin oranında da hem anti-TNF-α(-) hem de anti-TNF-α(+) grupta TB gelişimine göre anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 14).

Grup içi bazı klinik özellikler incelendiğinde, anti-TNF-α(-) hastalarda romatolojik hastalık alt gruplarında en sık rastlanan teşhisin TB gelişenlerde ve gelişmeyenlerde RA (sırasıyla %82,1 ve %71,4) olduğu ve bunu yine iki grupta da AS'nin takip ettiği (sırasıyla %14,1 ve %22,0) izlendi. Romatolojik hastalık alt grubu

dağılımı TB gelişimine göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu ve bunun TB gelişenlerde AS oranının daha yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi (p=0,0068). Anti-TNF-α(+) hastalarda ise TB gelişenlerde en sık rastlanan romatolojik hastalık RA iken (%50,0), TB gelişmeyenlerde ise AS (%49,5) idi. Anti-TNF-α(+) hastalarda romatolojik hastalık alt grup dağılımında TB gelişimine göre anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,1847), (Tablo 14).

Tablo 14. Uzun izlem döneminde TB gelişimine göre çalışma gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Anti-TNF-α(-) Grubu				**Anti-TNF-α(+) Grubu**			
	TB(-)		**TB(+)**		**TB(-)**		**TB(+)**	
Özellik	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Cinsiyet								
Kadın	288 567	70,3	69	53,9	966	45,7	1	25,0
Erkek	121 835	29,7	59	46,1	1147	54,3	3	75,0
P değeri	<0,0001				0,6302			
Yaş grubu								
Çocuk	11 242	2,7	1	0,8	62	2,9	0	0
Erişkin	399 172	97,3	127	99,2	2051	97,1	4	100,0
P değeri	0,2719				-			
Romatolojik hastalık								
RA	362 913	82,1	107	71,4	1188	42,3	2	50,0
AS	62 242	14,1	33	22,0	1390	49,5	1	25,0
PsA	7934	1,8	5	3,3	117	4,2	1	25,0
JİA	8699	2,0	5	3,3	112	4,0	0	0
P değeri	0,0068				0,1847			

Çalışmadaki gruplar ayrıca TB dışı granülomatöz enfeksiyonlar yönünden de incelendi. Anti-TNF-α(-) grupta TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda diğer granülomatöz enfeksiyonların prevalansı benzer bulundu (sırasıyla %7,8 ve %5,0, p=0,2018). Bu enfeksiyonlar kendi alt grupları açısından değerlendirildiğinde, kandida dışı diğer granülomatöz enfeksiyonların TB gelişen hastalarda (%2,3), gelişmeyenlerdekine göre (%0,2) >11 kat fazla olduğu belirlendi (p=0,0026). Kandidal granülomatöz enfeksiyonlar ise TB gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (sırasıyla %5,5 ve %4,8, p=0,874). Anti-TNF-α(+) grupta ise TB gelişen hastalarda TB dışı başka bir granülomatöz enfeksiyon saptanmadı. TB gelişmeyen hastaların ise %3,5'inde kandidal, %0,2'sinde kandida dışı diğer granülomatöz enfeksiyon tespit edildi.

6.3.4. Anti-TNF-α kullanan hastalarda ilaç kullanım özellikleri

Uzun izlem döneminde anti-TNF-α kullanan hastaların reçetelerine yansıyan tüm ilaç kullanım özellikleri de incelendi. Anti-TNF-α kullanan hastalarda kişi başına düşen ortalama reçete sayısı 17,0 ± 11,5 olarak bulundu. Bu hastalarda anti-TNF-α ilaç içeren toplam reçete sayısı 10 242 iken, hasta başına düşen anti-TNF-α içeren reçete sayısı 4,8 ± 3,2 idi.

Bu hastaların ilaç kullanım özellikleri ayrıca TB gelişimine göre de değerlendirildi. TB gelişen hastalarda bu özellikler maruziyet süresi olarak adlandırılan TB gelişimine dek olan süre boyunca kaydedildi. Uzun izlem döneminde TB gelişen hastalarda ortalama maruziyet süresi 466,3 ± 169,3 gündü. TB gelişmeyen hastalar ise iki yıl boyunca izlenmiştir. Bu nedenle bu gruptaki reçete değişkenlerinin her biri, bu ortalama maruziyet süresi göz önünde bulundurularak ayarlandıktan sonra TB gelişen hastalardaki değişkenlerle karşılaştırıldı. Buna göre uzun dönem izlenen hastalardan TB gelişen ve gelişmeyenler arasında hasta başına düşen reçete sayısı, reçete başına düşen ilaç kalem sayısı, hasta başına düşen anti-TNF-α ilaç içeren reçete sayısı ve hasta başına düşen anti-TNF-α kutu sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Uzun izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik	**TB(-)**		**TB(+)**	**P değeri***
	2 yıl boyunca	Ayarlanmış	Maruziyet süresince	
Hasta başına düşen reçete, n (± SS)	42,3 ± 36,7	27,0 ± 23,4	11,8 ± 5,6	0,1942
Reçete başına düşen ilaç kalem, n (± SS)	2,5 ± 1,6	1,6 ± 1,0	2,0 ± 1,1	0,4243
Hasta başına düşen anti-TNF-α içeren reçete, n (± SS)	4,8 ± 3,2	3,1 ± 2,0	2,8 ± 1,7	0,7644
Hasta başına düşen anti-TNF-α kutu, n (± SS)	18,1 ± 14,6	11,6 ± 9,3	19,8 ± 23,0	0,0793

*Maruziyet süresine göre ayarlanmış değişkenler ile yapılan karşılaştırmaya göre hesaplanmıştır.

Anti-TNF-α kullanan hastalarda bu ilaçların ATC-5 düzeyindeki kullanımı ayrıca TB gelişimine göre de incelendi. TB gelişen hastalarda en sık reçete edilen ilaç etanersept iken (%63,6), bunu adalimumab (%36,4) izledi; bu hastaların reçetelerinde infliksimab, golimumab ve sertolizumaba rastlanmadı. TB gelişmeyen hastalarda ise daha az sıklıkta olmakla birlikte en sık reçete edilen ilaç yine etanersept (%42,8) idi; diğer ilaçların kullanım sıklığı ise infliksimab (%24,1), adalimumab (%20,3), golimumab (%12,6) ve sertolizumab (%0,2) olarak sıralandı (Tablo 16).

Tablo 16. Uzun izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişimine göre anti-TNF-α kullanımının sayı ve yüzde dağılımı.

	TB(+)		**TB(-)**		**Toplam**	
Özellik	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Etanersept	4379	42,8	7	63,6	4386	42,8
İnfliksimab	2472	24,1	0	0,0	2472	24,1
Adalimumab	2080	20,3	4	36,4	2084	20,3
Golimumab	1291	12,6	0	0,0	1291	12,6
Sertolizumab	16	0,2	0	0,0	16	0,2
Toplam	10 238	100,0	11	100,0	10 249	100,0

Uzun dönem izlenen hastalardaki anti-TNF-α ilaç kullanımı TB gelişimine göre karşılaştırıldığında TB gelişen hastalardaki etanersept kullanım yüzdesi ile gelişmeyen hastalardaki etanersept kullanım yüzdesi arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,2233). Ayrıca TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda adalimumab kullanımı açısından da anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,2504).

Anti-TNF-α kullanan hastalarda, immün sistem üzerinde etkili olan ve romatolojik hastalıklarda kullanılması olası diğer ilaçların da TB gelişimine etki edebileceği göz önünde bulundurularak, bu hastaların reçeteleri immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç nicelikleri yönünden de değerlendirildi. TB gelişen hastaların %75'inde immünsupresif/sistemik kortikosteroid kullanımı varken, TB gelişmeyen hastaların %38,3'ünde sistemik kortikosteroid ve/veya immünsupresif kullanımı saptandı (%5,5 immünsupresif, %67,4 sistemik kortikosteroid ve %27,1 immünsupresif + sistemik kortikosteroid); iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,1606). Reçete başına düşen ilaç kullanımı değerlendirildiğinde ise, TB gelişen hastalarda her bir reçetedeki ortalama immünsupresif veya sistemik kortikosteroid ilaç kalem sayısı (1,0 ± 0,0) TB gelişmeyenlerdekine (1,3 ± 0,3) kıyasla anlamlı olarak azdı (p=0,0457). Buna karşın bu iki grup arasında reçete başına düşen immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç kutu sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Uzun izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda immün sisteme etkili diğer ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik	**TB(-)**		**TB(+)**	**P değeri***
	2 yıl boyunca	Ayarlanmış	Maruziyet süresince	
Reçete başına düşen immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç kalem, n (± SS)	2,1 ± 0,5	1,3 ± 0,3	1,0 ± 0,0	0,0457
Reçete başına düşen immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç kutu, n (± SS)	6,6 ± 4,4	4,2 ± 2,8	2,3 ± 2,3	0,1752

*Maruziyet süresine göre ayarlanmış değişkenler ile yapılan karşılaştırmaya göre hesaplanmıştır.

6.3.5. Anti-TNF-α kullanan hastalarda en sık karşılaşılan tanılar

Romatolojik hastalığı nedeniyle anti-TNF-α kullanan kişilerde ilave komorbid durumların TB gelişimi ile ilişkisini incelemek üzere bu hastalarda da sık gözlenen 20 tanıya ilişkin veri toplandı. Buna göre, TB gelişen hastaların reçetelerinde çalışma süresi boyunca en sık saptanan tanı anemiydi (%11,8). Bunu ikinci sırada akciğerin diğer hastalıkları (%10,5) ve böbrek/üreter taşı (%10,5) izlerken, diğer sık görülen durumlar (≥%5) genel tıbbi muayene (%9,2), akut üst solunum yolu enfeksiyonu (%9,2), gastroözofajiyal reflü hastalığı (%7,9), vitamin eksikliği (%5,3) ve esansiyel hipertansiyon (%5,3) idi. Bu hastalarda kaydı toplanan en sık 20 tanı arasında en az sıklıkta gözlenen tanı TB sekeli, üst solunum yolu hastalığı, artrit ve miyaljiydi (her biri %2,6). TB gelişmeyen hastalarda ise en sık karşılaşılan durum genel tıbbi muayeneydi (%32,3). Bu hastaların reçetelerinde sık karşılaşılan diğer başlıca tanılar (≥%5) sırasıyla esansiyel hipertansiyon (%12,6), gastroözofajiyal reflü (%12,5), akut üst solunum yolu enfeksiyonu (%10,7) ve miyalji (%7,1) idi (Tablo 18). Bu hastalarda kaydedilen en sık 20 tanı arasında en az sıklıkta gözlenen ise kronik böbrek yetmezliğiydi (%2,2).

Tablo 18. Uzun izlem döneminde anti-TNF-α(+) grubunda TB gelişimine göre en sık karşılaşılan tanıların dağılımı.

	TB(-)		TB(+)	
Özellik	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Genel tıbbi muayene	8453	32,3	7	9,2
Gastroözofajiyal reflü hastalığı	3275	12,5	6	7,9
Esansiyel hipertansiyon	3308	12,6	4	5,3
Akut üst solunum yolu enfeksiyonu	2810	10,7	7	9,2
Miyalji	1847	7,1	2	2,6
Peptik ülser	726	3,1	≤2	≤2,6*
Karın ağrısı	691	2,6	≤2	≤2,6*
Anemi	≤581	≤2,2*	9	11,8
Böbrek/üreter taşı, renal kolik	≤581	≤2,2*	8	10,5
Akciğerin diğer hastalıkları	≤581	≤2,2*	8	10,5
İridosiklit	≤581	≤2,2*	3	3,9
Göğüs ağrısı	v581	≤2,2*	3	3,9
Akut bronşit	≤581	≤2,2*	3	3,9
Diğer tanılar	5906	22,6	16	21,1
Toplam	26 166	100,0	76	100,0

*Diğer sütundaki grupta en sık rastlanan tanılar arasında yer almasına rağmen, bulunduğu grupta "diğer tanılar" kısmı içinde yer alan ve en az sıklıkta olan tanıdan daha az sıklıkta görülmektedir.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

7.1. Genel Veriler

Ülkemiz geçtiğimiz yüzyılın ilk yarısında ciddi bir TB epidemisi atlattıktan sonra 1950'lerden itibaren Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Verem Savaş Derneğinin çalışmalarıyla birlikte önce aşılama sonra taramanın da eklenmesiyle TB ile mücadelede önemli kazanımlar elde etmiştir. Bununla birlikte, Türkiye DSÖ'nün Avrupa'da TB'yi durdurmaya yönelik yüksek öncelikli ülkeler kategorisinde bulunmaya devam etmektedir. Mevcut çalışma, bu yönüyle TB açısından kritik önemini koruyan Türkiye'de romatolojik hastalıklarda anti-TNF-α ilaç kullanımına bağlı TB riskini belirlemeye yönelik ulusal düzeyde yapılan ilk araştırma olma niteliğini taşımaktadır (Zaloğlu, 1989; Yildirim ve ark., 2013; WHO, 2007; ECDC/WHO Europe, 2016). Bu çalışma verisinin toplandığı 2013-2015 yılları arasındaki 3 yıllık zaman dilimi içerisinde 70 milyonu aşkın kişiye ait reçetelerdeki tanılar analiz edildi ve yaklaşık 15 bin kişide TB hastalığı teşhisine rastlandı. İnsidans hızının 100 bin kişide 21 olarak belirlendiği bu çalışma, DSÖ'nün aynı yıllara ilişkin raporlarına sırasıyla 100 bin kişide 20 (aralık: 19-22), 18 (aralık: 16-21) ve 18 (aralık: 16-21) olarak yansıyan insidans hızlarıyla bu bakımdan uyumluluk göstermektedir (ECDC/WHO Europe, 2015; WHO, 2015; WHO, 2016).

Çalışmanın üç yıllık tüm periyoduna dair veriler, ilk üç ayını oluşturan arınma dönemine ait, kohort kollarına dahil edilmeyen veriler ile birlikte değerlendirildiğinde, çalışmanın gerekçesine zemin oluşturabilecek bazı ipuçları elde edildi. Buna göre; üç yıllık tüm periyotta ve arınma döneminde, anti-TNF-α kullananlar da dahil olmak üzere, TB saptanan hastalardaki romatolojik hastalık sıklığı (sırasıyla %3,6 ve %3,7) benzer iken, arınma döneminde anti-TNF-α kullanmayıp TB saptanan hastalardaki romatolojik hastalık sıklığı ise %1,0 bulundu. Ayrıca TB insidansı tüm çalışma periyodunda romatolojik hastalıklarda 56/100 000, arınma periyodunda anti-TNF-α kullanmayan ve romatolojik hastalığa sahip kişilerde ise 2/100 000 olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında izlem süresi dışında ilk bakışta saptanabilen temel farklılıklardan birinin anti-TNF-α ilaç kullanma durumu olması, TB ile karşılaşma riskinin bu ilaç grubunu kullanan hastalarda daha fazla olabileceğine işaret etmektedir.

TB sıklıkla akciğerleri etkilese de Türkiye dahil olmak üzere birçok ülkede solunum dışı TB oranlarında artış bildirilmektedir (Çakar, 2014; García-Rodríguez ve ark., 2011; Memish ve ark., 2014). Türkiye'de 2001-2007 yılları arasında yapılan bir çalışmada TB olgularının %25,9'unun solunum dışı tutulum olduğu bildirilmiştir (Gunal ve ark., 2011). Bağışıklığın baskılandığı romatolojik olgularda da solunum dışı *M. tuberculosis* enfeksiyonunun sık görüldüğü bildirilmiştir (Greenberg, 2002). Epidemiyolojik çalışmalarla yapılan bir meta-analizde ise solunum dışı TB için önemli risk faktörlerinden birinin kadın cinsiyet olduğu bildirilmiştir (Webster ve Shandera, 2014). Bu çalışmaya dahil edilen hastalardaki TB tanısı alt tipleri romatolojik hastalık var olup olmamasına göre incelendiğinde, solunum dışı TB yüzdesinin romatolojik hastalık eşlik edenlerde, eşlik etmeyenlere kıyasla daha fazla olduğu bulundu (%29'a karşılık %19,2) (Tablo 2). Bu çalışmaya dahil edilen romatolojik hastalıkların >%80'inin RA olması ve bu endikasyondaki kadın hasta hakimiyeti, romatolojik hastalıklara eşlik eden TB'deki bu solunum dışı tutulum artışını açıklayan nedenlerden biri olabilir.

Çalışmanın arınma periyodu verileri dışlandıktan sonraki 839 316 hastaya ait tüm verileri incelendiğinde araştırma kapsamındaki romatolojik endikasyon dağılımı açısından en sık karşılaşılan hastalığın RA olduğu (%81,2) ve bunun sırasıyla AS (%14,8), JİA (%2,1) ve PsA (%1,9) tarafından izlendiği görüldü (Şekil 1). Romatolojik hastalıklarda anti-TNF-α kullanımı ile TB riski arasındaki ilişkiyi araştıran birçok kayıt/kohort çalışması yalnızca RA hastalarını içerirken (Wolfe ve ark., 2004; Askling ve ark., 2005; Yamada ve ark., 2006; Brassard ve ark., 2009; Seong ve ark., 2007; Tam ve ark., 2010; Atzeni ve ark., 2012; Ke ve ark., 2013; Arkema ve ark., 2015), bu ilaç grubunun endikasyon spektrumunun genişlemesiyle birlikte romatolojik hastalıklar da dahil farklı endikasyonları içeren kayıt/kohort çalışmaları yayımlanmıştır (Gómez-Reino ve ark., 2007; Tubach ve ark., 2009; Kim ve ark., 2014; Chan ve ark., 2017; Winthrop ve ark., 2013; Baddley ve ark., 2014). Bu çalışmalardan en fazla sayıda hasta içerenlerinden birinde 10 yıl süresince yalnızca RA hastaları olmak üzere toplam 48 782 hasta incelenmiş ve anti-TNF-α dışı biyolojik ve sentetik DMARD kullanan hastalar değerlendirilmiştir (Arkema ve ark., 2015). Çoklu endikasyon içeren ve 10 yıllık kayıt verisine dayanan başka bir çalışmada ise RA (%74,9), AS/PsA/psöriyazis (%24,1) tanılarından birine sahip 48

349 hasta anti-TNF-α ve anti-TNF-α dışı sentetik DMARD açısından karşılaştırılmıştır (Baddley ve ark., 2014). Birden fazla enflamatuvar hastalığın dahil edildiği başka bir çalışmada ise hastaların %78,3'ünde RA, %21,7'sinde spondiloartropati bildirilmiştir (Chan ve ark., 2017). Türkiye'de aynı ilişkiyi araştırmayı amaçlayan çalışmalar ise çoğunlukla romatolojik endikasyonlar olmak üzere yalnızca anti-TNF-α kullanan hastaları içermekte ve çalışmanın genel hasta popülasyonu açısından böyle kıyaslamayı mümkün kılmamaktadır (Hanta ve ark., 2008; Elbek ve ark., 2009; Dogan ve ark., 2012; Borekci ve ark., 2015; Kisacik ve ark., 2016; Ozguler ve ark., 2016). Mevcut bulgular, bu çalışmada değerlendirilen romatolojik endikasyon dağılımının literatüre yansıyan bulgularla benzerlikler gösterdiğini, bununla birlikte çalışmaya dahil edilen hasta sayısının ise mevcut kayıt çalışmalarına göre çarpıcı oranda yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Anti-TNF-α ilaçlar, bu çalışmada incelenen ruhsatlı romatolojik endikasyonlarının dışında Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi enflamatuvar barsak hastalıklarında, psöriyaziste ve ayrıca endikasyon dışı olarak Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus, sarkoidozis vb. enflamatuvar hastalıklarda da kullanılmaktadır (Cessak ve ark., 2014). Bu çalışmada, reçetelenmiş olan anti-TNF-α ilaçların %76,1'inin araştırılan romatolojik hastalıklar için kullanıldığı tespit edildi. Çoklu endikasyon içeren ve 1998-2007 arasındaki kayıtları içeren bir çalışmada kullanılan anti-TNF-α ilaçların %88,4'ünün psöriyazis dahil bu romatolojik hastalıklarda kullanıldığı bildirilmiştir (Baddley ve ark., 2014). Anti-TNF-α kullanımı mikobakteriyel enfeksiyon ilişkisini araştıran ve 2000-2008 yılları arasında yapılmış başka bir araştırmada ise RA ve AS nedenli anti-TNF-α kullanımı %65 olarak bildirilmiştir (Winthrop ve ark., 2013). Yakın zamanda ABD'de yapılan bir başka çalışmada bir yıl içindeki >600 000 anti-TNF-α ilaç reçetesi incelenmiş ve bunların %66,7'sinin romatologlar tarafından yazıldığı bildirilmiştir (Alghamdi ve ark., 2016). Bu çalışmada incelenen romatolojik endikasyonlardaki anti-TNF-α kullanımı genel hatlarıyla literatürde bildirilen bulgularla uyumlu olmakla birlikte, mevcut farklılıklar çalışmaların yapıldığı zaman dilimlerinin ve buna bağlı olarak ilaçların aldığı endikasyon çeşitliliğinin farklılıklarından kaynaklanabilir. Diğer yandan, bu çalışmada anti-TNF-α kullanan hastaların, tüm hastaların yaklaşık %2'sini oluşturduğu saptandı. İsveç'te yapılan ve 1998-2006 yılları arasını kapsayan

bir ulusal RA kohort çalışmasında hastaların %9,8'inin anti-TNF-α kullandığı bildirilmiştir (Askling ve ark., 2009). Türkiye'de biri RA diğeri AS hastalarından oluşan ve çoğunluğu ikinci ve üçüncü basamak kuruluşlar olmak üzere çok merkezli iki ayrı kayıt çalışmasında ise anti-TNF-α ilaç kullanılan hasta oranlarının sırasıyla %9,8 ve %16,4 olduğu bildirilmiştir (Bal ve ark., 2015; Bodur ve ark., 2012). Bizim çalışmamızdaki görece düşük anti-TNF-α ilaç kullanım oranı, çalışmaya esas oluşturan RBS veri tabanının önemli veri kaynaklarından birinin birinci basamak sağlık kurumları olması ve anti-TNF-α ilaç tedavisinin hemen her zaman ikinci ve üçüncü basamak merkezlerde başlatılması ile açıklanabilir. Birinci basamağın TB açısından taşıdığı önem göz önüne alındığında, çalışma, romatolojik hastalıklardaki anti-TNF-α ilaç kullanımını birinci basamağı da gözeten daha geniş bir perspektifle yansıtması bakımından ilgili literatüre katkı sağlayabilir.

7.2. Kontrol ve Tedavi Gruplarının Demografik Özellikleri

Kontrol ve tedavi gruplarının demografik özelliklerine ilişkin ilk olarak hasta sayıları incelendiğinde; kontrol grubunun bir yıllık izlemine 690 930 ve iki yıllık izlemine 411 383 hasta dahil edilmişken, tedavi grubundaki hasta sayılarının sırasıyla 7925 ve 2117 olduğu bulundu (Şekil 2 ve Şekil 3). Anti-TNF-α kullanan hastaların oranında gözlenen bu rölatif düşüşün nedenlerinden biri, mevcut çalışmada iki yıllık izlemi olduğu halde, bu zaman dilimi içinde farklı anti-TNF-α ilaç kullanmış hastaların ilgili kohorta dahil edilmemesi olabilir. Yakın zamanda İtalya'da RA hastalarıyla yapılan bir kayıt çalışmasında ilk yıl içindeki anti-TNF-α tedavi geçiş oranlarının %11-18 arasında değiştiği bildirilmiştir (Esposti ve ark., 2017). Bu doğrultuda sayının oransal düşüklüğüne, aynı anti-TNF-α ilacı alan kişilerin iki yıl süreyle tedavide kalma oranlarının bir yıllık kısa süreli izleme göre daha düşük olması da katkı yapmış olabilir. Nitekim, 2016 yılında yapılan bir meta-analizde anti-TNF-α ilaç bırakma oranlarının ilk yılda %27 iken, ikinci yılda %37 olduğu bildirilmiştir (Souto ve ark., 2016).

Grupların demografik özellikleri birbirleri karşılaştırıldığında ise, kısa ve uzun süreli izlem dönemlerinde birbirine paralel olacak şekilde farklılıklar ve benzerlikler

tespit edildi (Tablo 3 ve Tablo 11). Anti-TNF-α(-) grubunda kadınların oranı %70 iken anti-TNF-α(+) grubunda bu oranın %45 olduğu gözlendi. Birden fazla endikasyonda TB riskinin araştırıldığı bir çalışmada anti-TNF-α kullanmayan ve kullanan hastalardaki kadınların oranı %73,6 ve %63,1 olarak bildirilmiştir (Chan ve ark., 2017). Türkiye'de benzer endikasyon çeşitliliğiyle yapılan başka bir tek merkezli çalışmada ise anti-TNF-α kullanan hastalardaki kadın oranı %49, çok merkezli başka bir çalışmada ise %53 olarak bulunmuştur (Borekci ve ark., 2015; Kisacik ve ark., 2016). Anti-TNF-α kullanımına göre kadın oranlarındaki bu farkın nedenlerinden biri grupların endikasyon dağılımı ile açıklanabilir. Nitekim, bu çalışmada anti-TNF-α(-) gruplarında RA oranı %82,1-82,5 aralığındayken, anti-TNF-α(+) gruplarında bu oranlar %38,3-42,3 aralığındadır; anti-TNF-α kullananlarda en sık endikasyon %49,5-%54,6 ile AS olarak gözlenmiştir. Bu bakımdan, özellikle kadın hastaların baskın olduğu RA ile erkek hastaların baskın olduğu AS dağılımı gruplar arasındaki bu farkı yaratan nedenlerden biri olabilir.

Çalışmadaki kollar karşılaşılan endikasyon dağılımı açısından da farklılık gösterdi: Anti-TNF-α(-) grubuna kıyasla anti-TNF-α(+) grubunda RA oranında bir azalma gözlenirken, AS, PsA ve JİA oranlarında artış eğilimi gözlendi (Tablo 3 ve Tablo 11). Kesin tanı kriterleri olmayan ve birinci basamak imkanlarıyla tanı konabilecek RA'ya kıyasla, diğer endikasyonların teşhisinde ikinci ve üçüncü basamak merkezlerde yoğunlaşan radyolojik ve klinik değerlendirmelerin rol oynaması (Smolen ve ark., 2016; Braun ve Sieper, 2007; Dhir ve Aggarwal, 2013; Prakken ve ark., 2011), ancak bu düzeydeki sağlık merkezlerinde başlatılabilen anti-TNF-α ilaç tedavisi ile örtüşerek ilaç kullanımı açısından bu tanıların dağılımında farklılık yaratmış olabilir. Türkiye'de anti-TNF-α kullanan hastalarda TB riskini araştıran çalışmalarda da bu çalışmayla uyumlu olarak endikasyon dağılımı açısından AS'nin benzer oranlarda RA'ya daha baskın olduğu, PsA'nın ise %4,7-6,3 arasında değiştiği bildirilmiştir (Hanta ve ark., 2008; Elbek ve ark., 2009; Borekci ve ark., 2015; Kisacik ve ark., 2016). RA/AS dağılımındaki bu fark çalışma gruplarının yaş ortalamalarındaki anlamlı farklılığı açıklayan nedenlerden biri olabilir. Çocuk ve erişkin dağılımı açısından anti-TNF-α kullanımına göre bir farklılık gözlenmezken, anti-TNF-α(-) hastaların yaş ortalaması, anti-TNF-α(+) hastalara göre bir ve iki yıllık izlem sürelerinde sırasıyla 10,0 ve 10,8 yaş daha fazlaydı. Özellikle 60 yaştan sonra

prevalansı %2'lere kadar çıkan RA'nın, hastaların %80'inin belirtilerini 30 yaştan önce gösteren AS'ye kıyasla anti-TNF-α(-) grupta baskın olması, anti-TNF-α(+) grupta ise bu dağılımın dengelenmesi gruplar arasında tespit edilen yaş farkına sebep olmuş olabilir (Rasch ve ark., 2003; Braun ve Sieper, 2007).

7.3. Gruplarda TB İnsidansı ve Rölatif TB Riski

Çalışmada incelenen romatolojik hastalıklarda TB insidansı anti-TNF-α(-) grupta bir ve iki yıllık izlemde sırasıyla 19 /100 000 ve 31 / 100 000 olarak saptandı. Çalışmanın yapıldığı dönemde ülkedeki TB insidans hızının 18-20 / 100 000 olduğu göz önünde bulundurulduğunda (ECDC/WHO Europe, 2015; WHO, 2015; WHO, 2016), bu romatolojik hastalıklara sahip bir hasta popülasyonundaki TB riskinin bir yıllık izlem açısından genel nüfus ile benzer olduğu, ancak iki yıllık izlem sonunda bu riskin 1,5 kat kadar artmış olduğu dikkati çekmektedir. Bu bulgu, RA hastalarında TB riskinin genel nüfusa göre 2-10 kat arttığını gösteren çalışmalara kıyasla daha düşük görünmekle birlikte (Carmona ve ark., 2003; Askling ve ark., 2005; Brassard ve ark., 2009; Arkema ve ark., 2015), aradaki fark birkaç nedenden kaynaklanıyor olabilir. Öncelikle bu çalışmalara kıyasla mevcut çalışmadaki hasta popülasyonu %17,5 oranında AS, PsA ve JİA endikasyonlarını kapsamaktadır. Nitekim, TB ile RA dışında AS dahil belirli immün aracılı hastalıklar arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (Ramagopalan ve ark., 2013) ancak PsA ve JİA ile ilgili literatüre yansıyan yeterli veri yoktur. Romatolojik hastalık popülasyonundaki TB risk artışının görece düşük olması ayrıca hastaların izlendiği süreden de kaynaklanıyor olabilir. Örneğin riskin 10 kat arttığını gösteren çalışmada tedaviye yeni başlamış hastalarda anlamlı risk artışı olmadığı, söz konusu riskin başta sentetik DMARD'larla olmak üzere uzun süreli tedavi edilenlerde arttığı bildirilmiştir (Brassard ve ark., 2009). Buna ilave olarak, 4,2 kat TB risk artışını bildiren çalışmada ise hastalar 6-7 yıl izlenmiştir (Arkema ve ark., 2015). Bunun dışındaki bir diğer faktör yaş olabilir. Söz konusu çalışmalardaki hasta popülasyonu yaş ortalaması çoğunlukla >60 yaş iken (Carmona ve ark., 2003; Brassard ve ark., 2009; Arkema ve ark., 2015), bu çalışmadaki anti-TNF-α(-) grupları yaş ortalaması 52-53 arasında değişmekteydi. Ayrıca TB insidans hızının Türkiye'de yaş ilerledikçe arttığı

ve ≥65 yaş üzerinde en yüksek olduğu bildirilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015). Tüm bu tespitler, çalışmada incelenen romatolojik hastalığa sahip bireylerde anti-TNF-α kullanımı olmasa dahi bazal bir risk artışının mevcut olduğuna ve bunun hastalık süresi ve yaş ile birlikte daha artabileceğine işaret etmektedir.

Anti-TNF-α(+) grubundaki TB insidans hızları ise kısa ve uzun dönemde sırasıyla 88 / 100 000 ve 189 / 100 000 olarak saptandı. Bu bulgular, anti-TNF-α(-) kullanmayan hastalardaki yalnızca iki yıllık izlemde gözlenen bazal riske kıyasla, anti-TNF-α kullanımına bağlı ilk yılda 4,7, ikinci yılda ise 6,1 kat RR artışı ifade etmektedir. Ayrıca genel popülasyon ile kıyaslandığında ise bu durum özellikle iki yıllık kullanım sonunda 10 katlık bir risk artışına karşılık gelmektedir. Başta RA olmak üzere romatolojik hastalıklarda anti-TNF-α kullanımına bağlı risk artışı farklı ülkelerdeki birçok kayıt çalışmasında gösterilmiştir (Wolfe ve ark., 2004; Askling ve ark., 2005; Brassard ve ark., 2006; Gómez-Reino ve ark., 2007; Tubach ve ark., 2009; Winthrop ve ark., 2009; Ke ve ark., 2013; Baddley ve ark., 2014; Chung ve ark., 2013; Navarra ve ark., 2014; Chan ve ark., 2017; Lee ve ark., 2017). Bu çalışmalardan genel popülasyondaki TB insidans hızının 25 / 100 000 olduğu İspanya'da yapılan ve 2002-2006 yılları arasındaki verilere dayanan bir kayıt çalışmasında anti-TNF-α kullanılan hastalardaki rölatif TB riskinin genel nüfusa göre 7 kat, anti-TNF-α kullanmayan RA hastalarına kıyasla ise 2,4 kat artmış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca anti-TNF-α tedavisi kullanan hastalardaki latent TB enfeksiyonu taraması ve tedavisine ilişkin önerilerin devreye girmesiyle anti-TNF-α kullanımına bağlı riskin 5,8'den 2,4'e indiği bildirilmiştir (Gómez-Reino ve ark., 2007). Genel popülasyondaki TB insidans hızının 3,5 / 100 000 olduğu İsveç'te ise RA hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada da genel farkındalık ve tarama planlarının uygulanmasıyla riskte 7,9'dan 2,4'e gerileme bildirilmiştir (Arkema ve ark., 2015). Türkiye'de 2005-2010 yılları arasındaki farklı zaman dilimlerinde anti-TNF-α kullanan 179-240 arasında değişen hasta sayılarıyla yapılan üç adet tek merkezli çalışmada TB insidansının %0,8-1,6 arasında bulunduğu bildirilmiştir (Hanta ve ark., 2008; Elbek ve ark., 2009; Dogan ve ark., 2012). Anti-TNF-α ilaç kullanan yaklaşık 2 bin kişinin ortalama 27,9 ay izlendiği tek merkezli bir çalışmada ise TB insidansı yaklaşık %0,5 bulunmuştur (Borekci ve ark., 2015). Çok merkezli yapılan yakın zamanlı başka bir çalışmada ise anti-TNF-α ilaç kullanan 10,434 hasta

incelenmiş ve TB insidansı %0,7 olarak bildirilmiştir (Kisacik ve ark., 2016). Bizim çalışmamızla özellikle izlem süresi açısından benzer ve anti-TNF-α ilaç kullanan hasta sayısı açısından karşılaştırılabilir olan bu son iki çalışmadaki görece yüksek TB insidansına, kısmen bu çalışmalara alınan hastaların sırasıyla 2003-2013 ve 2002-2012 arasında kaydedilmesi etki etmiş olabilir. Nitekim anti-TNF-α ilaçlarda TB riskinin izlenmesine ilişkin ilk genelge 2005 yılı sonunda yayımlanmış ve 2007 ve 2009'da ilave düzenlemeler yapılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009). Bu çalışma periyotlarının önemli bir bölümünde bu düzenlemelerin var olmaması, TB insidansının görece daha fazla olmasına yol açabilmekle birlikte, bizim çalışmamızdaki anti-TNF-α kullanımına bağlı tespit edilen düşük TB insidansı bu düzenlemelerin daha fazla benimsenmesi ve başarılı olması ile sağlanmış olabilir. Bu farklılığa neden olan bir başka faktör de TB insidans hızının 2000'lerin başından 2015'e dek yarıya yakın azalmış olması olabilir (Yildirim ve ark., 2013; WHO, 2016).

Bu çalışmada incelenen romatolojik hastalıklarda anti-TNF-α kullanımına bağlı mutlak riskin bir yılda %0,07, iki yılda ise %0,16 olarak bulunması, ilgili bu zaman dilimleri boyunca anti-TNF-α kullanan hastalarda NNH'nin de sırasıyla 1442 ve 634 olarak hesaplanmasına olanak sağladı. Buna göre anti-TNF-α tedavi alan her 1442 hastadan birinde ilk yıl, her 634 hastadan birinde iki yıl içinde TB gelişeceği öngörüldü. Asya ülkelerinde anti-TNF-α kullanımına bağlı TB riskini araştıran bir çalışmada Türkiye'ye benzer TB insidans hızına sahip (21 / 100 000) Japonya'da anti-TNF-α kullanımı sonucu oluşacak NNH'nin adalimumab ile 163, infliksimab ile 256 ve etanersept ile 2646 hesaplandığı bildirilmiştir (Navarra ve ark., 2014). Bu bulgular, bizim çalışmamızda incelenen popülasyonlarda onaylı beş anti-TNF-α ilacın da kullanılması ve hem kısa hem uzun dönemde her beş hastadan ikisinin etanersept kullanıyor olması göz önünde bulundurulduğunda, bulgularımızla uyumlu görünmektedir. Buna ilave olarak, çalışmada izlem süresinin 2 katına çıkmasıyla mutlak TB riskinin >2 kat artışı riskin anti-TNF-α maruziyet süresine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ancak çalışmada hasta başına düşen anti-TNF-α ilaç içeren reçete ve kutu sayısının ilk yıla kıyasla ikinci yılda yaklaşık 1,5 katına çıkması ilave faktörlerin de risk artışına etki edebileceğine işaret etmektedir. Nitekim Fransa'da yapılan bir kayıt çalışmasında son kullanılan anti-TNF-α ilaç tedavisine başlandıktan

sonra ortalama TB gelişme süresinin 13,3 ay olduğu, özellikle ilk yıldan sonra etanersept ile riskin aynı kaldığı ancak adalimumab ve infliksimab ile artma eğilimi sergilediği bildirilmiştir (Tubach ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda da, bir yıllık izlemde TB riskinin diğer ilaçlara kıyasla etanersept ile anlamlı olarak daha fazla olması, ikinci yılda ise ilaçlar arasında herhangi bir fark olmaması bunu kısmen desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışma kapsamındaki anti-TNF-α ilaçlar arasında yalnızca bir yıllık izlemde gözlenen bu fark, etanersept, infliksimab ve adalimumabı RA hastalarındaki TB riski açısından karşılaştıran ve bu monoklonal antikorların etanersepte kıyasla TB riskini artırdığını bildiren sistematik meta-analiz bulgusuyla zıt görünmektedir (Ai ve ark., 2015). Literatürdeki bu bulguları destekleyecek şekilde, monoklonal antikorlara kıyasla füzyon proteini olan etanersept kullanımıyla gözlenen düşük TB riskinin, TNF sinyal ileti mekanizması ve biyoaktivitesi üzerindeki blokajının daha kısmi ve/veya geçici olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Ehlers, 2005; Solovic ve ark., 2010). Türkiye'de yapılan bir kayıt çalışmasında TB riskinin etanersept ve adalimumaba kıyasla infliksimab ile arttığı bildirilmiştir (Kisacik ve ark., 2016). Hastaların ortalama 28 ay izlendiği başka bir çalışmada ise anti-TNF-α ilaçlar arasında TB riski açısından bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (Borekci ve ark., 2015). Bu bakımdan çalışmamızdaki bulguların literatürle kısmen çelişmesinde, TB gelişen hasta sayısının azlığı, anti-TNF-α kullanan hastaların %40'ından fazlasının etanersept kullanıyor olması ve etanersept ile görülen TB riskinin ilk yılda belirgin olması katkı yapmış olabilir. Literatüre yansıyan risk farklılıklarının daha çok RA odaklı olması (Ai ve ark., 2015), ciddi enfeksiyon riski açısından bu ilaçlar açısından farklılık saptanmamış olması (de La Forest Divonne ve ark., 2017), romatolojik hastalıkların eşlik eden tedavileriyle birlikte TB riskine farklı yatkınlık yaratma olasılığı (Ramagopalan ve ark., 2013) ve bu ilaçların farklı endikasyonlarda farklı ağırlıklarda kullanılması (Willrich ve ark., 2015; Arkema ve ark., 2015) vb. nedenler, bu bulguların daha ilaç odaklı dizayn edilmiş klinik çalışmalarda araştırılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

7.4. TB Riski ile İlişkili Faktörler

Çalışmadaki kontrol ve tedavi grupları cinsiyet, yaş ve romatolojik hastalık alt tiplerinin dağılımları açısından farklılık gösterdiği için, bu özellikler anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif riski etkileme olasılıkları üzerinden de incelendi. Bu kısım tartışılırken, söz konusu demografik ve klinik özelliklerin anti-TNF-α(-) ve anti-TNF-α(+) grup içindeki TB gelişimindeki etkileri birlikte ele alınmıştır.

7.4.1. Cinsiyet

TB, erkek/kadın oranı 1,3-2,1 arasında değişmekle birlikte nedeni bilinmediği halde daha çok erkekleri etkileyen bir hastalıktır (Neyrolles ve Quintana-Murci, 2009; WHO, 2017). Türkiye'de bu çalışmanın öncesindeki 2012 yılında TB insidans hızının her 100 bin erkekte ve kadında sırasıyla 23,0 ve 15,8 olduğu bildirilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015). Romatolojik hastalığı olup anti-TNF-α kullanmayan hastalarda kısa izlem dönemindeki TB gelişimi cinsiyete göre incelendiğinde, TB gelişmeyenlerdeki kadın/erkek oranı %69,5/%30,5 iken, TB gelişen hastalardaki oranın %54,2/%45,8 olduğu ve hemen hemen aynı oranların uzun dönemde de elde edildiği gözlendi (Tablo 6 ve Tablo 14). Anti-TNF-α(-) grubu içinde TB gelişen hastalarda erkek cinsiyet lehine bu anlamlı artışın aksine, anti-TNF-α kullanan hastalarda ise TB gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu durum ilk bakışta romatolojik hastalığı olanlarda da erkek cinsiyetin TB gelişme riskine yatkınlık yarattığına ancak anti-TNF-α kullanan hastalardaki riskin cinsiyetten etkilenmediğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, çalışma popülasyonunun tümünde anti-TNF-α kullanımına bağlı TB riski kadın ve erkekler açısından ayrı ayrı ele alındığında ise rölatif TB riskinin her iki cinsiyette de artış eğilimi sergilediği, bu durumun kısa dönemde kadınlarda, uzun dönemde ise erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 4 ve Tablo 12). Literatürde anti-TNF-α kullanımına bağlı TB risk artışını bildiren birçok çalışmanın RA (kadın hasta hakimiyetinin gözlendiği bir endikasyon) ile yapılması cinsiyetin etkisini değerlendirmeyi güçleştirmektedir (Wolfe ve ark., 2004; Askling ve ark., 2005; Arkema ve ark., 2015). TB insidans hızının 53 /100 000 olduğu Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise erkek cinsiyetin anti-TNF-α kullanımına bağlı TB riski

açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Chan ve ark., 2017). Hastaların 1,7-2,5 yıl izlendiği çalışma bu yönüyle uzun dönemde erkeklerdeki anlamlı RR artışına ilişkin mevcut çalışma bulgusuyla uyumlu görünmektedir. Buna ilave olarak, Türkiye'de yapılan ve romatolojik hastalıkların dahil edildiği iki büyük çalışmada ise anti-TNF-α kullanan hastalarda gözlenen TB riskinde cinsiyet etkisinin saptanmadığı bildirilmiştir (Borekci ve ark., 2015; Kisacik ve ark., 2016). Bu durum, anti-TNF-α(+) gruptaki TB gelişiminin cinsiyetten bağımsız olduğunu gösteren mevcut çalışma bulgularını desteklemektedir. Bununla birlikte, anti-TNF-α(-) gruptaki erkek cinsiyet etkisinin, anti-TNF-α(+) grupta gözlenmemesinin nedenlerini aydınlatacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.4.2. Yaş

Yaş, bireylerdeki TB riskine etki eden ve ilerlemesiyle bu riski artıran önemli bir demografik özelliktir (Tocque ve ark., 1998). Türkiye'de de her ne kadar TB olgularının en sık toplandığı aralıkları 15-24 ve 25-34 yaş grupları oluşturuyor olsa da, TB insidans hızının yaşla birlikte giderek arttığı ve ≥65 yaşta en yüksek oranlara ulaştığı bildirilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015). Yakın zamanda yapılan ve RA ve spondiloartropati hastalarını içeren bir çalışmada 60 yaş ve üzerinde olmanın anti-TNF-α kullanımına bağlı TB gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Chan ve ark., 2017). Bununla uyumlu olarak, TB riskini ilk gösteren kayıt çalışmalarında tespit edilen TB olgularının büyük çoğunluğunun 60 yaş üzerinde olduğu görülmüştür (Wolfe ve ark., 2004; Askling ve ark., 2005). Başka bir çalışmada da her 10 yıllık yaş artışının anti-TNF-α kullanımına bağlı TB riskini 1,7 kat artırdığı bildirilmiştir (Tubach ve ark., 2009). TB riskini gösteren çeşitli kayıt çalışmalarında karşılaştırılan gruplar yaş ortalamaları açısından incelendiğinde ise, anti-TNF-α kullanmayan hastalarda 58,5 ila 71,4 aralığında, anti-TNF-α kullanan hastalarda ise 56 ila 75,6 aralığında değiştiği gözlenmiştir (Wolfe ve ark., 2004; Arkema ve ark., 2015; Baddley ve ark., 2014; Dixon ve ark., 2010). Bu bulgular, çalışmamızda anti-TNF-α(-) grubunda 52,1-52,7 ve anti-TNF-α(+) grubunda 41,9-43,0 arasında değişen yaş ortalamaları ile kıyaslandığında çalışma popülasyonumuzun anti-TNF-α ile TB riskini gösteren diğer kayıt çalışmalarına göre

daha genç bir hasta grubu olduğuna işaret etmektedir. Nitekim Türkiye'de bu alanda yapılan diğer çalışmalarda da anti-TNF-α alan hastaların yaş ortalamasının 39,7 ila 43,6 arasında değiştiği gözlenmiştir (Borekci ve ark., 2015; Ozguler ve ark., 2016; Kisacik ve ark., 2016). Bu çalışmada anti-TNF-α(-) ve anti-TNF-α(+) gruplarının yaşları farklı olsa da, her bir grubun kendi içinde TB gelişen ve gelişmeyen hastalardaki yaş ortalamalarının birbirinden farklı olmaması, yaşın bu çalışmada belirlenen riski etkilememiş olduğuna işaret etmektedir (Tablo 5 ve Tablo 13). Tüm bu tespitlerin ışığında, bu çalışmadaki TB riskinin diğer çalışmalarla uyumlu olmasına rağmen görece daha genç bir hasta popülasyonunda ortaya konması, bu hastaların yaşamlarının önemli bir bölümünde genellikle tedaviye ihtiyaç duyması ve TB insidans hızının yaşla birlikte artması gibi faktörler söz konusu bu riskin uzun dönemde daha fazla artacağını düşündürmektedir.

TB gelişme durumu çocuk ve erişkin yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riski, TB gelişen tüm olgular erişkin yaşta olduğu için hemen hemen aynı oranda erişkin grupta da gözlendi ancak çocuklarda böyle bir risk belirlenemedi (Tablo 4 ve Tablo 12). Ancak çocuklarda da anti-TNF-α kullanımına bağlı TB olgusu bildirilmiştir (Armbrust ve ark., 2004). Bu nedenle, her iki grupta da tedavi edilen popülasyonların yaklaşık %3'ünü oluşturan çocuk hasta sayısının azlığı, TB insidansının kısa dönem izlemde %0,1 uzun dönem izlemde %0,2 olması göz önünde bulundurulduğunda, riskin saptanmasına yetmemiş olabilir. Nitekim, Türkiye'de 2017 yılında yayımlanan bir olgu raporunda 12 yaşındaki JİA'lı bir çocukta anti-TNF-α kullanımına bağlı TB geliştiği bildirilmiştir (Acar ve ark., 2017).

7.4.3. Romatolojik hastalıklar

Mevcut uluslararası ve ulusal kılavuzlarda anti-TNF-α kullanımı öncesi TB taraması ve TB riskinin izlenmesi endikasyondan bağımsız olarak önerilmektedir (Solovic ve ark., 2010; Nordgaard-Lassen ve ark., 2012; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016). Bununla birlikte, çalışmamızdaki anti-TNF-α kullanımına bağlı TB riski, romatolojik endikasyondan da etkilenmiş olabilir. Anti-TNF-α kullanmayan grupta

TB gelişen ve gelişmeyen hastalardaki endikasyon dağılımı incelendiğinde her iki izlem döneminde de TB olgularının içinde AS oranının anlamlı olarak fazla olduğu saptandı (Tablo 6 ve Tablo 14). AS hastalarında erkek hasta oranının yüksek olması ve TB insidansının erkeklerde fazla olması karıştırıcı faktörler gibi görünse de, anti-TNF-α(+) grupta TB gelişimine göre böyle bir endikasyon dağılım farklılığının olmaması, AS'deki TB riskinin hastalığın kendisinden veya anti-TNF-α dışı tedavilerden de kaynaklanabileceğine işaret etmektedir. Bununla uyumlu olarak, immün aracılı hastalıklar ile TB ilişkisini araştıran bir çalışmada anti-TNF-α öncesi dönemde AS'nin TB riskini 3,9 kat artırdığı bildirilmiştir (Ramagopalan ve ark., 2013). AS tedavisinde TB riski ile ilişkili olabilecek tedavilerden kortikosteroidlerin kullanımı sınırlı yere sahiptir (Braun ve Sieper, 2002; van der Heijde ve ark., 2017). Bir diğer alternatif tedavi olan sülfasalazinin TB açısından koruyucu olduğu bildirilmiştir (Lim ve ark., 2017). Yakın zamanlı bir derleme de anti-TNF-α dışı biyolojik ilaçların AS dahil kronik enflamatuvar artritlerde TB riskini artırmadığı bildirilmiştir (Cantini ve ark., 2017). Mevcut bulgular, AS'de tedavinin rolü tam olarak dışlanamasa da hastalık lehine bir TB risk artışı olabileceğine işaret etmekle birlikte, bu endikasyonda anti-TNF-α kullanılmasa da TB riskinin daha öncelikli olarak izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışma kohortu romatolojik hastalık alt tiplerine göre gruplandığında ise, anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB riskinin kısa izlem döneminde RA'da (RR 4,5), uzun dönemde ise RA'da (RR 5,7) ve PsA'da (RR 13,5) anlamlı olarak arttığı saptandı (Tablo 4 ve Tablo 12). RA hastalarına ilişkin 13 kayıt/kohort çalışmasını içeren bir meta-analizde rölatif TB riski 4,0 bulunmuştur (Ai ve ark., 2015). Randomize kontrollü 29 çalışmadan oluşan başka bir meta-analizde ise RA açısından Odds oranı 2,3 olarak saptanmış, AS'de ise anlamlı fark bildirilmemiştir (Zhang ve ark., 2017). Çalışmamızda RA'yı risk açısından öne çıkaran bulgumuz bu bakımdan mevcut literatürle uyumludur. Diğer yandan, güven aralığı çok geniş olsa da, PsA için uzun dönemde saptanan RR artışı literatüre yansıyan bulgulara göre ilk kez gösterilmiştir. PsA'da anti-TNF-α kullanımına bağlı şüpheli olgu bildirimleri mevcuttur (Solovan ve Chiticariu, 2013). Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada da anti-TNF-α kullanan hastalardan TB gelişenlerin %5,6'sında PsA saptanmış, ancak bu oranın TB gelişmeyenlerdekinden (%6,0) farklı olmadığı

bildirilmiştir (Kisacik ve ark., 2016). Latent TB enfeksiyonuna sahip PsA'lı hastalardan oluşan bir kohortta ise iki yıllık izlem sonrasında TB gelişimi görülmediği bildirilmiştir (Atteno ve ark., 2014). Bununla birlikte, PsA'lı hastaların yaklaşık %80'inde romatolojik belirtilerden önce deri lezyonları ile ortaya çıkan psöriyazis da bulunmaktadır (Olivieri ve ark., 2009). Özellikle aşikar psöriyazisin TDT ölçümlerinde yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir (Tsiouri ve ark., 2009). Bu nedenle psöriyazisli hastalara latent TB enfeksiyonu tanısının daha fazla konduğu ve bu hastaların daha fazla TB profilaksisi aldığı ileri sürülmektedir (Bassukas ve ark., 2011). Anti-TNF-α kullanmayan psöriyazis ve psöriyatik artritli hastalardan oluşan başka bir kohort çalışmasında ise şiddetli hastalığın TB riskini 1,5 kat artırdığı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2013). Bu hastalarda olası fazla profilaksiye rağmen bazal riskin fazla olması, PsA'lı hastalarda genel popülasyona kıyasla anti-TNF-α kullanımı ilişkili rölatif TB riskinin daha belirgin bir şekilde arttığını düşündürmektedir.

7.4.4. İlaç kullanım özellikleri

Anti-TNF-α kullanan hastaların reçetelerine yansıyan ilaç kullanım parametreleri TB riskine olası etkileri açısından da karşılaştırıldı. Bu bakımdan kısa ve uzun izlem dönemlerinde TB gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında, hasta başına düşen anti-TNF-α kutu sayısı dahil olmak üzere tek farklı parametrenin TB gelişen hastalarda daha az saptanan reçete başına düşen immünsupresif/sistemik kortikosteroid ilaç kalem sayısı olduğu belirlendi. Kanada'da yapılan bir çalışmada biyolojik ilaç kullanmayan hastalarda kortikosteroid ve geleneksel DMARD kullanımı ile TB riskinin arttığı gösterilmiştir (Brassard ve ark., 2009). Bu bulgu özellikle 1 aydan fazla süreyle orta-yüksek dozda sistemik kortikosteroid kullanımıyla TB riskinin arttığını bildiren çalışmaları desteklemektedir (Kim ve ark., 1998). Bununla birlikte eş zamanlı kortikosteroid ve biyolojik veya geleneksel DMARD kullanan hastalarda ise anlamlı bir TB riski artışı saptanmadığı bildirilmiştir (Brassard ve ark., 2006). Ayrı ayrı kullanıldıklarında TB riskini artırdığı gösterilen bu ilaç gruplarının eş zamanlı kullanımda bu etkiyi göstermemesi, kortikosteroidlerin kombine kullanımda TB gelişimine yetmeyecek dozlarda

uygulanma olasılığından kaynaklanmış olabilir. Her ne kadar mevcut çalışmada immünsupresif veya kortikosteroid dozu hesaplanmamış olsa da, bunu kısmen yansıtacak şekilde reçete başına düşen immünsupresif/kortikosteroid kutu sayısı incelendi ve TB gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında benzer olduğu gözlendi. Bu tespitler, romatolojik hastalıklarda anti-TNF-α ve kortikosteroidler dahil kombine immünsupresif ilaç kullanımı ile TB riski arasında doza bağlı ilişkileri test edecek şekilde tasarlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

7.4.5. Eşlik eden hastalıklar

Anti-TNF-α ilaçlar granülom yapısının bütünlüğünü bozan etkileri nedeniyle TB dışındaki diğer granülomatöz enfeksiyonların da riskini artırırlar (Wallis ve ark., 2004; Ehlers, 2005). Bu nedenle, çalışmadaki gruplar TB dışı granülomatöz enfeksiyonlar yönünden de karşılaştırıldı. Hem kısa hem uzun izlem döneminde anti-TNF-α kullanımına bağlı TB gelişen az sayıda olguda başka bir granülomatöz enfeksiyona rastlanmadı. Anti-TNF-α(-) grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ise granülomatöz enfeksiyonların TB gelişen hastalarda daha fazla meydana geldiği görüldü. Bu enfeksiyonlar kandida ve kandida dışı olarak sınıflandırıldığında hem kısa hem uzun dönemde en sık gözlenen tanı olan kandida enfeksiyonlarının TB gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer oranda geliştiği bulundu. Diğer yandan kandida dışı granülomatöz enfeksiyonlar ise TB gelişen hastalarda, gelişmeyenlerdekine göre 11-15 kat daha fazla gözlendi. RA ile ilgili bir olgu-kontrol çalışmasında granülomatöz dahil hastaneye yatış gerektiren fırsatçı enfeksiyonların RA hastalarında daha fazla saptandığı bildirilmiştir. Bu bakımdan geleneksel DMARD'ların riski artırmadığı ve hatta metotreksatın riski azalttığı, oral kortikosteroidlerin ise doza bağımlı olarak riski artırdığı belirtilmiştir (Smitten ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda anti-TNF-α kullanılmayan hastalarda ayrıntılı ilaç bilgisi toplanmadığı için bu yönde bir karşılaştırma yapılamamaktadır. Bununla birlikte, TB gelişen hastalarda diğer granülomatöz enfeksiyonların da fazla olması ve anti-TNF-α(-) ve anti-TNF-α(+) grupta TB gelişmeyen hastalarda diğer granülomatöz enfeksiyonların da benzer şekilde düşük oranda olması, granülomun yapısal bütünlüğünü bozan ortak bir mekanizmaya işaret etmektedir.

Anti-TNF-α kullanan hastaların reçetelerinde çalışmada incelenen romatolojik endikasyonların dışındaki en sık karşılaşılan tanılar TB gelişimine göre de incelendi. Buna göre, TB gelişmeyen hastalarda en sık reçete yazma nedenini oluşturan genel tıbbi muayene, bu hastalıkların tedavisinin uzun dönem sürmesi ve ilaçların tekrar reçetelenmesi için düzenli izlem gerektiren seyri ile uyumludur. İkinci sıklıkta (%12,5-13,1) görülen gastroözofajiyal reflü hastalığının Türkiye'de normal popülasyondaki prevalansı %12,5 ila %24,7 arasında değişmekte, insidansının ise yıllık %0,5 olduğu tahmin edilmektedir (Bor ve Yuksel, 2017; Doğan, 2009). Bu tanıyla sık karşılaşılması, antienflamatuvar etkisinden yararlanmak üzere reçete edilen NSAİ'ler ve kortikosteroidler ile birlikte bu ilaçların potansiyel gastrointestinal advers etkilerine karşı asit baskılayıcı ilaçların reçete edilmesi zemin oluşturmuş olabilir. Bu ilaçların Türkiye'de aşırı kullanımına dair bildirimler de bu savı desteklemektedir (Başaran ve ark., 2017). Bir diğer sık (%12,6) endikasyon olan esansiyel hipertansiyonun Türkiye'deki 4-yıllık insidansı 2010 yılında yayımlanan bir çalışmada yaş gruplarına göre artış göstermekle birlikte %21,3 olarak bildirilmiştir (Arici ve ark., 2010). Bu çalışmada esansiyel hipertansiyonun genel nüfustan daha az görülmesi, çalışmamızda anti-TNF-α kullanan hastaların yarısının AS ve JİA nedeniyle çoğunlukla <30 yaşta olması nedeniyle görece genç bir popülasyona sahip olmasından kaynaklanmış olabilir.

TB gelişen az sayıdaki hastada hem kısa (%20,3) hem uzun (%10,5) izlem döneminde en sık gözlenen tanılardan biri böbrek/üreter taşıydı. AS hastalarında yapılan bir kohort çalışmasında nefrolityazis insidansının genel popülasyona göre ve anti-TNF-α kullanımıyla artmakla birlikte %0,5 olduğu bildirilmiştir (Jakobsen et al 2014). Bu çalışmada, üriner sistem taşlarının TB gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre daha sık gözlenmesinin nedenlerinden biri hastaların bir veya birkaçında TB'nin genitoüriner sistemi tutarak taş ve ilişkili belirti/bulgular oluşturması olabilir (Merchant ve ark., 2013). Nitekim Türkiye'de yapılan çalışmalarda anti-TNF-α kullanımına bağlı TB'nin daha çok solunum dışı tutulum sergilediği bildirilmiştir (Borekci ve ark., 2015; Kisacik ve ark., 2016). Kısa izlem döneminde sık karşılaşılan bir diğer tanı olan diyabet (%10,2) TB geliştirme riskini artırdığı bilinen durumlardan biridir (Bates ve ark., 2015). Her ne kadar bu durum karıştırıcı bir faktör gibi görünse de, uzun izlem döneminde TB gelişen hastalarda bu

tanıyla karşılaşılmamış olması bu olasılığı zayıflatmaktadır. Buna ilave olarak, Türkiye'de anti-TNF-α kullanımına bağlı daha fazla TB olgusu saptanan çalışmalarda da diyabet ile bu yönde bir ilişki bildirilmemiştir (Cagatay ve ark., 2010; Borekci ve ark., 2015; Kisacik ve ark., 2016). Bununla birlikte, bu hasta grubunda anti-TNF-α kullanımının diyabet riskinden bağımsız TB riskini saptayabilmek için daha ayrıntılı dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Uzun izlem döneminde TB gelişen hastalarda en sık karşılaşılan tanı olan aneminin (%11,8), TB gelişmeyen hastalarda ise %2,2'den az olması, bu durumun TB hastalarında enflamasyona bağlı olarak sık görülmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir (Minchella ve ark., 2015).

7.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın aşağıda sıralanan bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle bu çalışma, reçete izlemine dayanan bir kohort olması nedeniyle TB gelişimi bu kayıtlardaki tanılar esas alınarak belirlendi, bakteriyolojik veya radyolojik olarak doğrulanmadı. Bununla birlikte TB bildirimi zorunlu hastalıklardan biri olduğu için, bu tanının gelişigüzel konma olasılığı oldukça düşüktür. Ayrıca çalışma öncesindeki üç aylık arınma periyodunda TB tanısı olan hastaların çalışmadan dışlanması, devam eden TB olgularının çalışmaya dahil edilmemesini sağladı. Bunun dışında çalışmadaki TB tiplerinin yeni olgu veya latent enfeksiyon reaktivasyonu olup olmadığı hakkında veri toplanmadı ancak anti-TNF-α kullanımına bağlı TB olguların çoğunun reaktivasyon olduğu bildirilmiştir (Solovic ve ark., 2010). Çalışmada anti-TNF-α kullanan grupta TB gelişimine göre izoniyazid profilaksisi alma durumu belirlenmedi. Türkiye'de yapılan çalışmalardan birinde anti-TNF-α kullanımı öncesi profilaksi ile TB gelişimi arasında bir ilişki bulunmadığı, bir diğerinde ise profilaksi uyuncu düşük olanlarda TB gelişiminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Borekci ve ark., 2015; Kisacik ve ark., 2016). Literatüre katkı yapması bakımından, TB gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında izoniyazid profilaksisi durumunun karşılaştırılmaması çalışmanın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Son olarak, bu tez projesi tasarlanırken bu kohortta elde edilen verilerin, çalışmaya konu olan ilaçların gerçek hayattaki advers etki bildirimleriyle de karşılaştırılması planlanmıştı. Ancak karşılaştırmayı mümkün kılacak bütüncül ve ayrıntılı veri elde edilemediği için bu kohorttaki verilerin gerçek yaşamda bildirilen TB advers etkileriyle ilişkisi kurulamadı.

7.6. Sonuçlar

Bu çalışma, Türkiye'de bulunan tüm anti-TNF-α ilaçların ruhsatlı romatolojik endikasyonlarında kullanıldığında rölatif TB riskinin arttığını ulusal düzeyde gösteren ilk çalışmadır. Özellikle iki yıl izlenen hastalarda, anti-TNF-α kullanılmasa dahi genel popülasyona göre TB insidansının arttığının belirlenmesi, anti-TNF-α kullanımına bağlı rölatif TB risk artışını daha çarpıcı hale getirmektedir. Çalışma alanına giren romatolojik hastalıklardaki risk artışının kısa dönemde kadınlarda ve RA hastalarında, uzun dönemde ise erkeklerde, RA hastalarında ve zayıf da olsa PsA hastalarında belirgin olduğu görülmektedir. Bu risk artışının yalnızca bir veya iki yıllık kısa süreli izlemde ve görece genç bir popülasyonda belirlenmesi, bu hastalıklarda uzun dönem tedaviye ihtiyaç duyulduğu ve yaşlanma ile TB riskine yatkınlığın arttığı göz önünde bulundurulduğunda, riskin ileride daha da artacağını düşündürmektedir. Bu çalışma anti-TNF-α kullanılacak hastalarda TB riskine yönelik mevcut risk yönetim planının isabetliliğini doğrulamaktadır. Bununla birlikte, başta bahsedilen risk grupları olmak üzere, bu hastalardaki tarama ve izlem stratejilerini iyileştirmeye ve dolayısıyla TB gelişme riskini düşürmeye yönelik gelişim alanlarını belirlemek üzere dizayn edilecek ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir.

8. KAYNAKLAR

Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, Valleala H, Rantalaiho V, Pirilä L, Puolakka K, Uusitalo T, Blom M, Konttinen YT, Nordström D. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. J Rheumatol. 2015;42(3): 372-8.

Acar M, Karagozlu F, Sutcu M, Erol OB, Torun SH, Salman N, Somer A. Asymptomatic pulmonary tuberculosis in a child under TNF-alpha inhibitor therapy. Istanbul Med J. 2017;18(1): 47-9.

Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. Blood. 2012;119(3): 651-665.

Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor-α antagonist: a metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. J Rheumatol. 2015;42(12): 2229-37.

Alamanos Y, Voulgari PV, 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(3): 182-8.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9): 1580-8.

Alghamdi A, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Eguale T, Szeinbach S. Utilization and expenditures in anti-tumor necrosis factor drugs in Medicare Part D in 2013: a cross- sectional analysis. Value Heal. 2016;19(3): A272.

Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. Drug Healthc Patient Saf. 2013;79.

Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, Karatan O, Erdem Y, Hasanoglu E, Caglar S; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Hypertension incidence in Turkey (HinT): A population-based study. J Hypertens. 2010;28(2): 240-4.

Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J, ARTIS Study Group. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? Ann Rheum Dis. 2015;74(6): 1212-7.

Armbrust W, Kamphuis SSM, Wolfs TWF, Fiselier TJW, Nikkels PG, Kuis W, Wulffraat NM. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology. 2004;43(4): 529-31.

Armon K. Outcomes for juvenile idiopathic arthritis. Paediatr Child Heal (United Kingdom). 2014;24(2): 64-71.

Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C, Bertilsson L, Cöster L, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, van Vollenhoven R, Klareskog L, Feltelius N. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: Relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2009;68(5): 648-53.

Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Romanus V, Klareskog L, Feltelius N. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum. 2005;52(7): 1986-92.

Atteno M, Costa L, Matarese A, Caso F, Del Puente A, Cantarini L, Bocchino ML, Sanduzzi A, Scarpa R. The use of TNF-α blockers in psoriatic arthritis patients with latent tuberculosis infection. Clin Rheumatol. 2014;33(4): 543-7.

Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, Frati E, Foschi V, Gasparini S, Giardina A, Gremese E, Iannone F, Sebastiani M, Ziglioli T, Biasi D, Ferri C, Galeazzi M, Gerli R, Giacomelli R, Gorla R, Govoni M, Lapadula G, Marchesoni A, Salaffi F, Punzi L, Triolo G, Ferraccioli G. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. Autoimmun Rev. 2012;12(2): 225-9.

Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, Beukelman T, Patkar NM, Xie F, Saag KG, Herrinton LJ, Solomon DH, Lewis JD, Curtis JR. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: Results of the SAfety assessment of biologic ThERapy (SABER) study. Ann Rheum Dis. 2014;73(11): 1942-8.

Bal A, Ataman S, Bodur H, Rezvani A, Paker N, Tastekin N, Karatepe AG, Borman P, Yener M, Nas K, Sezgin M, Yazgan P, Tekeoğlu I, Dogu B, Altay Z, Kirnap M, Gurgan A, Gur A, Hizmetli S, Gunendi Z, Erdem R, Ugurlu H, Inal E, Olmez N, Kozanoglu E, Oken O, Ozel S, Dundar U, Akinci A, Ozturk C, Sivrioglu K, Duruoz MT, Aydog E, Capkin E, Altan L, Evcik D, Durmus O, Yagci I, Sendur OF, Sertpoyraz FM, Ozgul A, Senel K, Capaci K. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in Turkey: Results from the Turkish League against rheumatism rheumatoid arthritis registry. Turkish J Rheumatol. 2015;30(1): 16-22.

Balkwill F. TNF-α in promotion and progression of cancer. Cancer Metastasis Rev. 2006;25(3): 409-16.

Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4): 643-63.

Başaran NC, Lale O, Emaratpardaz Z, Taspinar MD, Öz SG. Overutilization of proton pump inhibitors and H 2 receptor antagonists in hospitalized medical patients. Cumhuriyet Med J 2017;39(2): 487-93.

Bassukas ID, Gaitanis G, Constantopoulos S. Diagnosis of tuberculosis in patients with psoriasis: the need for a modified approach. Eur Respir J. 2011;38: 231-2.

Bates M, Marais BJ, Zumla A. Tuberculosis comorbidity with communicable and noncommunicable diseases. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5: a017889.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4): 465-82.

Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/tnf--a primary mediator of the host response. Annu Rev Immunol. 1989;7: 625-55.

Birkland TP, Sypek JP, Wyler DJ. Soluble TNF and membrane TNF expressed on CD4+ T lymphocytes differ in their ability to activate macrophage antileishmanial defense. J Leukoc Biol. 1992;51(April): 296-9.

Bluett J, Barton A. What have genome-wide studies told us about psoriatic arthritis? Curr Rheumatol Rep. 2012;14(4): 364-8.

Bodur H, Ataman S, Bugdayci DS, Rezvani A, Nas K, Uzunca K, Emlakcioglu E, Karatepe AG, Durmus B, Sezgin M, Ayhan F, Yazgan P, Duruoz T, Yener M, Gurgan A, Kirnap M, Cakar E, Altan L, Soydemir R, Capkin E, Tekeoglu I, Aydin G, Gunendi Z, Nacir B, Salli A, Ozturk C, Memis A, Turan Y, Kozanoglu E, Sivrioglu K; Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği [TRASD] (Turkish League Against Rheumatism) Ankylosing Spondylitis [AS] Study Group. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. Rheumatol Int. 2012;32(1): 169-76.

Bor S, Yuksel ES. How is the gastroesophageal reflux disease prevalence, incidence, and frequency of complications (stricture/esophagitis/Barrett's esophagus/ carcinoma) in Turkey compared to other geographical regions globally? Turkish J Gastroenterol. 2017;28(1): 4-9.

Borekci S, Atahan E, Demir Yilmaz D, Mazican N, Duman B, Ozguler Y, Musellim B, Hamuryudan V, Ongen G. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor-a treatment. Respiration. 2015;90(3): 191-8.

Bouza E, Moya JG, Munoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Infect Dis Clin North Am. 2001;15(2): 335-61, vii.

Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. Clin Infect Dis. 2006;43(6): 717-22.

Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. Arthritis Care Res. 2009;61(3): 300-4.

Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in-situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1995;38(4): 499-505.

Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570): 1379-90.

Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. Arthritis Res. 2002;4(5): 307-21.

Brune, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pain Res. 2015;8: 105.

Buhrmann C, Shayan P, Aggarwal BB, Shakibaei M. Evidence that TNF-beta (lymphotoxin alpha) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. Arthritis Res Ther. 2013;15(6): R202.

Burmester G, Lanas A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, Scarpignato C, Smolen J, Hawkey C, Bajkowski A, Berenbaum F, Breedveld F, Dieleman P, Dougados M, MacDonald T, Mola EM, Mets T, Van den Noortgate N, Stoevelaar H. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. Ann Rheum Dis. 2011;70(5): 818-22.

Cagatay T, AydIn M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, Artim B, Kilicaslan Z. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. Rheumatol Int. 2010;30(11): 1459-63.

Cakar B. The evaluation of non-pulmonary tuberculosis cases according to years. Turk Toraks Derg. 2014;15(4): 142-9.

Calmon-Hamaty F, Combe B, Hahne M, Morel J. Lymphotoxin α stimulates proliferation and pro-inflammatory cytokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Cytokine. Elsevier Ltd; 2011;53(2): 207-14.

Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. Mediators Inflamm. 2017;2017: 8909834.

Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R; EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2003;30: 1436-9.

Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor α inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: A literature review and potential mechanisms of action. Clin Rheumatol. 2010;29(9): 1021-9.

Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci. 1975;72(9): 3666-70.

Cessak G, Kuzawińska O, Burda A, Lis K, Wojnar M, Mirowska-Guzel D, Bałkowiec-Iskra E. TNF inhibitors - Mechanisms of action, approved and off-label indications. Pharmacol Reports. 2014;66(5): 836-44.

Chan MJ, Wen YH, Huang YB, Chuang HY, Tain YL, Lily Wang YC, Hsu CN. Risk of tuberculosis comparison in new users of antitumour necrosis factor-α and with existing disease-modifying antirheumatic drug therapy. J Clin Pharm Ther. 2017; doi: 10.1111/jcpt.12644. [Epub ahead of print].

Chandrashekara S. Pharmacokinetic consideration of synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(8): 969-81.

Chatzantoni K, Mouzaki A. Anti-TNF-alpha antibody therapies in autoimmune diseases. Curr Top Med Chem. 2006;6(16): 1707-14.

Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Association between traditional systemic antipsoriatic drugs and tuberculosis risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: Results of a nationwide cohort study from Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2013;69(1): 25-33.

Chung KB, Lee EY, Im JP, Han SK, Yim JJ. Clinical characteristics and treatment responses of patients who developed tuberculosis following use of a tumor necrosis factor-α inhibitor. Korean J Intern Med. 2013;28(2): 174.

Cobo-Ibáñez T, Descalzo MÁ, Loza-Santamaría E, Carmona L, Muñoz-Fernández S. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: Data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. Rheumatol Int. 2014;34(7): 953-61.

Correll CK, Binstadt BA. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Res. 2014;75(1-2): 176-83.

Cruz-Knight W, Blake-Gumbs L. Tuberculosis: An overview. Prim Care. 2013;40(3): 743-56.

Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. Neuroimmunomodulation. 2016;22(0): 20-32.

Curtis JR, Lanas A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(12): 1819-28.

Da Silva JAP. Safety of glucocorticoids - clinical trials. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(5 Suppl 68): S99-103

de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. Joint Bone Spine. 2017;84(2): 133-40.

Degli Esposti L, Favalli EG, Sangiorgi D, Di Turi R, Farina G, Gambera M, Ravasio R. Persistence, switch rates, drug consumption and costs of biological treatment of rheumatoid arthritis: An observational study in Italy. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9: 9-17.

Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. Lancet. 2016;387(10024): 1211-26.

Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;44(2): 141-8.

Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis. 2010;69(3): 522-8.

Dogan C, Kiral N, Comert SS, Fidan A, Caglayan B, Salepci B. Tuberculosis frequency in patients taking TNF-alpha blockers. Turk Toraks Derg. 2012;13(3): 93-8.

Doğan İ. Gastroözofageal reflü hastalığı: Epidemiyoloji ve klinik. Güncel Gastroenteroloji. 2009;13(2): 77-80.

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. Arthritis Rheum. 2002;46(9): 2287-93.

Duru N, Van Der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, Caeyers N, Cutolo M, Halliday S, Da Silva JA, Kirwan JR, Ray D, Rovensky J, Severijns G, Westhovens R, Bijlsma JW. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2013;72(12): 1905-13.

Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? Clin Infect Dis. 2005;(41 Suppl 3): S199-203.

Eisenstein EM, Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. J Autoimmun. 2014;48-49: 31-3.

Eissner G, Kirchner S, Lindner H, Kolch W, Janosch P, Grell M, Scheurich P, Andreesen R, Holler E. Reverse signaling through transmembrane TNF confers resistance to lipopolysaccharide in human monocytes and macrophages. J Immunol. 2000;164(12): 6193-8.

Elbek O, Uyar M, Aydin N, Börekçi S, Bayram N, Bayram H, Dikensoy O. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. Clin Rheumatol. 2009;28(4): 421-6.

European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015, ISBN: 978-92-9193-624-3.

European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017, ISBN: 978-92-9498-037-3.

Feldmann M, Maini RN. Anti-TNFα therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? Annu Rev Immunol. 2001;19(1): 163-96.

Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2001;19(1);93-129.

Fogel N. Tuberculosis: A disease without boundaries. Tuberculosis (Edinb). 2015;95(5): 527-31.

Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M, Symmons DP; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. Rheumatology (Oxford). 2011;50(1): 124-31.

García-Rodríguez JF, Álvarez-Díaz H, Lorenzo-García MV, Mariño-Callejo A, Fernández-Rial Á, Sesma-Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: Epidemiology and risk factors. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(7): 502-9.

Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. Rheumatol Ther. 2016;3(2): 187-207.

Gómez-Reino JJ, Carmona L, Ángel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. Arthritis Rheum. 2007;57(5): 756-61.

Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for

the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75(3): 499-510.

Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, Bishai W, Hochberg MC; CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. Ann Rheum Dis. 2010;69(2): 380-6.

Greenberg SB. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. Crit Care Clin. 2002;18: 931-56.

Gunal S, Yang Z, Agarwal M, Koroglu M, Arc ZK, Durmaz R. Demographic and microbial characteristics of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed in Malatya, Turkey, 2001-2007. BMC Public Health. 2011;11.

Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: Experience with 192 patients. Clin Rheumatol. 2008;27(9): 1083-6.

Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. Clin Exp Immunol. 2010;161(1): 1-9.

Hopewell PC. Clinical features of tuberculosis. In: Kaufman and van Helden eds. Handbook of Tuberculosis: Clinics, Diagnostics, Therapy and Epidemiology. 1st ed. Weinheim: Wiley; 2008, p:89-113.

Horiuchi T, Mitoma H, Harashima SI, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-α: Structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatology. 2010;49: 1215-28.

Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. Rheumatology. 2015;54(1): 20-8.

Hwang YG, Saag K. The safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases: Results from observational studies. Neuroimmunomodulation. 2014;22: 72-82.

Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, Verhoye M, Van der Linden A, Achten R, Lories RJ, Elewaut D. Proof of concept: Enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. Ann Rheum Dis. 2014;73(2): 437-45.

Jakobsen AK, Jacobsson LTH, Patschan O, Askling J, Kristensen LE. Is nephrolithiasis an unrecognized extra-articular manifestation in ankylosing spondylitis? a prospective population-based Swedish national cohort study with matched general population comparator subjects. PLoS One. 2014;9(11): e113602.

Johnston SS, Turpcu A, Shi N, Fowler R, Chu BC, Alexander K. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis. Semin Arthritis Rheum. Elsevier; 2013;43(1): 39-47.

Kalfa M, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör-α tedavisi ve enfeksiyon. RAED Dergisi 2011;3: 49-56.

Kane D, FitzGerald O. Tumor necrosis factor-alpha in psoriasis and psoriatic arthritis: a clinical, genetic, and histopathologic perspective. Curr Rheumatol Rep. 2004;6: 292-8.

Ke WM, Chen LS, Parng IM, Chen WW, On AWF. Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(12): 1590-5.

Kelker HC, Oppenheim JD, Stone-Wolff D, Henriksen-DeStefano D, Aggarwal BB, Stevenson HC, Vilcek J. Characterization of human tumor necrosis factor produced by peripheral blood monocytes and its separation from lymphotoxin. Int J Cancer. 1985;36(1): 69-73.

Kim EY, Moudgil KD. Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines. Cytokine. 2017;98: 87-96.

Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Choe KW, Song YW. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. 1998;16(1): 9-13.

Kim HW, Park JK, Yang JA, Yoon YI, Lee EY, Song YW, Kim HR, Lee EB. Comparison of tuberculosis incidence in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor inhibitor treatment in an intermediate burden area. Clin Rheumatol. 2014;33(9): 1307-12.

Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, Erer SB, Hatemi G, Ozguler Y, Pehlivan Y, Kilic L, Ertenli I, Can M, Direskeneli H, Keser G, Oksel F, Dalkilic E, Yilmaz S, Pay S, Balkarli A, Cobankara V, Cetin GY, Sayarlioglu M, Cefle A, Yazici A, Avci AB, Terzioglu E, Ozbek S, Akar S, Gul A. Characteristics predicting tuberculosis risk under tumor necrosis factor-α inhibitors: Report from a large multicenter cohort with high background prevalence. J Rheumatol. 2016;43(3): 524-9.

Kollias G, Kontoyiannis D. Role of TNF/TNFR in autoimmunity: specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments. Cytokine Growth Factor Rev. 2002;13(4-5): 315-21.

Kriegler M, Perez C, DeFay K, Albert I, Lu SD. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: Ramifications for the complex physiology of TNF. Cell. 1988;53(1): 45-53.

Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Clinical rheumatology juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. Clin Rheumatol. 1998;288-92.

Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: The sex ratio. Ann N Y Acad Sci. 2006;1069: 212-22.

Lazdins JK, Grell M, Walker MR, Woods-Cook K, Scheurich P, Pfizenmaier K. Membrane tumor necrosis factor (TNF) induced cooperative signaling of TNFR60 and TNFR80 favors induction of cell death rather than virus production in HIV-infected T cells. J Exp Med. 1997;185(1): 81-90.

Lee EH, Kang YA, Leem AY, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, Kim SY. Active tuberculosis incidence and characteristics in patients treated with tumor necrosis factor antagonists according to latent tuberculosis infection. Sci Rep. Springer US; 2017;7(1): 1-8.

Lee W, Reveille JD, Davis JC, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. Ann Rheum Dis. 2007;66(5): 633-8.

Lejeune FJ. Clinical use of TNF revisited: improving penetration of anti-cancer agents by increasing vascular permeability. J Clin Invest. 2002;110(4): 433-5.

Lim CH, Chen HH, Chen YH, Chen DY, Huang WN, Tsai JJ, Hsieh TY, Hsieh CW, Hung WT, Lin CT, Lai KL, Tang KT, Tseng CW, Chen YM. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan. PLoS One. 2017;12(6): e0178035.

Maeda S, Hayami Y, Naniwa T, Ueda R. The Th17/IL-23 axis and natural immunity in psoriatic arthritis. Int J Rheumatol. 2012;2012: 539683.

Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the risks of chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use in older adults. Ann Longterm Care. 2010;18(9): 24-7.

Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, Northington R, Fuiman J, Bananis E, Boggs R, Alvarez D. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5): 729-35.

Melis L, Vandooren B, Kruithof E, Jacques P, De Vos M, Mielants H, Verbruggen G, De Keyser F, Elewaut D. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(3): 618-23.

Memish ZA, Bamgboye EA, Abuljadayel N, Smadi H, Abouzeid MS, Al Hakeem RF. Incidence of and risk factors associated with pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in Saudi Arabia (2010-2011). PLoS One. 2014;9(5): 1-7.

Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. Rheumatology. 2013;52(1): 91-8.

Merchant S, Bharati A, Merchant N. Tuberculosis of the genitourinary system-urinary tract tuberculosis: renal tuberculosis-part II. Indian J Radiol Imaging. 2013;23(1): 64.

Minchella PA, Donkor S, Owolabi O, Sutherland JS, McDermid JM. Complex anemia in tuberculosis: The need to consider causes and timing when designing interventions. Clin Infect Dis. 2015;60(5): 764-72.

Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF-α agents - comparison among therapeutic TNF-α antagonists. Cytokine. 2018;101: 56-63.

Mootoo A, Stylianou E, Arias MA, Reljic R. TNF-in tuberculosis: a cytokine with a split personality. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009;8: 53-62.

Navarra S V, Tang B, Lin H-Y, Chiu MOK C, Asavatanabodee P, Suwannalai P, Hussein H, Rahman MU. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor-a therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. Int J Rheum Dis. 2014;17: 291-8.

Nell VPK. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2004;43(7): 906-14.

Neregård P, Krishnamurthy A, Revu S, Engström M, af Klint E, Catrina AI. Etanercept decreases synovial expression of tumour necrosis factor-α and lymphotoxin-α in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2014;43(2): 85-90.

Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. PLoS Med. 2009;6(12): e1000199.

Nguyen DX, Ehrenstein MR. Anti-TNF drives regulatory T cell expansion by paradoxically promoting membrane TNF-TNF-RII binding in rheumatoid arthritis. J Exp Med. 2016;213(7): 1241-53.

Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, Ravn P, Sørensen IJ, Theede K, Tjellesen L; Danish Society for Gastroenterology. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. Dan Med J. 2012;59(7): 1-12.

Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. J Rheumatol Suppl. 2009;83: 28-9.

Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, Foell D, Martini A, Gattorno M, Özen S, Prahalad S, Zeft AS, Bohnsack JF, Ilowite NT, Mellins ED, Russo R, Len C, Hilario MO, Oliveira S, Yeung RS, Rosenberg AM, Wedderburn LR, Anton J, Haas JP, Rosen-Wolff A, Minden K, Tenbrock K, Demirkaya E, Cobb J, Baskin E, Signa S, Shuldiner E, Duerr RH, Achkar JP, Kamboh MI, Kaufman KM, Kottyan LC, Pinto D, Scherer SW, Alarcón-Riquelme ME, Docampo E, Estivill X, Gül A; British Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR) Study Group, Inception Cohort of Newly Diagnosed Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA) Study Group, Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS) Group, Randomized Placebo Phase Study of Rilonacept in sJIA (RAPPORT) Investigators, Sparks-Childhood Arthritis Response to Medication Study (CHARMS) Group, Biologically Based Outcome Predictors in JIA (BBOP) Group, Langefeld CD, Thompson S, Zeggini E, Kastner DL, Woo P, Thomson W. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis

from other forms of juvenile idiopathic arthritis: Clinical and therapeutic implications. Ann Rheum Dis. 2017;76(5): 906-13.

Ozguler Y, Hatemi G, Ugurlu S, Seyahi E, Melikoglu M, Borekci S, Atahan E, Ongen G, Hamuryudan V. Re-initiation of biologics after the development of tuberculosis under anti-TNF therapy. Rheumatol Int. 2016;36(12): 1719-25.

Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14(3-4): 185-91.

Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011;377(9783): 2138-49.

Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Maitre ML, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2010;24(Suppl. 2): 31-5.

Ramagopalan S V., Goldacre R, Skingsley A, Conlon C, Goldacre MJ. Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: Record-linkage studies. BMC Med. 2013;11: 97.

Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids-mechanisms of action in health and disease. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(1): 15-31.

Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(6): 359-67.

Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: Effect of different methods of case classification. Arthritis Rheum. 2003;48(4): 917-26.

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007;369(9563): 767-78.

Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. J Autoimmun. 2017;76: 21-37.

Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK; American Collge of Rheumatology. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum. 2013;65(10): 2499-512.

Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. J Immunol. 2002;168(9): 4620-7.

Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. Rheumatology (Oxford). 2012;51(Suppl. 6): vi37-43.

Russo R, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol. 2009;36(5): 1078-82.

Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: Results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. Arthritis Res Ther. 2015;17: 74.

Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. Autoimmun Rev. 2017;16(1): 10-5.

Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection - Revisiting and revising concepts. Tuberculosis. 2015;95(4): 373-84.

Saunders BM, Tran S, Ruuls S, Sedgwick JD, Briscoe H, Britton WJ. Transmembrane TNF is sufficient to initiate cell migration and granuloma formation and provide acute, but not long-term, control of mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol. 2005;174(8): 4852-9.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010;376(9746): 1094-108.

Seong S-S, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Lee JT, Bae SC. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol. 2007;34(4): 706-11.

Shealy DJ, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, Vafa O, Gunn G 3rd, Tam S, Sague S, Wang D, Brigham-Burke M, Dalmonte P, Emmell E, Pikounis B, Bugelski PJ, Zhou H, Scallon BJ, Giles-Komar J. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. Mabs 2010;2(4): 428-39.

Smith JA. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(1): 489.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, Chan KA. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(3): 387-93.

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055): 2023-38.

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg

JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6): 960-77.

Solovan C, Chiticariu E. Psoriasis, anti-tumor necrosis factor therapy, and tuberculosis: report of three challenging cases and literature review. Infect Dis Ther. 2013;2(1): 59-73.

Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinck EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2010;36(5): 1185-206.

Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. Rheumatology (Oxford). 2016;55(3): 523-34.

Steigerwald KA, Ilowite NT. Novel treatment options for juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8(5): 559-73.

T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. 149/2005 Sayılı Genelge; 2005.

T.C. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. 62421 Sayılı Genelge; 2007.

T.C. Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. 73/2009 Sayılı Genelge; 2009.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi. Ankara; 2016.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye'de verem savaşı 2014 raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1026; 2015, ISBN: 978-975-590-4605-8.

T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 862; 2011, ISBN: 978-975-590-411-5.

Tam LS, Leung CC, Ying SK, Lee GK, Yim CW, Leung YY, Kun EW, Wong KK, Li EK. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong--the role of TNF blockers in an area of high tuberculosis burden. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(5): 679-85.

The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. Neurology. 1999;53(3): 457-65.

Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine. 2014;81(2): 112-7.

Thompson C, Davies R, Choy E. Anti cytokine therapy in chronic inflammatory arthritis. Cytokine. 2016;86: 92-9.

Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. PLoS One. 2011;6(4): e17601.

Tocque K, Bellis MA, Tam CM, Chan SL, Syed Q, Remmington T, Davies PD. Long-term trends in tuberculosis: Comparison of age-cohort data between Hong Kong and England and Wales. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(2): 484-8.

Torres D, Janot L, Quesniaux VFJ, Grivennikov SI, Maillet I, Sedgwick JD, Ryffel B, Erard F. Membrane tumor necrosis factor confers partial protection to Listeria infection. Am J Pathol. 2005;167(6): 1677-87.

Tsiouri G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, Dionysiou A, Efthymiou A, Daskalopoulos G, Constantopoulos S, Bassukas ID. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. Dermatology. 2009;219(2): 119-25.

Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, Pallot-Prades B, Pouplin S, Sacchi A, Chichemanian RM, Bretagne S, Emilie D, Lemann M, Lortholary O, Mariette X; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. Arthritis Rheum. 2009;60(7): 1884-94.

Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, Ayano M, Tanaka A, Ohta SI, Inoue Y, Arinobu Y, Niiro H, Akashi K, Horiuchi T. The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factorα. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(6): 1224-31.

van Baarsen LGM, Lebre MC, Van Der Coelen D, Gerlag DM, Tak PP. Expression levels of interleukin-17a, interleukin-17f and their receptors in synovium of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: A target validation study. Ann Rheum Dis. 2012;71(Suppl 1): A6.

van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compàn V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6): 978-91.

van Kuijk AWR, Reinders-Blankert P, Smeets TJM, Dijkmans BAC, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: Implications for treatment. Ann Rheum Dis. 2006;65(12): 1551-7.

van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BM, Woody JN, Hartung HP, Polman CH. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. Neurology. 1996;47(6): 1531-4.

Veale DJ. Psoriatic arthritis: Recent progress in pathophysiology and drug development. Arthritis Res Ther. 2013;15(6): 224.

Vinay DS, Kwon BS. The tumour necrosis factor/TNF receptor superfamily: Therapeutic targets in autoimmune diseases. Clin Exp Immunol. 2011;164(2): 145-57.

Vos ACW, Wildenberg ME, Arijs I, Duijvestein M, Rutgeerts P. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(3): 401-8.

Vudattu NK, Holler E, Ewing P, Schulz U, Haffner S, Burger V, Kirchner S, Andreesen R, Eissner G. Reverse signalling of membrane-integrated tumour necrosis factor differentially regulates alloresponses of CD4+ and CD8+ T cells against human microvascular endothelial cells. Immunology. 2005;115(4): 536-43.

Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: The implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol Infect. 1997;119(2): 183-201.

Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis. 2004;38(9): 1261-5.

Webster AS, Shandera WX. The extrapulmonary dissemination of tuberculosis: A meta-analysis. Int J Mycobacteriology. 2014;3(1): 9-16.

WHO Regional Office for Europe. Plan to Stop TB in 18 High-priority Countries in the WHO European Region, 2007-2015. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2007. ISBN: 978-92-890-7180-2.

WHO. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015. ISBN: 978-92-4-156505-9.

WHO. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. ISBN: 978-92-4-156539-4.

WHO. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. ISBN: 978-92-4-156551-6.

Willrich MAV, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. Transl Res. 2015;165(2): 270-82.

Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, McFarland B, Austin D, Radcliffe L, Suhler E, Choi D, Rosenbaum JT, Herrinton LJ. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis. 2013;72(1): 37-42.

Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-α therapy. Emerg Infect Dis. 2009;15(10): 1556-61.

Wojtal KA, Rogler G, Scharl M, Biedermann L, Frei P, Fried M, Weber A, Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA, Vavricka SR. Fc gamma receptor CD64 modulates the inhibitory activity of infliximab. 2012;7(8): e43361.

Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum. 2004;50(2): 372-9.

Wu H, Hymowitz SG. Structure and function of tumor necrosis factor (TNF) at the cell surface. In: Bradshaw RA and Dennis EA, eds. Handbook of Cell Signaling 2nd ed. Oxford: Academic Press; 2009, p:265-275.

Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. Ann Rheum Dis. 2006;65(12): 1661-3.

Yasui K. Immunity against Mycobacterium tuberculosis and the risk of biologic anti-TNF-α reagents. Pediatr Rheumatol Online J. 2014;12(1): 45.

Yildirim Z, Turkkani MH, Bozkurt H, Islek E, Mollahaliloglu S, Erkoc Y. Effects of the health transformation programme on tuberculosis burden in Turkey. Respir Med. 2013;107(12): 2029-37.

Youssef J, Novosad S, Winthrop K. Infection risk and safety of corticosteroid use. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(1): 157-176.

Yu M, Shi W, Zhang J, Niu L, Chen Q, Yan D, Liu T, Jing W, Jiang X, Wei F, Yin B, Zhang W, Li Q, Li Z. Influence of reverse signaling via membrane TNF-α on cytotoxicity of NK92 cells. Eur J Cell Biol. 2009;88(3): 181-91.

Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, Saag KG, Beukelman T, Winthrop KL, Baddley JW, Curtis JR. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1): 56-66.

Zaloğlu N. Türkiye'de verem savaşının geçmişi ve oluşu. Klimik Derg. 1989;2(1): 45-7.

Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, Yu M. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF-α antagonists: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2017;7(3): e012567.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Volkan	**Soyadı**	Aydın
Doğum Yeri	İstanbul	**Doğum Tarihi**	27.04.1981
Uyruğu	T.C.	**Telefon**	05324617936
E-posta	volkanaydin@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Lisans	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2006
Lise	Kartal Anadolu Lisesi	1999

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
Almanca	Orta	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu								
YDS	KPDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	91							

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	75.510	76.959	78.101

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Word	Çok iyi
Microsoft Excel	Çok iyi
Microsoft Powerpoint	Çok iyi
SPSS	İyi
GraphPad Prism	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

Bilimsel Etkinlikler

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler (SCI, SCI-E)

- Sahin A, Akici A, **Aydin V**, Melik B, Aksoy M, Alkan A. Variation of antibiotic consumption and its correlated factors in Turkey. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(7):867-873.
- Akici A, Kirmizi NI, **Aydin V**. An error in the article by Oteri et al: 'Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996-2010'. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(6):1359.
- Koyuncuoglu CZ, Aydin M, Kirmizi NI, **Aydin V**, Aksoy M, Isli F, Akici A. Rational use of medicine in dentistry: do dentists prescribe antibiotics in appropriate indications? Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(8):1027-1032.
- Akici A, **Aydin V**, Kiroglu A. Assessment of the association between drug disposal practices and drug use and storage behaviors. Saudi Pharm J 2018;26(1):7-13.

Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

- Akici A, Kilboz MM, Tamirci M, **Aydin V**, Mollahaliloglu S, Ozgulcu S, Alkan A. Evaluation of the attitudes and experiences of the family physicians and specialists relating to provided treatments in terms of rational use of medicine. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2017;7(2):18-28.
- Akici A, **Aydin V**, Mollahaliloglu S, Ozgulcu S, Alkan A. Evaluation of specialist and family physicians' attitudes regarding rational drug selection. North Clin Istanb. 2017 Ahead of Print: NCI-82788 DOI: 10.14744/nci.2017.82788.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

- Karaalp A, Azheri A, Uzun N, Gedikbasi A, **Aydin V**. (2014) Effects of n-acetylcysteine on changes in renal function tests in tacrolimus treated rats. 1st Regional TIAFT Meeting in Turkey, P-42, p.39.
- Karaalp A, Azheri A, Kayipmaz SS, Karadayi N, **Aydin V.** (2014) N-acetylcysteine may prevent toxic effects of tacrolimus on renal histopathology. 1st Regional TIAFT Meeting in Turkey, P-43, p.39.

- Kiroglu A, **Aydin V**, Akici A. Evaluation of positive reflections of activities encouraging awareness regarding rational use of medicines. 7th European Congress of Pharmacology (EPHAR2016), 26-30 June 2016, Istanbul, Turkey, C052, p.86.
- Akici A, **Aydin V**, Kadi E, Isli F, Gursoz H. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatologic diseases managed with anti-TNF-α agents: a nationwide retrospective pharmacoepidemiological cohort study in Turkey. Clin Ther. 2017;39(8):e57.
- **Aydin V**, Akici A, Isli F, Aksoy M, Gursoz H. Ongoing elevated risk of developing tuberculosis in rheumatologic conditions where anti-TNF-alpha agents were used: results of 2-year retrospective cohort study. Drug Saf 2017;40:1028.
- **Aydin V,** Isli F, Aydin M, Akici A. The risk of granulomatous/candidal ınfections in patients managed with anti-TNF-alpha agents due to rheumatologic conditions in Turkey. International Meeting on Education & Research in Health Sciences, 3-5th November 2017, Istanbul, Turkey, P60.
- **Aydin V,** Akici A, Aksoy M, Aydin M. The risk of candidal and non-candidal granulomatous ınfections in patients with rheumatologic conditions by tuberculosis status in Turkey. International Meeting on Education & Research in Health Sciences, 3-5th November 2017, Istanbul, Turkey, P61.
- Akici A, Tamirci M, **Aydin V**, Sakarya S, Goren MZ. Drug usage patterns of pregnant women. International Meeting on Education & Research in Health Sciences, 3-5th November 2017, Istanbul, Turkey, P116.
- **Aydin V**, Bayram D, Aksoy M, Akici A. The effect of concomitant immunosuppressive drug use on tuberculosis risk among anti-TNF-α users due to rheumatologic conditions. Pharmacology 2017, 11-13th December, London.
- Akman M, **Aydin V**, Fak AS, Aksoy M, Akici A. Effects of a short-term rational pharmacotherapy course on the knowledge of primary care physicians. 23rd WONCA Europe Conference, 24-27th May 2018, Krakow (accepted for oral presentation).

Yazılan ulusal kitaplar veya kitaplarda bölümler

- Türkiye'de Diş Hekimlerinin Yazdığı Reçetelerde Antibakteriyel Kullanımının Araştırılması. (Editör: Ahmet Akıcı, Hakkı Gürsöz) Ankara, 2017, ISBN: 978-975-590-654-6 (Yayın Hazırlık Ekibi)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

- Karaalp A, Azheri A, **Aydın V**, Gören MZ. (2013) Takrolimus ve n-asetil sistein uygulanmış sıçanlardan elde edilen izole ileum şeritlerinde karbakolle oluşturulan kasılma yanıtları. 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Kongre Programı ve Bildiri Özet Kitabı, P-002, s.139.
- Karaalp A, Azheri A, Kayıpmaz ŞS, **Aydın V**, Karadayı N. (2013) Takrolimusun böbrek histopatolojisi üzerindeki toksik etkileri n-asetil sistein tedavisi ile önlenebilir mi? 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Kongre Programı ve Bildiri Özet Kitabı, P-014, s.154.
- Karaalp A, Azheri A, Uzun N, Gedikbaşı A, **Aydın V**. (2013) Takrolimusun böbrek fonksiyon testleri üzerinde oluşturduğu değişikliklerde n-asetil sistein tedavisinin etkileri. 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Kongre Programı ve Bildiri Özet Kitabı, P-015, s.156.
- **Aydın V**, Akıcı A, İşli F, Aksoy M. (2017) Türkiye'de Romatolojik Hastalığı Bulunan Kişilerde Anti-TNF-alfa İlaç Kullanımı ve Tüberküloz Riski: Ulusal Retrospektif Kohort Çalışması. Sözlü Sunum. 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Kongre Programı ve Bildiri Özet Kitabı, S-031, s.124.

Diğer yayınlar

- Akıcı A, **Aydın V**, Bayram D. Akılcı İlaç Kullanımının Temel İlkeleri ve İlgili Sürecin Kritik Aşamaları. MİSED 2016; Sayı 37-38: 6-14.

Projeler

- "Birinci Basamakta Çalışan Hekimlerin Rasyonel Tedavi Düzenleme Sürecini İnceleme ve Geliştirme Faaliyetlerinin Araştırılması" İlaç Kullanımı İnceleme Programı (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar No: 291 ile onaylandı, proje devam ediyor)

- Marmara Üniversitesi Öğrenci Sağlıklı Yaşam ve Kardiyovasküler Risk Takibi Sistemi (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul No: 09.2017.327 ile onaylandı, proje devam ediyor).
- Web Based Detection of Silent Atrial Fibrillation Episodes in High Risk Patients in Istanbul Nursing Homes (WebsAFIs) (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul No: 09.2017.525 ile onaylandı, proje devam ediyor).

Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler

- Türk Farmakoloji Derneği
- European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Diğer Eğitim ve Öğretim Faaliyetleri

- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Akut ve Kronik Olgular Eşliğinde Rasyonel Farmakoterapi Eğitimi, 25-28 Nisan 2017, İstanbul.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Birinci Basamak Hekimlerine Yönelik Rasyonel Farmakoterapi Eğitimi, 24-25 Temmuz 2017, İstanbul.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Aile Hekimlerine Yönelik Vakalarla Akılcı İlaç Kullanımı Eğitimi, 24-25 Ağustos 2017, İstanbul.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Olgular Eşliğinde Rasyonel Farmakoterapi Eğitimi, 12-13 Ekim 2017, İstanbul.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Olgular Eşliğinde Rasyonel Farmakoterapi Eğitimi, 20-21 Kasım 2017, İstanbul.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Olgular Eşliğinde Rasyonel Farmakoterapi Eğitimi, 23-24 Kasım 2017, İstanbul.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Olgular Eşliğinde Rasyonel Farmakoterapi Eğitimi, 4-5 Aralık 2017, İstanbul.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Olgular Eşliğinde Rasyonel Farmakoterapi Eğitimi, 7-8 Aralık 2017, İstanbul.

HİZMETE ÖZEL

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 72286041-518-38650 29.03.2016
Konu : Reçete Bilgi Sistemi Veri Talebi

Sayın Ahmet AKICI
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Maltepe, İstanbul, 34854

İlgi: 09/03/2016 tarih ve 58846 evrak numaralı yazınız

Kurumumuzun izni ve desteği doğrultusunda, Türkiye'de tedavisinde anti-TNF-Alfa kullanılan romatolojik hastalığı bulunanlarda tüberküloz gelişme riskinin değerlendirileceği araştırmanız ile ilgide kayıtlı yazınız incelenmiştir. Bu araştırma kapsamında Nisan 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında hekimlerin oluşturmuş olduğu e-reçetelere ait Reçete Bilgi Sistemi (RBS) verilerinin sadece araştırmacılarla paylaşılabileceği ve bu verilerin sadece araştırıcılar tarafından 2 Kasım 2011 tarih ve 28103 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan 663 karar sayılı "Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname"nin 27 nci maddesinin ikinci fıkrasının (i) ve (j) bentleri uyarınca ekte belirtilen hususlara riayet edilmesi koşuluyla kullanılabileceği hususunda bilgilerinizi rica ederim.

Doç. Dr. Osman Arıkan NACAR

Kurum Başkanı

Ek: RBS Veri Paylaşım Koşulları

Bu belge 5070 sayili Elektronik Imza Kanunu uyarinca elektronik olarak imzalanmistir. Doküman http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynidir. Dokümanin dogrulama kodu : YnUyZmxXZmxXSHY3ak1U

Sögütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Etik Kurulu

PROJENİN ADI : Türkiye'de Tedavisinde Anti-TNF-Alfa Kullanılan Romatolojik Hastalığı Bulunanlarda Tüberküloz Gelişme Riskinin Değerlendirilmesi
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Prof.Dr.Ahmet AKINCI
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR : Volkan AYDIN
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI: 30.05.2016 - 34

Sayın, Prof.Dr.Ahmet AKINCI

34 protokol nolu "Türkiye'de Tedavisinde Anti-TNF-Alfa Kullanılan Romatolojik Hastalığı Bulunanlarda Tüberküloz Gelişme Riskinin Değerlendirilmesi" isimli projeniz Enstitümüz Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve etik yönden uygunluğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Komisyon Başkanı

Yrd.Doç.Dr. Pınar MEGA TİBER

Prof. Dr. Dilşad SAVE

Prof.Dr. Hülya AŞÇI

Prof.Dr. Ufuk YURDALAN

Prof.Dr. Tuğba TUNALI AKBAY

Doç. Dr. Nefise BAHÇECİK

Doç.Dr. Tolga GÜVEN

Doç. Dr. Oya ORUN

Yrd.Doç.Dr. Betül OKUYAN

Doç.Dr. Hakkı ARIKAN

Yrd.Doç.Dr. M. Ümit UĞURLU

Avk. Funda IŞIK ÖZCAN

Marmara Üniversitesi Göztepe Kampüsü Sağlık Bilimleri Enstitüsü 34688 Kadıköy / İSTANBUL
0 (216) 414 44 23/12 (Faks)
0 (216) 414 44 23
saglik.ogrenci@marmara.edu.tr
http://saglik.marmara.edu.tr
Ayrıntılı bilgi için:
AYŞE KARA

ELSEVIER

Clinical Therapeutics

The International Peer-Reviewed Journal of Drug Therapy

Volume 39, Number 8S, August 2017

The Proceedings of the 13th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics

e1 Oral Communications

e21 Posters

e99 Plenary

e101 Parallel

Clinical Therapeutics (ISSN 0149-2918) is cited in the following abstracting and indexing services: BIOSIS Previews® — CINAHL® —Cambridge Scientific Abstracts — Cancer Lit® — Chemical Abstracts Services — Current Awareness in Biological Sciences — Current Contents® Clinical Medicine — Current Opinion Series — De Haen Drug Data — Derwent Drug File (Biotechnology Resource) — EMBASE — Health Economic Evaluations Database (HEED) — International Pharmaceutical Abstracts — Iowa Drug Information Service (IDIS) — MEDLINE® — MUST— Martindale: The Extra Pharmacopeia (Martindale Online) — Medical Documentation Service — PharmacoEconomics and Outcomes News — PsycINFO — Research Alert — SciSearch® — Science Citation Index® — Scopus™ — Smoking and Health Database — Sociedad Iberoamericana de Information Cientifica (SIIC) Data Base. Also available online @ www.sciencedirect.com

Conclusions: Evidence of hepatitis E infection is present in a significant number of patients suspected to have DILI. Seroprevalence of IgG HEV is also very high. Hepatitis E should be ruled out in all patients suspected to suffer from DILI in Spain.
Funding: ISCIII, FEDER, (contract numbers: PI15/01440, PI16/01748), Consejería de Salud (PI-0274-2016), AEMPS, CIBERehd, SCReN.

INCREASED RISK OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOLOGIC DISEASES MANAGED WITH ANTI-TNF-A AGENTS: A NATIONWIDE RETROSPECTIVE PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL COHORT STUDY IN TURKEY

A. Akici[1]; V. Aydin[1]; E. Kadi[2]; F. Isli[2]; and H. Gursoz[2]
[1]Department of Pharmacology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey; and [2]Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ministry of Health, Ankara, Turkey
Background: Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF-α) drugs is known to increase the risk of granulomatous diseases, leading to development of risk management strategies at either national or global level. This study aimed to determine the relative risk of developing tuberculosis (RRDT) due to anti-TNF-α usage in patients with rheumatologic diseases (RD) in Turkey.
Methods: This retrospective cohort study included patients with RDs (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, juvenile arthritis, and psoriatic arthritis) that treated with or without anti-TNF-α agents, as registered in the Prescription Information System (PIS) of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency between 1 April 2013 and 31 December 2015. One-year RRDT after anti-TNF-α usage was estimated.
Results: The number of tuberculosis cases among all 898,718 RD patients was 422, yielding an incidence of 46.9/100,000 patients. Most common diagnosis in all population was rheumatoid arthritis (81.3%), followed by ankylosing spondylitis (14.7%). Mostly prescribed anti-TNF-α drug was etanercept (38.7%), followed by adalimumab (24.9%), infliximab (19.7%), golimumab (15.3%), and certolizumab (1.4%). There were 7,925 patients who received at least two separate doses of anti-TNF-α (study group) and 690,930 patients who had never used anti-TNF-α (control group) due to RD during 1 year of follow-up. Mean age of the groups were 42.1 ± 13.3 and 52.1 ± 17.4, respectively. Percentages of woman in study and control groups were 45.4% and 69.5%, respectively. Seven patients in the study group developed tuberculosis compared to 131 patients in the control group (88.3 vs 19.0 cases per 100,000 patients, respectively) with a RRDT of 4.66 (95% CI, 2.18-9.96, p<0.0001).
Conclusions: This is the first study to show increased RRDT in patients who were treated with anti-TNF-α drugs due to their rheumatologic condition in a PIS-based nationwide cohort study in Turkey. The study confirmed necessity of the current risk management strategy regarding tuberculosis in these patients.
Key words: rheumatologic disease; anti-TNF-α, tuberculosis, drug safety.

IDIOSYNCRATIC DRUG-INDUCED LIVER INJURY: A 20-YEAR UPDATE OF THE CASES ENROLLED BY THE SPANISH DILI REGISTRY

M. Slim[1]; J. Sanabria[1]; M. Robles-Díaz[1,*]; I. Medina-Cáliz[1]; R. Sanjuán-Jiménez[1]; A. González-Jiménez[1]; A. Ortega[1]; M. García-Cortés[1,*]; B. Garcia-Muñoz[1]; M.C. Fernandez[2]; A. Castiella[3]; E. Zapata[3]; H. Hallal[4]; I. Conde[5]; M. Prieto[5,*]; E. Montane[6]; R. María Morillas[6]; G. Soriano[7,*]; E. Roman[7,*]; J.M. Navarro[8]; M. Jimenez[9]; A. Aldea[10]; M. Hernández-Guerra[10]; P. Gines[11]; S. Blanco[12]; J.M. Moreno[13]; M. Romero-Gomez[14,*]; E. Gomez-Dominguez[15]; R. Andrade[1,*]; and M.I. Lucena[1,*]
*[1]Instituto de Investigación Biomédica de Málaga -IBIMA, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Málaga *CIBERehd, Málaga, Málaga, Spain; [2]Hospital Torrecardenas, Almeria, Málaga, Spain; [3]Hospital de Mendaro, Guipuzcoa, Spain; [4]Hospital Morales Meseguer, Murcia, Spain; [5]Hospital Universitario y Politécnico La Fe. CIBERehd, Valencia, Spain; [6]Hospital Germans Trias i Pujol , Badalona, Spain; [7]Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBERehd, Barcelona, Spain; [8]Agencia Sanitaria Costa del Sol , Málaga, Spain; [9]Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional de Málaga, Málaga, Spain; [10]Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; [11]Hospital Clinic de Barcelona. CIBERehd, Barcelona, Spain; [12]Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Spain; [13]Complejo Hospitalario de Albacete, Albacete, Spain; [14]Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío. CIBERehd, Sevilla, Spain; and [15]Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain*
Background: Idiosyncratic drug induced liver injury (DILI) is a rare adverse drug reaction that poses major challenges to healthcare practitioners and regulatory agencies. We aimed to update the clinical characteristics and outcomes of DILI patients, and the drugs frequently implicated in hepatotoxicity in Spain.
Methods: We analyzed 915 DILI cases (842 single episodes, 55 re-challenges, 18 double-episodes due to different drugs) in 857 patients included in the Spanish DILI Registry from 1994 to 2015. Cases were adjudicated using expert clinical judgment/RUCAM scale and compared according to pattern of liver damage (hepatocellular, HC; cholestatic, Chol or mixed, Mix).
Results: The cohort median age was 57 years (range: 11-90 y) with a mean body mass index of 25.8 ± 3.8 kg/m^2. Male gender predominated (52%). HC, Chol and Mix patterns of liver damage were identified in 65%, 18% and 17% of cases, respectively. More than half of the cases were of moderate severity (58%). Patients with Chol and Mix pattern were older (median 64 y and 62 y, respectively) than HC patients (median 52 y), p<0.001. Anti-infectives, central nervous system, cardiovascular and anti-inflammatory agents were the most commonly implicated therapeutic classes accounting for 37%, 14%, 11% and 9% of cases, respectively. Amoxicillin/clavulanate remains the agent responsible for the highest number of DILI (21% of cases). Substantial increase in anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity was observed in recent years. A cluster of DILI cases reported to the registry (i.e. ebrotidine, tetrabamate, nimesulide, amoxicillin-clavulanate, Exolise®, Epistane®) contributed to adoption of regulatory measures.
Conclusions: The pioneering prospective Spanish DILI Registry proved to be very valuable for in-depth clinical phenotyping of hepatotoxicity, providing consistent figures in clinical characteristic outcomes and implicated drugs. It also constitutes an important tool for public health promotion in postmarketing drug surveillance.
Funding: Research grants from AEMPS and FEDER (PI15/01440, PI 16/01748). CIBERehd by ISCIII.

PHARMACOGENETIC INFORMATION REFLECTED IN CPIC AND DPWG GUIDELINE AND ITS APPLICATION ON DRUG LABELS

S.W. Lee; S. Yoon; I.J. Jang; K.S. Yu; and S.H. Lee
Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Republic of Korea
Background: Genetic polymorphism is one of the major factors that cause inter-individual differences in drug response and adverse drug reactions. Pharmacogenetic information may serve a critical role in personalized medicine. We listed the drugs on the market which

Drug Saf (2017) 40:937–1045
DOI 10.1007/s40264-017-0580-8



17th ISoP Annual Meeting "Pharmacovigilance in the 21st Century" Liverpool, UK 15–18 October, 2017

ABSTRACTS

17th ISoP Annual Meeting "Pharmacovigilance in the 21st Century" Liverpool, UK 15–18 October, 2017

professional healthcare may consider the reintroduction of IRP in case of inefficacy of its infliximab biosimilar.

244 Ongoing Elevated Risk of Developing Tuberculosis in Rheumatological Conditions Where Anti-TNF-alpha Agents Were Used: Results of 2-Year Retrospective Cohort Study

V. Aydin[1], A. Akici[1], F. Isli[2], M. Aksoy[2], H. Gursoz[2]

[1]*Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey,* [2]*Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ministry of Health, Ankara, Turkey*

Introduction: We recently showed that 1-year treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF-α) drugs increased the risk of tuberculosis in patients with certain rheumatologic diseases (RD) [1]. Several studies reported the time to develop tuberculosis from the start of anti-TNF-α therapy up to 15 months [2,3].
Aim: To determine the relative risk of developing tuberculosis during 2-year usage of anti-TNF-α in RD patients.
Material and Method: This retrospective cohort study included patients with RDs (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, juvenile arthritis, and psoriatic arthritis) that were treated with or without anti-TNF-α agents. These patients were followed for two years after being registered to the Prescription Information System of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency between 1 April 2013 and 31 December 2013. Two-year relative risk of developing tuberculosis after anti-TNF-α usage was estimated.
Results: We identified a total of 413,500 RD patients who had two years of follow-up data. The number of tuberculosis cases within this cohort was 132, showing an incidence of 31.9 per 100,000 patients. There were 411,383 patients in the control arm (anti-TNF-α-naïve RD patients) and 2117 patients in the study arm (who was prescribed anti-TNF-α drug at least twice). Most commonly used anti-TNF-α drugs was etanercept (42.8%), followed by infliximab (24.1%) and adalimumab (20.3%). Percentages of male patients in control and study arm were 29.7% and 54.3%, respectively. Mean age of the groups were 52.7 ± 17.1 and 41.9 ± 13.4, respectively. One hundred and twenty-eight patients in the control arm developed tuberculosis compared with four patients in the study arm (31.1 vs 189.0 cases per 100,000 patients, respectively) with a relative risk of developing tuberculosis of 6.07 (95% CI, 2.25–16.42). Incidence of tuberculosis in both control and study arm was 2.0 and 2.5 times higher in male patients than that in female patients (48.4 vs 23.9 per 100,000 patients and 260.9 vs 103.4 per 100,000 patients, respectively). Age did not influence the risk of developing tuberculosis within either group.
Conclusion: Based on a nationwide cohort data, this study indicated ongoing elevated relative risk of developing tuberculosis in RD patients who were under anti-TNF-α therapy for a period of two years in Turkey.
Further sources of information/References:

1. Akici A, Aydin V, Kadi E, Isli F, Gursoz H. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatologic diseases managed with anti-TNF-α agents: a nationwide retrospective pharmacoepidemiological cohort study in Turkey. Poster presented at the 13th Congress of European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Prague, Czech Republic in 24–27 June, 2017
2. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Miguel Ángel Descalzo. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. Arthritis Care Res 2007; 57: 756-61
3. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti–tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009; 60: 1884-94

246 Hemorrhagic stroke after thrombolysis

A. Mrani Alaoui[1], O. Ziraoui[1], K. Lechheb[1], N. Doghmi[2], Y. Bousliman[1,]

[1]*Pharmacy Department, Military Instruction Hospital Mohammed V, Rabat, Morocco,* [2]*Intensive Care Unit, Military Instruction Hospital Mohammed V, Rabat, Morocco*

Background: Intracranial hemorrhage is a serious but infrequent complication of thrombolysis associated with heparin therapy after myocardial infarction.
Objective: The aim of this work is to study accountability in patient with Hemorrhagic stroke after thrombolysis.
Methods: We report the case of a 56-year-old smoking patient who presented a table of epigastralgia and vomiting with an episode of syncope. After consultation at the Laayoune Military Hospital, the ECG and troponin dosage were in favor of acute coronary syndrome with ST segment elevation. After elimination of any contraindications the patient underwent a trombolysis using 40 mg of tenecteplase (metalyse) associated with enoxaparin (6000 UI) in two injections, 300 mg of aspirin and 600 mg of clopidogrel. Twenty-four hours later, he was unconscious and presented right hemicorpus deficit with left mydriasis, which motivated the realization of a cerebral CT that objectified a cerebral haemorrhagic stroke of the brain stem
The patient was intubated and ventilated under neurological criteria and transferred by air to the medical intensive care department of the Military Instruction Hospital Mohammed V for treatment. The accountability study was carried out in accordance with the French method.
Results: Using the French method for the tenecteplase / hemorrhagic stroke pair, we have acquired an accountability score of I3B4 with an NI2 level of informativity.
Conclusion: The hemorrhagic risk of thrombolysis is severe. In addition to verifying contraindications, it requires strict adherence to the time between ischemia and fibrinolysis and control of blood pressure.

247 Profile of Allopurinol toxidermia: a series of 24 cases

Y. Moutaouakkil[1], A. Tebaa[2], R. Soulaymani Bencheikh[2], Y. Bousliman[2]

[1]*Faculty of Medicine And Pharmacy, University Mohammed V In Rabat, Rabat, Morocco,* [2]*Center For Antipoison Et Pharmacovigilance of Morocco, Rabat, Morocco*

Background: Toxidemia is the dermal side effect of systemically administered drugs. They account for 20% of the side effects of drugs. Toxidermias are characterized by their clinical polymorphism. Allopurinol is the first xanthine oxidase inhibitor that has been on the market for more than 40 years. While it is generally well tolerated, the severe toxidermas associated with it constitute a major risk during its use.

24. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ

8. KLİNİK FARMAKOLOJİ SEMPOZYUMU
7. KLİNİK TOKSİKOLOJİ SEMPOZYUMU

BİLDİRİ ÖZET KİTABI



17 - 20 EKİM 2017 KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. OSMAN TURAN KÜLTÜR VE KONGRE MERKEZİ - TRABZON

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ 1955 KATKILARIYLA

KTÜ Rektörlüğü ve TFD tarafından birlikte düzenlenmektedir.

ANADOLU KONGRE

S031

TÜRKİYE'DE ROMATOLOJİK HASTALIĞI BULUNAN KİŞİLERDE ANTİ-TNF- ALFA İLAÇ KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ RİSKİ: ULUSAL RETROSPEKTİF KOHORT ÇALIŞMASI

Volkan Aydın[1], Ahmet Akıcı[1], Fatma İşli[2], Mesil Aksoy[2]

GİRİŞ VE AMAÇ: Anti-tümör nekrozis alfa (anti-TNF-α) ilaç tedavisi granülomatöz hastalık gelişme riskini artırabilmektedir. Bu çalışmada Türkiye'de romatolojik hastalığı bulunanlarda anti-TNF-α kullanımı ile birlikte görülen tüberküloz riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Retrospektif kohort tasarımlı bu çalışmaya Türkiye'de 01.04.2013-31.12.2015 arasında Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı ve anti-TNF-α ilaçların endike olduğu romatolojik hastalık tanılı reçetesi olan tüm hastalar alınmıştır. Bir yıl (kısa dönem) ve iki yıl (uzun dönem) anti-TNF- α kullanımı sonrası rölatif tüberküloz gelişme riski hesaplanmıştır.

BULGULAR: Kısa izlem döneminde 7925 hasta, uzun izlem döneminde ise 2117 hasta romatolojik hastalık nedeniyle anti-TNF-α kullanmıştır (aynı dönemlerde anti-TNF-α kullanmayan hasta sayıları sırasıyla 690.930 ve 411.383). Anti-TNF-α alan, kısa ve uzun dönem izlenenlerin her birinde en sık karşılaşılan tanı ankilozan spondilit iken (sırasıyla %54,6 ve %49,5) bunu romatoid artrit (RA) izlemiştir (sırasıyla %38,3 ve %42,3). Bu hastalarda her iki izlem döneminde de en sık reçetelenen anti-TNF-α etanersept olarak saptanmış (sırasıyla %41,4 ve %42,8), bunu kısa dönemde sırasıyla adalimumab (%21,8) ve infliksimab (%21,7), uzun dönemde sırasıyla infliksimab (%24,1) ve adalimumab (%20,3) izlemiştir. RA tanısı alan hastalarda anti-TNF-α kullananlarda tüberküloz riski, kullanmayanlara göre kısa dönemde 4,5 kat (%95 GA:1,4-14,3), uzun dönemde ise 5,7 kat (%95 GA:1,4-23,1) artmıştır. RA dışındakilerde anti-TNF-α kullanımı ile tüberküloz gelişme riskinde anlamlı artış saptanmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ: İki yıllık izlemi içeren bu çalışma, Türkiye'de RA nedeniyle anti- TNF-α kullanılan hastalarda tüberküloz risk artışını ulusal düzeyde gösteren ilk çalışmadır. Çalışmada elde edilen tespitler, anti-TNF-α kullanan hastalarda tüberküloz gelişimine ilişkin mevcut risk yönetim planının isabetliliğini göstermekle birlikte, bu planlamanın özellikle RA odaklı yeni stratejilere ihtiyaç duyduğuna işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: ROMATOİD ARTRİT, ANTİ-TNF-ALFA, TÜBERKÜLOZ, İLAÇ GÜVENLİLİĞİ, ROMATOLOJİK HASTALIK

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı 2 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu



INTERNATIONAL MEETING ON EDUCATION & RESEARCH IN HEALTH SCIENCES (IMER-HS)

ABSTRACT BOOK

3 / 5 NOVEMBER 2017

ISTANBUL, TURKEY

www.imer-hs.com

Institute of Health Sciences

The Risk of Granulomatous/Candidal Infections in Patients Managed with Anti-TNF-Alpha Agents Due to Rheumatologic Conditions in Turkey

Volkan Aydin[1,*], Fatma Isli[2], Mehtap Aydin[3], Ahmet Akici[1]

[1] Department of Pharmacology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey.
[2] Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ministry of Health, Ankara, Turkey.
[3] Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Baskent University School of Medicine, Istanbul, Turkey.

[*] volkanaydin@gmail.com

Despite increasing risk of granulomatous infections, association of anti-tumor necrosis alpha (anti-TNF-α) drugs to candida infections, which might lead to granuloma formation, is contradictory. This study aimed to determine prevalence of candidal and other granulomatous (non-tuberculosis) infections in patients who used anti-TNF-α agents due to rheumatologic condition. All patients with a prescription of rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, ankylosing spondylitis, or psoriatic arthritis that were registered to national Prescription Information System between 01.04.2013 and 31.12.2015 were included to this retrospective cohort study. The prevalence of candidal and other granulomatous infections were estimated in these patients who were monitored for two years after anti-TNF-α usage. Among 839,316 patients with mentioned rheumatologic conditions, 413,500 patients had a 2-year follow-up where 2,117 patients were anti-TNF-α users and remaining 411,383 were anti-TNF-α-naïve. Granulomatous infections were detected in 3.6% of anti-TNF-α users and 5.0% of anti-TNF-α-naïve patients (p=0.0041). Subgroups of these infections showed significantly lower prevalence of candida infections in anti-TNF-α users (3.5%) compared with that of anti-TNF-α-naïve patients (4.8%), (p=0.0049). Non-candidal granulomatous infections were similar between these two groups (0.2% for each). This was the first time to reveal the prevalence of candidal and granulomatous infections at national level in patients with rheumatologic diseases managed with anti-TNF-α drugs. Although a decline in granulomatous infections (non-tuberculosis) was observed among anti-TNF-α users, this was attributed to a candidal origin rather than other granulomatous infections. Suggesting a partially protective effect of anti-TNF-α agents against candida infections, this finding needs to be supported by further detailed studies.

PP-61

The Risk of Candidal and Non-candidal Granulomatous Infections in Patients with Rheumatologic Conditions by Tuberculosis Status in Turkey

Volkan Aydin[1,*], Ahmet Akici[1], Mesil Aksoy[2], Mehtap Aydin[3]

[1] Department of Pharmacology, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey.
[2] Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ministry of Health, Ankara, Turkey.
[3] Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Baskent University School of Medicine, Istanbul, Turkey

* volkanaydin@gmail.com

Immunosuppressive drug use, a known factor for active tuberculosis or reactivation of latent tuberculosis, also predisposes to opportunistic infections. This study aimed to determine prevalence of candidal and non-candidal granulomatous infections by tuberculosis status of patients with rheumatologic conditions where anti-TNF-α drugs were indicated in Turkey. This retrospective cohort study included all patients with rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, ankylosing spondylitis, or psoriatic arthritis registered to the nationwide Prescription Information System between 01.04.2013 and 31.12.2015. Prevalence of tuberculosis and candidal and granulomatous infections were estimated in patients followed up for one year. A total of 698,755 patients with rheumatologic diseases had 1-year prescription records. Among these, 138 patients were detected to have tuberculosis (20/100,000 patients). Granulomatous infections were significantly higher in patients with tuberculosis (Tbc[+]) compared with that in patients without tuberculosis (Tbc[-] (6.5% vs 2.9%, p=0.02). Further analysis of the types of these infections showed near 15-fold higher prevalence of non-candidal granulomatous infections in Tbc (+) patients than in (Tbc [-]) patients (2.9% vs 0.2%, p<0.0001). On the other hand, candida infections were similar between these two groups (3.6% vs 2.7%, respectively; p>0.05). This nationwide 1-year retrospective cohort study was the first to show the prevalence of candidal and non-candidal granulomatous infections in terms of tuberculosis in patients with rheumatologic diseases in which anti-TNF-α drugs were used. The findings of the study indicated a substantial risk elevation of non-candidal granulomatous infections in rheumatologic condition and tuberculosis co-occurrence, and hence the need for essential precautions and further tests in relevant patient groups.