TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANTİ-TNF ALFA AJANLARININ ENFEKSİYON İNSİDANSLARI VE RİSKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Hatice Ünal

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr.K.Osman Memikoğlu

ANKARA 2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANTİ-TNF ALFA AJANLARININ ENFEKSİYON İNSİDANSLARI VE RİSKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Hatice Ünal

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr.K.Osman Memikoğlu

ANKARA 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca her zaman, her anlamda yanımda ve destek olan Uz.Dr.Aysun Yalçı'ya, asistan arkadaşlarım Dr.Özge Leyla Şengezer ve Dr.Celal İdemen'e;

Canım aileme;

Tez çalışmam aşamasında emeği geçen sevgili tez hocam Prof.Dr.K.Osman Memikoğlu'na, sekreterimiz Adalet Uğur'a, kaynak bulmam aşamasında yardımını esirgemeyen doktor arkadaşlarım Gamze Demirel ve Yasin Bucak'a;

Bana enfeksiyon hastalıkları bölümünü sevdiren sevgili hocalarım Prof.Dr.Halil Kurt'a ve Prof.Dr.Alpay Azap'a;

Teşekkür ediyorum…

TEŞEKKÜR.....I
İÇİNDEKİLER..... II
TABLO DİZİNİ..... III
ÖZET.....IV
SUMMARY..... V
1.Giriş ve Amaç..... 1
2.Genel Bilgiler..... 2
2.1. TNF-α Molekülü ve Anti TNF- α Ajanları..... 2
2.1.1. TNF- α Molekülü..... 2
2.1.2.Anti TNF-α İlaçlar..... 4
2.1.2.1. Etanersept..... 5
2.1.2.2. İnfliksimab..... 5
2.1.2.3. Adalimumab..... 6
2.1.2.4. Sertolizumab..... 6
2.1.2.5. Golimumab..... 6
2.2. Anti TNF- α Ajanlarıyla İlişkili Enfeksiyonlar..... 6
2.2.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar..... 7
2.2.2. Mantar Enfeksiyonları..... 8
2.2.3. Viral Enfeksiyonlar..... 10
2.2.4. Paraziter Enfeksiyonlar..... 11
3.Gereç ve Yöntem..... 13
3.1. Çalışma Materyali ve Yöntemi Hakkında Bilgi..... 13
3.2. Dışlama Kriterleri- Çalışmanın Kısıtlılıkları..... 13
3.3. İstatistiksel Analiz..... 13
3.4. Tanımlar..... 13
4.Bulgular..... 14
4.1. Demografik Özellikler..... 14
4.2. Hastaların Tanılarına Yönelik Önceden Aldığı Tedaviler Açısından Değerlendirilmesi 15
4.3. Hastaların Enfeksiyon Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi..... 15
4.4. Hastaların Primer Tanılarının Değerlendirilmesi..... 16
4.5. Hastaların Tüberküloz Tarama Bulgularının Değerlendirilmesi..... 17
4.6. Hastaların İzoniyazid Profilaksisi Açısından Değerlendirilmesi..... 17
4.7. Hastaların Aşı Durumlarının Değerlendirilmesi..... 18
4.8. Hepatit B Belirteçleri Açısından Hastaların Değerlendirilmesi..... 18
Anti HBs değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0,018). . 19
4.9. Hepatit B aşısı olma durumunun değerlendirilmesi..... 19
4.10. Ciddi Enfeksiyon Gelişiminin Değerlendirilmesi..... 20
4.11. Anti TNF- α Ajanları Arasında İdrar Yolu Enfeksiyonu Bulgularının Değerlendirilmesi..... 21
5.Tartışma ve Öneriler..... 23
5.1. Tartışma..... 23
5.2. Öneriler..... 25
6. Kaynaklar..... 26

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Anti TNF-α İlaçlar ve Özellikleri..... 5

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri..... 14

Tablo 3: Anti TNF- α ajana göre daha önce hastanın hastalığa yönelik almış olduğu tedavi durumunun değerlendirilmesi..... 15

Tablo 4: Anti TNF ajanlarına göre enfeksiyon risk faktörlerinin değerlendirilmesi....15

Tablo 5: Primer tanılara göre kullanılan Anti TNF- α ajanların dağılımı..... 16

Tablo 6: Anti TNF- α ajanlarına göre Anti HBs değerlerinin karşılaştırılması..... 19

Tablo 7: Anti TNF- α ajanlarına göre Hepatit B aşısı olma durumlarının değerlendirilmesi..... 20

Tablo 8: Anti- TNF- α kullanan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonlar.....21

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız; Anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda, kullanılan Anti-TNF- α ajan türüne bağlı olarak enfeksiyon riskleri ve insidansları arasında fark olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde poliklinik takibinde olan 64 adet infliksimab, 66 adet etanersept, 65 adet adalimumab kullanan hasta olmak üzere 195 hasta katılmıştır. Retrospektif bir çalışmayla bulgular, hasta verileri üzerine yapılan bir anketle sorgulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 195 hastanın; 91 tanesi (%46,7) kadın olup, 104 tanesi (%53,3) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 43,12±12,55 olup, minimum 19, maksimum 77'ydi. Primer hastalık tanısında; 30 tanesinde (%15,4) romatoid artrit, 109 tanesinde (%55,9) ankilozan spondilit, 16 tanesinde (%8,2) psöriazis, 30 tanesinde (%15,4) inflamatuar bağırsak hastalıkları, 10 tanesinde (%5,1) Behçet hastalığı görüldü.

Hastalar ortalama 3,48±2,32 yıldır anti TNF- α ajan kullanmaktaydı, hastalar arasında en uzun süredir anti-TNF- α kullanan 12 yıl, en kısa süre kullanan 1 yıldır kullanıyordu.

Toplamda 63 hastada ciddi enfeksiyon gelişimi görülmüştür (%32,3), fakat anti-TNF-α ajanları arasında ciddi enfeksiyon görülme riski açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05). Anti-TNF ajanları arasında tanı, HbsAg (p=0,018), Hepatit B aşısı olma durumu(p=0,027) ve Hepatit B antikor gelişimi(p=0,032) kriterleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı.

Tartışma: Anti-TNF- α ajanları arasında ciddi enfeksiyon görülme riski açısından anlamlı bir fark bulunmamasına karşın, hastaların normal popülasyona göre artmış enfeksiyon riski bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnfliksimab, Etanersept, Adalimumab, Tüberküloz, Hepatit B, Ciddi Enfeksiyon.

SUMMARY

Aim: Aim of our study is, to compare infection incidences and risks between anti-TNF- α agen species

Material and Method: In our study, 195 patients including, 64 of infliximab, 66 of etanercept, 65 of adalimumab, participated who were being followed as outpatient at the Ankara University Faculty of Medicine hospital. Patient datas were examined with a retrospective study by a questionnaire. Patients who were treated with certolizumab and golimumab were excluded from study because of not having enough number for statistics evaluation.

Results: 195 patients were enrolled in the study; 91 of them (46.7%) were female, 104 of them (53.3%) were male. The mean age of the patients was 43.12 ± 12.55 minimum age of 19, maximum age of 77. The primary diagnosis of patients; 30 of them had (15.4%) rheumatoid arthritis, 109 of them had (55.9%) ankylosing spondylitis, 16 of them had (8.2%) psoriasis, 30 of them had (15.4%) inflammatory bowel disease and 10 of them had (5%) Behcet's disease.

The average anti-TNF- α usage time was 3.48 ± 2.32 years. Minimum was 1 year, maximum was 12 years.

Conclusion: Between anti-TNF agents, in terms of diagnosis ,HBsAg serology, to be vaccinated for hepatitis B, anti-hepatitis B antibody development criteria, there was a statistically significant difference. ($p<0,05$)

Keywords: infliximab, etanercept, adalimumab, tuberculosis, hepatitis B, severe infection

1.Giriş ve Amaç

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α); makrofaj yüzeyinden, T-lenfositlerden, Natural Killer (NK) hücrelerinden, düz kas hücrelerinden ve fibroblastlardan eksprese edilen, 26 kDa ağırlığında homotrimerik transmembran bir proteindir (1). Apoptotik hücre ölümünü ve inflamasyonu indükler, tümör gelişimini ve viral replikasyonu engeller (2). TNF-α inflamatuar süreç boyunca anahtar bir role sahiptir (3). Pek çok biyolojik ve patolojik süreçte rol oynar. TNF-α'nın fonksiyonları, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili olayların başlamasını ve sürdürülmesini düzenler (4,5). TNF-α düzeyleri, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriazis ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hem lokal, hem de sistemik olarak artmaktadır. Bu durum, yüksek TNF-α düzeylerinin doku hasarı ile ilgili olabileceğini gösterir (6,7). TNF-α; granülom oluşumu ile ilişkili enfeksiyonlarda kilit rol oynamaktadır, çünkü granülom yapısının oluşumunu ve devamlılığını sağlar (7).

Günümüzde klinik kullanımda olan beş tane anti-TNF-α ilacı bulunmaktadır. Bunlar infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol olarak adlandırılmıştır. Bu ajanların farmakolojik özellikleri, özellikle monoklonal antikorlar ve etanersept olmak üzere, birbirlerinden farklılıklar gösterir (8). Bu durum bu ajanların kullanıldığı hastalıklar arasında da farklılık göstermesine neden olur.

Anti TNF- α ajanlarıyla ilgili çalışmalarda, bu ajanların kullanımında bazı enfeksiyonların prevalansında artış olduğu rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonlar bakteriyel, fungal, viral veya paraziter olabilir. Bu enfeksiyonların ortaya çıkış nedeni olarak anti TNF- α ajanlarının immün sistemi baskılaması suçlanmaktadır. Bu durumda anti TNF- α ajanları; TNF- α'nın granülom oluşumu etkisini azaltarak granülomatöz enfeksiyonlara yatkınlık, makrofaj aktivasyonu ve fagozom oluşumu etkisini azaltarak intraselüler patojenlerle enfeksiyona yatkınlık ve nötropeni oluşturma özelliği ile de fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır. Anti-TNF- α ilaçlar ile veya anti-TNFα ilaç tedavisi alan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (9).

Bu çalışmadaki amacımız; anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda, kullanılan ajan türleri arasında enfeksiyon riskleri, ortaya çıkabilecek enfeksiyon türleri ve insidansları, enfeksiyon bulguları arasındaki farkın karşılaştırılmasıdır.

2.Genel Bilgiler

2.1. TNF-α Molekülü ve Anti TNF- α Ajanları

2.1.1. TNF- α Molekülü

Tümör nekrozis faktör alfa; makrofaj yüzeyinden, T-lenfositlerden, Natural Killer (NK) hücrelerinden, düz kas hücrelerinden ve fibroblastlardan eksprese edilen, 26 kDa ağırlığında homotrimerik transmembran bir proteindir (1). Apoptotik hücre ölümünü ve inflamasyonu indükler, tümör gelişimini ve viral replikasyonu engeller. Prekürsör TNF-α'nın sitoplazmik kuyruğu, metalloproteaz özellikte bir enzim olan "TNF-α converting enzyme (TACE)" tarafından parçalanır ve çözünür; sonuçta TNF-α açığa çıkar (2). Üç TNF- α monomeri bir araya gelerek trimerik TNF- α' yı oluşturur. Trimerik TNF- α iki reseptörden birine, TNFR1 veya TNFR2'ye bağlanarak aktivite gösterir (10,11).

TNF-α, hem normal hem de patolojik hücrelerin biyolojik etkilerinin oluşmasını sağlayan bir sitokindir. Monosit ve makrofajlar tarafından üretilir. TNF-α inflamatuar süreç boyunca anahtar bir role sahiptir. Bu sitokin, anjiogenesisin oluşmasını, adhezyon moleküllerinin artışını ve lökositlerin transendotelyal göçünü sağlar. TNF-α'nın diğer etkileri, lenfosit aktivasyonu, fibroblast proliferasyonu, prostoglandinler, metalloproteinazlar, kemokinler ve diğer sitokinlerin oluşmasını sağlamaktır (3).

TNF-α'nın biyolojik etkilerinden bazıları şöyle sıralanabilir (3,12):

- TNF-α, damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin [İntrasellüler adezyon molekülü (ICAM)-1, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1, endotelyal lökosit adezyon molekülü (ELAM)-1] ortaya çıkmasına yol açar. Bu moleküller endotelin önce nötrofiller, sonra da mononükleer lökositler için adeziv olmasını sağlayarak lökositlerin inflamasyon yüzeyine toplanmasına yol açar.
- TNF-α, başlıca nötrofiller, daha az oranda eozinofiller ve mononükleer fagositler olmak üzere, lökositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder.
- TNF-α; IL-1, IL-6, kemokinler, TNF-α'nın kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır.
- Sınıf 1 Major Histocompatibility Complex (MHC) molekül ekspresyonunu arttırarak sitotoksik lenfositlerin virüsle enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırmasını güçlendirir.

TNF-α'nın sistemik etkileri ise şöyledir (3,12):

- TNF-α endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşur. Bu etkiyi IL-1 ile uyarır. Ateşin TNF-α ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından arttırılan prostaglandin E2 senteziyle gerçekleşir.
- TNF-α, mononükleer fagositler ve vasküler endotelden IL-1 ve IL-6 salınımı, hepatositlerin ise serum amiloid A, C-reaktif protein (CRP), C3 ve α2 makroglobulin gibi akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır.
- Damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.
- T hücre aktivasyonunu ve B hücre proliferasyonunu indükleyerek immünglobulin yapımını destekler.
- TNF-α osteoblastik alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu, kondrositlerin kıkırdak döngüsünü, fibroblast ve sinoviyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır.

Serum ve doku TNF-α seviyeleri bazı kronik hastalıklarda artar. Bu durum; metalloproteinaz-inhibitör üretiminin durdurulması ve sinoviyal fibroblastlar, osteoklastlar ve kondrositlerden metalloproteinaz salınımının uyarılmasıyla eklem ve yumuşak doku hasarına neden olur(13).

TNF-α romatoid artrit, inflamatuar bağırsak hastalıkları ve ankilozan spondillit gibi birçok otoimmün ve inflamatuar hastalığın patogenezinde rol alan önemli bir proinflamatuar sitokindir (13,14). TNF-α seviyelerinin Anti TNF-α ajanlar tarafından azaltılması bu hastalıklardaki kronik patolojik inflamatuar yanıt seviyesini azaltır (14).

TNF-α, inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 beta, IL-6, IL-8) salınımını uyarır, bir seri kritik kemokinin artışına yol açar (MCP-1, MIP-2, RANTES, MIP-1α) ve ayrıca endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, Eselektin) güçlü bir aktivatörüdür. TNF-α'nın bu fonksiyonları, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili olayların başlamasını ve sürdürülmesini düzenler (4,5). TNF-α düzeyleri, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriazis ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hem lokal, hem de sistemik olarak artmaktadır. Bu durum, yüksek TNF-α düzeylerinin doku hasarı ile ilgili olabileceğini gösterir (6,7).

Hayvan çalışmaları TNF-α'nın, *M. tuberculosis, M. avium, M. bovis,* BCG, *Aspergillus fumigatus, Histoplasma capsulatum, Toxoplasma gondii, Cryptococcus*

neoformans ve *Candida albicans* gibi patojenlere karşı korunmada önemli rol oynadığını göstermiştir (15). Bu mikroorganizmalara karşı konak savunması granülom oluşumu ile sağlanır. Granülomlar, merkezde makrofajlar ve multinükleer dev hücreler içeren bir çekirdek ile makrofajlar ve lenfositlerce çevrelenmiş nekrotik artıklardan oluşur. TNF-α, bu hücrelerin devamlılığını ve granülom yapısının korunmasını sağlar (16). Fare deneylerinde TNF-α nötralize edildiğinde latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktive olduğu, yine *Histoplazma, Listeria, Klebsiella* ve Streptokok enfeksiyonlarına artmış eğilim olduğu gösterilmiştir (17,18).

2.1.2.Anti TNF-α İlaçlar

Günümüzde klinik kullanımda olan beş tane anti-TNF-α ilacı bulunmaktadır. Bunlar infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol olarak adlandırılmıştır. İnfliksimab, insan immünglobülin (Ig) G1 Fc bölgesi ve fare kökenli değişken bölge içeren, kimerik yapıda bir monoklonal antikordur. Etanersept, rekombinant TNFR füzyon proteinidir ve insan IgG1'in Fc parçasına bağlı insan TNFR2'nin iki ekstrasellüler parçasından oluşur. Adalimumab ve golimumab ise insan sabit ve değişken bölgelerini içeren humanize monoklonal anti-TNF- α antikorlarıdır. Sertolizumab pegol, humanize monoklonal anti-TNF Fab fragmanıdır (19). Bu ajanların farmakolojileri, özellikle monoklonal antikorlar ve etanersept, birbirlerinden farklılıklar gösterir. Etanersept sadece trimerik solubl (s)TNF'yi bağlarken, infliksimab ve adalimumab hem monomerik, hem trimerik sTNF'yi bağlar. Etanersept, sTNF'ye monoklonal antikorlardan daha yüksek afiniteyle bağlanır. Etanerseptin bağladığı TNF'nin %90'ı 2-3 saat içinde serbest hale gelirken, infliksimab çok daha stabil bir kompleks oluşturur. Etanerseptten farklı olarak, infliksimab transmembran (tm) TNF'yi de oldukça güçlü bağlar. Yani, tmTNF'lerin etanersept ile bağlanması infliksimaba göre daha düşük afiniteli ve geri dönüşümlüdür. Buna bağlı olarak biyolojik aktivite inhibisyonu daha azdır (8). Monoklonal antikorlar TNF-α'nın hem TNFR1 hem de TNFR2 reseptörüne bağlanmasını önlerken, etanersept ise sadece TNFR2'ye bağlanmayı önleyebilir. Diğer bir fark da, etanerseptin TNF-α'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin-α'yı (LT-α) da bağlamasıdır. Oysa monoklonal antikorlar LT-α'yı bağlayamaz (20). Anti-TNF-α ilaçları arasındaki, yapısal farklılıklar ve moleküler düzeydeki etki mekanizmalarındaki farklılıklar, bu ilaçların farklı hastalıklar üzerinde olumlu/olumsuz etkileri ve yan etki profillerindeki farklarını da açıklar niteliktedir(21). Tablo- 1'de anti TNF- α ilaçların özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 1. Anti TNF-α İlaçlar ve Özellikleri (21)

	İnfliksimab	Etanersept	Adalimumab	Sertolizumab	Golimumab
Sınıf	Monoklonal Antikor	Fc Füzyon Proteini	Monoklonal Antikor	Monoklonal Antikor Fragmanı	Monoklonal Antikor
Yapı	Fare/insan kimerik Ig1k	İnsan sTNFR2-Fc	İnsan IG1k	PEG-insan IG1k Fab	İnsan IG1k
Moleküler Ağırlık(kDa)	150	120	150	95	150
Spesifite	TNF	TNF/ LT- α	TNF	TNF	TNF
TNF ligandı	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF
LT ligandı		LTα3, LTα2β1			
Nötralizan Etki					
sTNF	Orta	Güçlü	Orta	Veri yok	Veri yok
tmTNF	Güçlü	Orta	Güçlü	Güçlü	Veri yok

LT: Lenfotoksin; **PEG:** Polietilenglikol; **tmTNF:** Transmembran TNF; **TNF:** Tümör nekrozis faktör; **TNFR:** TNF reseptörü

2.1.2.1. Etanersept

Etanersept, insan IgG1'in Fc parçasına bağlanan ve 2 insan TNF reseptöründen oluşan bir rekombinant insan füzyon proteinidir. İnflamatuar hücrelerdeki soluble TNF- α ve Lenfotoksin- α reseptörlerini kompetitif olarak inhibe eder. Romatoid artrit, jüvenil romaoid artrit, psöriazis, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılır. Crohn veya sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıkların tedavisinde etkisizdir. Haftada 1-2 kez subkütan olarak uygulanır (22).

2.1.2.2. İnfliksimab

İnfliksimab, murin antijen bağlanma bölgesine bağlanan bir insan IgG Fc fragmentinden oluşan kimerik monoklonal antikordur. Hem soluble hem de hücre-bağlı TNF-α reseptörlerine bağlanabilir. Romatoid artrit, jüvenil romatoid artrit, psöriazis, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tedavilerinde kullanılabilir. Dört ila altı hafta aralıklarla intravenöz olarak uygulanır (22).

2.1.2.3. Adalimumab

Adalimumab, hem soluble hem de transmembran TNF- α reseptörlerine bağlanan, tamamiyle insandan izole edilen IgG1 monoklonal antikorudur. Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit ve Crohn hastalığı tedavisinde kullanılabilir. İki haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır (22).

2.1.2.4. Sertolizumab

Sertolizumab, *Escherichia Coli*'den mikrobiyal fermentasyon yoluyla izole edilen insan monoklonal anti-TNF antikorunun Fab fragmentidir. Crohn hastalığı tedavisinde kullanılır. İki haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır (22).

2.1.2.5. Golimumab

Golimumab, hem soluble hem de transmembran TNF- α reseptörlerine bağlanabilen insan anti TNF- α monoklonal antikorudur. Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit tedavilerinde kullanılabilir. Ayda bir kez subkütan olarak enjekte edilir (22).

2.2. Anti TNF- α Ajanlarıyla İlişkili Enfeksiyonlar

Anti TNF- α ajanlarıyla ilgili çalışmalarda, bu ajanların bazı enfeksiyonların prevalansında artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonlar bakteriyel, fungal, viral veya paraziter olabilir. Bu enfeksiyonların ortaya çıkış nedeni olarak anti TNF- α ajanlarının immün sistemi baskılaması suçlanmaktadır. İmmün sistem baskılanmasına dair bir çok mekanizma bilinmektedir. Bu mekanizmalardan bahsedecek olursak; TNF- α granülom oluşumunda esastır (23,24). Bu nedenle inhibisyonu *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu, reaktivasyonu ve latent tüberküloz riskini arttırır ve yine *Histoplasma capsulatum* gibi granülomatöz enfeksiyonların riskini de arttırır (25). TNF- α molekülünün immün sistem üzerindeki başka bir etkisi de makrofaj aktivasyonu ve fagozom oluşumudur. Bu nedenle inhibisyonu hücre içi patojenlerin (*Listeria, Legionella, Salmonella vb.)* görülme sıklığını arttırır (23). Yine TNF- α inhibisyonuna bağlı nötropenide, *Candida, Aspergillus* gibi fırsatçı enfeksiyonlarda artışa neden olmaktadır (26). TNF- α viral cevapta da önemli olduğu için Hepatit B Virusu (HBV) ve Varicella Zoster Virusu (VZV) gibi viral patojenler de anti TNF- α alan hastalarda sık görülen etkenlerdir (27,28).

2.2.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Anti TNF- α tedavisi bakteriyel enfeksiyonların artmış riskiyle ilişkilidir. Anti TNF- α tedavisiyle ilişkili sık görülen bazı bakteriyel enfeksiyonlar şunlardır:

- *Mycobacterium tuberculosis*: Tüberküloz; çoklu ilaç direncinin gelişebildiği bir hastalıktır. Amerika'da insidansı 3.4/100.000 vaka olarak rapor edilmiştir (29). Tüberküloz gibi granülamatöz enfeksiyonların reaktivasyonu, Anti TNF- α tedavisinin ciddi bir komplikasyonudur. Farklı çalışmalarda Anti TNF- α tedavisinin tüberküloz üzerine rölatif riski 1.6–25 aralıklarında bildirilmiştir (30). Mikobakteriyel enfeksiyonlar, Anti TNF- α tedavisi alan hastalarda FDA Med Watch Database tarafından en sık görülen fırsatçı enfeksiyonlardan biri olarak bildirilmiştir (23).
- *Clostridium difficile*: *Clostridium difficile* gram pozitif, anaerobik, sporlu bir bakteridir. *Clostridium difficile*'ye bağlı hospitalizasyonlar 1998–2004 yılları arasındaki çalışmalarda gittikçe artmıştır (7/1000 vs 11/1000; $p<0.05$) (31). Hastalık için tanımlanmış önemli risk faktörleri; 65 yaşından büyük olmak, solid organ transplantasyonu, uzamış hospitalizasyon, immünsupresyon, yüksek riskli ilaçların kullanımı (kortikosteroidler, Anti TNF- α, antibiyotikler vs.) ve inflamatuar bağırsak hastalıklarıdır (32). Tüm *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında Anti TNF- α tedavisi kullanılıyorsa, aktif enfeksiyon tedavi edilene kadar kesilmelidir. Hafif enfeksiyonlar metronidazolle, metronidazole yanıt alınamayan enfeksiyonlar vankomisinle 10 ila 14 gün tedavi edilmelidir (33).
- *Streptococcus pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*; pnömokok olarak da bilinen, gram pozitif kapsüllü bir bakteridir. Bu bakteri otitis media, sinüzit ve toplum kaynaklı pnömoninin en sık nedenidir. İmmunsuprese hastalarda ise menenjit, sepsis, bakteriyemi gibi vakalar bildirilmiştir (34). Anti TNF- α tedavisi humoral ve hücresel immüniteyi baskıladığı için invaziv pnömokokkal enfeksiyonlara yol açar. Anti TNF- α tedavisi; pnömokok aşısına cevabı azaltabilir, bu yüzden aşı Anti TNF- α tedavisi başlamadan en az 2-3 hafta önce uygulanır (35).
- Legionella: *Legionella pneumophila*, gram negatif, aerobik, hücre içi bir kokobasildir. Birçok çevresel kaynaktan izole edilir (36). Hastane kaynaklı ve

toplum kaynaklı pnömoninin önemli bir nedenidir. Lejyoner hastalığı, pnömoninin ciddi bir formudur ve klinik olarak pnömokokkal pnömoniden ayrılması oldukça zordur. Pontiac ateşi Legionella'nın ılımlı bir formudur. Ateş, baş ağrısı ve myalji görülür. Spontan olarak 3-5 günde iyileşir (37). Florokinolonların Legionella enfeksiyonunda 5 gün kullanımı önerilmektedir, immünsüprese hastalarda 21 güne uzatılmalıdır (38). 2011 yılında FDA Anti TNF- α tedavisinin artmış Legionella enfeksiyonu riskini bildirmiştir (39). Tedavide Anti TNF- α ajanları kesilmelidir (39).

- Listeria: *Listeria monocytogenes*, küçük, aerobik, gram pozitif, hücre içi basildir. Listeriyozis genellikle yenidoğanları, gebe kadınları, yaşlı hastaları ve immünsüprese hastaları etkilemektedir. Anti TNF- α tedavisi alan hastalarda enfeksiyon daha invaziv olup sepsis ve menenjite neden olur. Medikal tedaviye rağmen %30 un üzerinde mortalite rapor edilmiştir (40). FDA 2011 yılında Anti TNF- α ajanları için artmış Listeria enfeksiyon riskini tanımlamıştır (41). Listeria enfeksiyonunun tedavisi sırasında Anti TNF- α tedavisinin kesilmesi önerilmektedir(39).
- Salmonella: Salmonella türleri, aerobik, gram negatif basillerdir. *Salmonella enteritidis* kaynaklı salmonellozis ABD'de besin kaynaklı bakteriyel hastalıkların en sık nedenidir (42). Enfeksiyon gastroenterit, tifoid ateş, bakteriyemi, sepsis ve menenjit gibi çeşitli klinik durumlara sebep olur. İmmünsüpresif bireyler, sağlıklı bireylere göre daha yüksek mortalite riskine sahiptir (43). Salmonella enfeksiyonu sırasında, enfeksiyon tedavi edilene kadar Anti TNF- α kesilmelidir (44-46).
- Nocardiyoz: *Nocardia* türleri flamentöz, aerobik, gram pozitif, zayıf aside dirençli bakterilerdir. İnhalasyon, kontamine yiyecekler veya direkt inokülasyonla enfeksiyon oluşabilir. İmmünsüpresif bireyler, Nocardia enfeksiyonu açısından en önemli risk grubudur (47). Solunum sistemi, santral sinir sistemi ve kütanöz enfeksiyonlara yol açabilir. Anti TNF- α tedavisi aktif enfeksiyon sırasında kesilmeli, başarılı tedaviden sonra devam edilmelidir (48).

2.2.2. Mantar Enfeksiyonları

TNF- α granülom formasyonu için temel sitokindir, bu sayede intraselüler patojenlere karşı konak defans mekanizmasını oluşturur. Histoplazmozis ve blastomikozis gibi bazı fungal enfeksiyonların riskinin Anti TNF- α tedavisiyle arttığı rapor edilmiştir (41). Eylül 2008'de FDA Anti TNF- α tedavisi alan hastalarda fungal enfeksiyon risklerini tanımlayan bir

"kara liste" oluşturmuştur (49). Bazı anti-TNF- α tedavisi ilişkili sık görülen mantar enfeksiyonları şunlardır:

- Histoplazmosis: *Histoplasma capsulatum*; yaygın, endemik görülen bir mantar türüdür. Dissemine hastalık yaklaşık 2000 hastada bir görülür ve immünsupresyon (AIDS, solid organ transplantasyonu, Anti TNF- α tedavisi) dissemine hastalık için en önemli risk faktörüdür (50). Anti TNF- α tedavi alan hastalarda histoplazmosis en sık görülen invaziv fungal enfeksiyon sebebidir (51). Anti-TNF- α tedavisi histoplazma veya herhangi bir invaziv fungal enfeksiyon geliştiren hastalarda, enfeksiyon tedavisi boyunca kesilmelidir (52).
- Coccidioidomycosis: Koksidiyomikoz; dimorfik mantarlar olan *Coccidioides* türlerinin neden olduğu (*Coccidioides immitis* ve *possadasii*), sporların inhalasyonuyla bulaşan bir enfeksiyondur. Klinik olarak göğüs ağrısı, öksürük, ateş gibi semptomlar görülür. Bu enfeksiyonun görüldüğü endemik alanlarda anti TNF- α tedavisi başlanmadan önce enfeksiyona yönelik serolojik testler yapılmalıdır (53). Tedavi boyunca anti TNF- α tedavisi kesilmelidir (54).
- Kandidiasis: Kandida türleri insanlarda sindirim ve idrar yollarının normal florasında bulunan mantarlardır, ancak normal floranın bozulması, mukokütanöz bariyer hasarı veya konak hücresel immünite defekti gibi istisnai durumlarda *Candida* türleri invaze olarak hastalığa yol açabilir (55). Anti TNF- α tedavisi de hücresel immüniteyi zayıflattığı için *Candida* enfeksiyonları adına risk faktörüdür.
- Aspergillosis: *Aspergillus* türleri genellikle konidyaların inhalasyonuyla fakat bazen de gastrointestinal yol veya deri inökülasyonuyla bulaşabilir. Aspergillus solunum yolu enfeksiyonu, deri enfeksiyonu veya ekstrapulmoner yayılım gibi birçok farklı şekilde prezente olabilir. Yaygın hastalık en sık immünsuprese durumlarda görülür; örneğin hematolojik maligniteler, hematopoetik kök hücre veya solid organ transplantasyonu veya anti TNF- α tedavisi gibi (56).
- Cryptococcus: *Cryptococcus* türleri genellikle toprakta veya kuş yuvalarında bulunan ve tüm dünyada enfeksiyonlara yol açabilen kapsüllü bir patojendir. En sık akciğer enfeksiyonuna yol açmakla birlikte, fungemi, kütanöz enfeksiyonlar, tenosinovit ve menenjit gibi santral sinir sitemi enfeksiyonlarına yol açabilir (51). Fırsatçı bir enfeksiyon olduğu için Anti TNF- α kullanan hastalarda enfeksiyon riski artmaktadır (3).

- PCP: *Pneumocystis jiroveci* non-granülomatöz enfeksiyonlara yol açan bir mantar türüdür. Mikroorganizma aerosollerle bulaşır ve asemptomatik bireylerin solunum yollarına kolonize olabilir. AIDS, kanser, transplant hastaları ve anti-TNF- α kullanımı gibi hücresel immüniteyi zayıflatan durumlarda semptomatik enfeksiyon gelişimi açısından yüksek risk bulunmaktadır (57).
- Diğer Mantar Enfeksiyonları: Anti-TNF- α tedavisi ile ilişkili riski arttığı rapor edilen diğer mantar enfeksiyonları Zygomycetes, Blastomycosis, Mucormycosis (58), ve Sporotrichosis'tir(57). Bu enfeksiyonlar anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda nadirdir ve bu konudaki bilgiler kısıtlıdır(41).

2.2.3. Viral Enfeksiyonlar

TNF- α; IFN-γ ile birlikte viral enfeksiyonlara karşı immün yanıtta önemli rol oynar. TNF- α'nın inhibisyonu teorik olarak viral enfeksiyon riskini arttırabilir fakat sadece yakın zamanlarda bu konuyla ilgili çalışmalar artmıştır (59). Anti TNF- α tedavisiyle ilişkili bazı viral enfeksiyonlar şunlardır:

- Hepatit B Virüsü (HBV) : HBV Hepadnaviridae ailesinin bir üyesi olup tüm dünyada 350 milyon bireyi enfekte etmiş olan bir virüstür (60). Parenteral, cinsel veya perinatal yolla bulaşabilir. TNF- α ,IFN- γ ile sinerjistik olarak HBV gen ekspresyonunu ve replikasyonunu inhibe eder (61). Ayrıca TNF- α viral klirenste önemli bir rol oynar (62). İmmün sistemin güçlü tutulması adına HBV reaktivasyonu ve enfeksiyonu sırasında anti-TNF- α tedavisinin kesilmesi önerilir (63). HBV aşısı da anti-TNF- α tedavisi alan tüm HBV antijen negatif bireyler için korunma adına etkili bir yöntemdir (64).
- Hepatit C Virüsü (HCV) : Dünyada 200 milyondan daha fazla bireyi enfekte etmiş olan ve ABD'de karaciğer hastalıklarına bağlı ölümlere en sık sebep olan virüstür (65,66). HCV ile enfekte olan bireylerde anti TNF- α kullanımı güvenli olarak bildirilmiştir ve viremi veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açtığına dair bir veri yoktur (67-74).
- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) : HIV ABD' de 1.1 milyonun üzerinde kişiyi enfekte etmiş bir virüstür (75). Parenteral, cinsel veya perinatal yolla bulaşabilir. TNF- α HIV patogenezinin replikasyon aşamasında Nükleer Faktör Kapa-B molekülünü aktive ederek katkıda bulunur (76). Yapılan iki küçük çalışmada anti- TNF- α tedavisinin güvenli olduğu rapor edilmiştir (77,78).

- Herpes Simplex Virüs (HSV) : HSV sağlıklı bireylerde oral-labial (genellikle HSV-1) veya genital (genellikle HSV-2) enfeksiyonlar yapar ve persistan HSV ganglionlarda latent kalır (79,80). İmmünsüpresif bireylerde ise menenjit, ensefalit, özefajit, kolit ve hepatit gibi tablolara yol açabilir (81-83). Tedavisinde asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir gibi ajanlar kullanılır. Anti TNF- α ajanlarının kullanımı disseminasyon riskini arttırması nedeniyle enfeksiyonun akut dönemi esnasında kullanılması önerilmez (59).
- Diğer viral enfeksiyonlar: Anti -TNF- α ajanlarıyla ilişkili olarak tanımlanan diğer viral enfeksiyonlar ise VZV, Ebstein-Barr Virsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Human Papilloma Virüs (HPV) olarak tanımlanmıştır (57).

2.2.4. Paraziter Enfeksiyonlar

Parazit enfeksiyonları genellikle immünsüpresif bireylerde hastalıklara yol açar (84). Anti-TNF- α ajanlarına bağlı paraziter enfeksiyonlarla ilgili sadece birkaç vaka tanımlanmıştır (85). Bazı sık görülen Anti TNF- α ajanlarıyla ilişkili parazitler şunlardır:

- Toxoplasma: Toxoplasmosis, intrasellüler bir parazit olan *Toxoplasma gondii*'nin yol açtığı özellikle HIV pozitif bireylerde görülen bir enfeksiyondur (86). TNF- α ve interferon gamma sinerjistik olarak *T.gondii*'nin gelişimini inhibe ederler (87). İmmünkompetan bireylerde enfeksiyon %90 oranda asemptomatiktir. Fakat günümüzde anti-TNF- α ajanları kullanan (özellikle etanersept ve infliksimab) bireylerde serebral toxoplasmosis ve koryoretinit tabloları geliştiren vakalar bildirilmiştir (88-90).
- Strongyloides: *Strongyloides stercoralis'* in yol açtığı strongyloidiasis, tropik ve subtropik bölgelerde endemik olarak görülen bir enfeksiyondur (91). Anti-TNF- α alan bireylerde dissemine enfeksiyonlara ve hiperenfeksiyona yol açtığı bildirilmiştir, bu nedenle bu bireylerde ivermektin profilaksisi önerilmektedir (92).
- Leishmania: Leishmania tüm dünyada 12 milyon kişiyi etkileyen ve yıllık 2 milyonun üzerinde vaka bildirimi olan bir parazittir (93). Visseral leishmania veya kala-azar denilen enfeksiyondan konağı korumada TNF- α majör bir role sahip olduğu için anti-TNF- α ajanlarının kullanımı da bu enfeksiyonun kötüleşmesine veya reaktivasyonuna ve latent enfeksiyona yol açabilir (94).
- Diğer Paraziter Enfeksiyonlar: *Giardia intestinalis* ve *Cryptosporidum* türleri immünsüpresif bireylerde yaygın görülen bazı paraziter enfeksiyonlar olmakla

beraber anti-TNF- α ajanları kullanımının bu enfeksiyonların riskini arttırdığına dair veriler net değildir (95).

3.Gereç ve Yöntem

3.1. Çalışma Materyali ve Yöntemi Hakkında Bilgi

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde poliklinik takibinde olan 64 adet infliksimab, 66 adet etanersept, 65 adet adalimumab kullanan hasta olmak üzere 195 hasta katılmıştır. Retrospektif bir çalışmayla bulgular, hasta verileri üzerine yapılan bir anketle sorgulanmıştır. Ankette yaş, cinsiyet, tanı gibi demografik özellikler, enfeksiyon için risk faktörleri, çeşitli laboratuar ölçümleri ve görüntüleme tetkikleri, gelişen enfeksiyonlar sorgulanmıştır.

3.2. Dışlama Kriterleri- Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısı yetersizliği nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamadığı için sertolizumab kullanan 1 ve golimumab kullanan 17 hasta çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 15.0/Windows programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Çalışmanın güven aralığı %95 olarak tespit edildi. Gruplar arası anlamlılıklar için Ki-Kare testi, Student's T testi ve Kruskal-Wallis varyans analiziyle değerlendirildi, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

3.4. Tanımlar

- Ciddi Enfeksiyon: Hastaneye yatış veya intravenöz antibiyoterapi verilmesi gereken enfeksiyonlardır. Pnömoni, İdrar Yolu Enfeksiyonu, Diğer (deri-yumuşak doku enfeksiyonu, kemik-eklem enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon-abse ve bakteriyemi) olarak çalışmamızda ciddi enfeksiyonlar sınıflandırılmıştır.
- Piyüri: İdrarda 5 lökosit/ml den daha fazla lökosit bulunmasıdır.
- Pozitif idrar kültürü sonucu: 100.000 koloni oluşturan bakteri/ml üreme olmasıdır.

4.Bulgular

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan 195 hastanın; 91 tanesi (%46,7) kadın olup, 104 tanesi (%53,3) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 43,12±12,55 olup, minimum 19, maksimum 77'ydi. Hastaların 64 tanesi infliksimab, 66 tanesi etanercept, 65 tanesi adalimumab kullanıyordu. Sertolizumab ve golimumab istatistiksel araştırmadan sayı yetersiz olduğu için çıkartıldı. Hastaların demografik özellikleri tablo-2'de özetlenmiştir.

Primer hastalık tanısında; 30 tanesinde (%15,4) romatoid artrit, 109 tanesinde (%55,9) ankilozan spondilit, 16 tanesinde (%8,2) psöriazis, 30 tanesinde (%15,4) inflamatuar bağırsak hastalıkları, 10 tanesinde (%5,1) Behçet hastalığı görüldü.

Hastalar ortalama 3,48±2,32 yıldır anti-TNF- α ajanı kullanmaktaydı, hastalar arasında en uzun süredir kullanan 12 yıl, en kısa süre kullanan 1 yıldır kullanıyordu.

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Olgu sayısı (n=195)/ %
Cinsiyet	
Kadın	91 (%46,7)
Erkek	104 (%53,3)
Primer hastalık	
Romatoid artrit	30 (%15,4)
Ankilozan spondilit	109 (%55,9)
Psöriazis	16 (%8,2)
İBS	30 (%15,4)
Behçet hastalığı	10 (%5,1)
Yaş ortalaması(total)	43,12±12,55
İnfliximab	40,87±10,88
Etanercept	43,65±13,26
Adalimumab	44,81±13,20

4.2. Hastaların Tanılarına Yönelik Önceden Aldığı Tedaviler Açısından Değerlendirilmesi

Hastaların primer hastalıklarına yönelik aldığı tedaviler incelendiğinde; daha önce metotreksat, steroid veya farklı bir anti TNF- α ajan kullanmayan hasta sayısı 104 (%53,3), sadece metotreksat almış hasta sayısı 35 (%17,9), sadece steroid almış hasta sayısı 16 (%8,2), hem metotreksat hem de steroid almış hasta sayısı 13 (%6,7), şu an kullandığından daha farklı bir anti TNF- α ajan almış hasta sayısı 27 (%13,8) idi (Tablo-3).

Tablo 3: Anti TNF- α ajana göre daha önce hastanın hastalığa yönelik almış olduğu tedavi durumunun değerlendirilmesi

		Hayır	Metotreksat	Steroid	Metotreksat + steroid	Diğer	Total
Anti-TNF	İnfliximab	40	10	5	3	6	64
	Yüzde(%)	62,5%	15,6%	7,8%	4,7%	9,4%	100,0%
	Etanersept	33	9	4	6	14	66
	Yüzde(%)	50,0%	13,6%	6,1%	9,1%	21,2%	100,0%
	Adalimumab	31	16	7	4	7	65
	Yüzde(%)	47,7%	24,6%	10,8%	6,2%	10,8%	100,0%
Total		104	35	16	13	27	195
		53,3%	17,9%	8,2%	6,7%	13,8%	100,0%

Anti-TNF- α ajanlarına göre daha önce alınan tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,275).

4.3. Hastaların Enfeksiyon Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Risk faktörleri sigara kullanımı, diabetes mellitus ve diğer (Pulmoner, kardiyak, renal hastalık/taş öyküsü) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan 68 (%34,9) hastanın sigara kullanımı, 17(%8,7) hastanın diabetes mellitus öyküsü mevcuttur.

Tablo 4: Anti TNF ajanlarına göre enfeksiyon risk faktörlerinin değerlendirilmesi

			yok	sigara	DM	Diger	Total
anti_TNF	infliximab	Sayı	31	27	3	3	64
		Yüzde(%)	48,4%	42,2%	4,7%	4,7%	100,0%
	etanersept	Sayı	34	19	7	6	66
		Yüzde(%)	51,5%	28,8%	10,6%	9,1%	100,0%
	adalimumab	Sayı	25	22	7	11	65
		Yüzde(%)	38,5%	33,8%	10,8%	16,9%	100,0%
Total		Sayı	90	68	17	20	195
		Yüzde(%)	46,2%	34,9%	8,7%	10,3%	100,0%

Anti-TNF- α ajanlarına göre enfeksiyon risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,141).

4.4. Hastaların Primer Tanılarının Değerlendirilmesi

Hastaların primer tanılarına göre aldıkları ajanlar incelendiğinde (Tablo–4),

- Romatoid artritli hastaların 3 tanesi (%10) infliksimab, 15 tanesi (%50) etanersept, 12 tanesi (%40) adalimumab kullanmaktadır.
- Ankilozan Spondilit hastalarının 33 tanesi (%30,3) infliksimab, 47 tanesi (%43,1) etanersept, 29 tanesi (%26,6) adalimumab kullanmaktadır.
- Psöriazis hastalarının 5 tanesi (%31,3) infliksimab, 4 tanesi (%25) etanersept, 7 tanesi (%43,7) adalimumab kullanmaktadır.
- İnflamatuar barsak hastalığı tanısı bulunan hastaların 13 tanesi (%43,3) infliksimab, 17 tanesi (%56,7) adalimumab kullanmaktadır. Etanersept kullanan hasta bulunmamaktadır.
- Behçet hastalığı tanılı hastaların tamamı infliksimab kullanmaktadır (10 hasta) .

Tablo 5: Primer tanılara göre kullanılan Anti TNF- α ajanların dağılımı

		Romatoid Artrit	Ankilozan Spondilit	Psoriazis	IBS	Behcet	Total
Anti-TNF	İnfliximab	3	33	5	13	10	64
	Yüzde(%)	4,7%	51,6%	7,8%	20,3%	15,6%	100,0%
	Etanersept	15	47	4	0	0	66
	Yüzde(%)	22,7%	71,2%	6,1%	,0%	,0%	100,0%
	Adalimumab	12	29	7	17	0	65
	Yüzde(%)	18,5%	44,6%	10,8%	26,2%	,0%	100,0%
Total		30	109	16	30	10	195
		15,4%	55,9%	8,2%	15,4%	5,1%	100,0%

Primer tanılara göre anti-TNF- α ajanlarının kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p<0.001$). Bu anlamlı fark anti-TNF- α ajanlarının ayrı ayrı hangi hastalıkta endike olduğu ile ilgili bir durum olarak açıklanabilir.

4.5. Hastaların Tüberküloz Tarama Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların tüberküloz tarama bulgularının anti-TNF- α ajanlarına göre dağılımına bakıldığında PPD boyutları, Quantiferon testi, posterior-anterior akciğer grafisi bulguları, toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulguları, balgam aside dirençli boyama sonuçları ve balgam tüberküloz kültürü sonuçları değerlendirilmiştir.

- Kullanılan anti-TNF- α ajanından bağımsız olarak tüm hasta gruplarında en yüksek orana PPD ≥ 10 mm boyutu sahip olmuştur. Anti-TNF- α ajanlarıyla PPD boyutları arasında Kruskal-Wallis analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).
- Hastaların %93.3'ünde (182) quantiferon testi uygulanmamıştır. Uygulanan 13 hastanın 8'i negatif, 4'ü pozitif, 1 tanesi de şüpheli sonuç vermiştir. Yeterli istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.
- Hastaların posterior-anterior akciğer grafi bulguları değerlendirildiğinde 165 (%84,6) hastanın tüberküloz sekeli bulunmadığı saptanmıştır. Kullanılan anti TNF- α ajanlarıyla akciğer grafisi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).
- Hastaların toraks bilgisayarlı tomografi bulguları değerlendirildiğinde 77 hastaya toraks bilgisayarlı tomografi uygulanmış olup, bu hastaların 26 (%33,8) tanesinde tüberküloz sekeli bulgularına rastlanmıştır. Kullanılan anti-TNF- α ajanlarıyla toraks bilgisayarlı tomografi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).
- Hastaların balgam aside dirençli boyama sonuçları incelendiğinde 61 hastaya bu tetkik yapılmış olup, sadece bir hastada aktif tüberküloz basili gösterilmiştir. Bu nedenle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.
- Hastaların balgam tüberküloz kültürü sonuçları değerlendirildiğinde 26 hastaya bu tetkik uygulanmş olup, *Mycobacterium tuberculosis* üremesi olan hiçbir hasta bulunmadığından ötürü yeterli istatistiksel değerlendirilme yapılamamıştır.

4.6. Hastaların İzoniyazid Profilaksisi Açısından Değerlendirilmesi

Hastaların izoniyazid profilaksi alıp almama durumunu, kullandıkları anti TNF- α ajanlara göre değerlendirildiğinde;

- İnfliksimab alan 64 hastanın 52'si (%81,3);

- Etanersept alan 66 hastanın 46'sı (%69,7);
- Adalimumab alan 65 hastanın 46'sı (%70,8) izoniyazid profilaksisi almıştır.

İzoniyazid profilaksisi alan hastaların izoniyazid profilaksisi alma süreleri değerlendirildiğinde infliksimab kullanan hastalar ortalama olarak 7,09±3,56 ay, etanersept kullanan hastalar 5,93±4,15 ay, adalimumab kullanan hastalar ise 5,98±4,18 ay profilaksi almışlardır. Araştırmaya katılan hastaların ortalama profilaksi alma süresi 6,33±3,99 ay olarak bulunmuştur. Kruskal- Wallis testi sonucuna göre izoniyazid profilaksisi ile Anti TNF- α ajanlarının kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05). ARB pozitif olan hasta dokuz ay INH profilaksisi almıştır.

4.7. Hastaların Aşı Durumlarının Değerlendirilmesi

Hastaların grip ve pnömokok aşılarının yapılmış olma durumları değerlendirilmiştir. Veriler incelendiğinde;

- Araştırmaya katılan hastaların 60 tanesine (%30,8) grip aşısı uygulanmıştır. Bu hastaların 20 tanesi (%33,3) infliksimab, 19 tanesi (%31,7) etanersept, 21 tanesi (%35) adalimumab kullanmaktadır. İstatistiksel açıdan TNF- α ajanlarıyla grip aşısı uygulaması arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).
- Araştırmaya katılan hastaların 49 tanesine (%25,1) pnömokok aşısı uygulanmıştır. Bu hastaların 16 tanesi (%32,7) infliksimab, 15 tanesi (%30,6) etanersept 18 tanesi (%36,7) adalimumab kullanmaktadır. İstatistiksel açıdan TNF- α ajanlarıyla pnömokok aşısı uygulaması arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

4.8. Hepatit B Belirteçleri Açısından Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalar Hepatit B açısından değerlendirilirken HBsAg, Anti HBs, Anti HBc belirteçlerine bakılmıştır. Veriler incelendiğinde;

- Hastaların 192 tanesi HBsAg açısından değerlendirilmiş olup, sadece etanersept kullanan 1(%0,5) hastada HBsAg pozitifliği tespit edildiği için istatistiksel değerlendirme yetersizdir. Üç hastada HBsAg değerlerine bakılmamıştır.
- Hastaların 31 tanesi Anti HBc açısından değerlendirilmiş olup, 6 (%19,4) hastada Anti HBc pozitifliği bulunmuştur. Bu hastalardan 3'ü infliksimab, 2'si etanersept, 1'i adalimumab kullanmaktadır. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. (p>0,05). Hastaların 164'ünde Anti HBc değerine bakılmamıştır.

- Hastaların 181 tanesi Anti HBs açısından değerlendirilmiş olup, 97 tanesinde (%53,6) Anti HBs pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalardan 39 tanesi (%40,2) infliksimab, 34 tanesi (%35,1) etanersept, 24 tanesi (%24,7) ise adalimumab kullanmaktadır. Anti TNF- α ajanları karşılaştırıldığında Anti HBs değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0,018). Adalimumab ile Anti-HBs antikor yanıtı diğer iki anti-TNF- α ajanına göre daha az bulunmuştur. Bu durum adalimumabın aşıya olan antikor yanıtını daha fazla baskılamasıyla açıklanabilir. Anti HBc pozitifliği olan altı hastanın altısında da Anti HBs pozitifliği bulunduğundan, geçirilmiş hepatit B hastalığı olarak kabul edildi.

Tablo 6: Anti TNF- α ajanlarına göre Anti HBs antikor gelişiminin değerlendirilmesi

			Anti_HBs		Total
			negatif	pozitif	
anti_TNF	infliximab	Sayı	22	39	61
		Yüzde(%)	36,1%	63,9%	100,0%
	etanersept	Sayı	25	34	59
		Yüzde(%)	42,4%	57,6%	100,0%
	adalimumab	Sayı	37	24	61
		Yüzde(%)	60,7%	39,3%	100,0%
Total		Sayı	Sayı	97	181
		Yüzde(%)	Yüzde(%)	53,6%	100,0%

Anti HBs değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0,018).

4.9. Hepatit B aşısı olma durumunun değerlendirilmesi

Hastalar Hepatit B aşısı olma durumuna göre değerlendirildiğinde 143 hastaya Hepatit B aşısı uygulanmıştır. Elliiki tanesi (%36,4) infliksimab, 51 tanesi (%35,7) etanersept, 40 tanesi (%28,0) adalimumab kullanmaktadır. Hepatit B aşısı olma durumu ve Anti TNF- α kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,027).

Tablo 7: Anti TNF- α ajanlarına göre Hepatit B aşısı olma durumlarının değerlendirilmesi

		Yok	Var	Total
Anti-TNF	infliximab	12	52	64
	Yüzde(%)	8,8%	81,3%	100,0%
	etanersept	15	51	66
	Yüzde(%)	22,7%	77,3%	100,0%
	adalimumab	25	40	65
	Yüzde(%)	8,5%	61,5%	100,0%
Total		52	143	195
		6,7%	73,3%	100,0%

4.10. Ciddi Enfeksiyon Gelişiminin Değerlendirilmesi

Hastaneye yatış veya intravenöz antibiyoterapi verilmesi gereken durumlar ciddi enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve diğer enfeksiyonlar olarak alt başlıklarda incelenmiştir. Diğer enfeksiyonlar kapsamında çalışmamızda tespit edilen enfeksiyonlar; deri-yumuşak doku enfeksiyonları, kemik-eklem enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyon-abse ve bakteriyemidir. Veriler incelendiğinde;

- İnfliksimab kullanan hastaların 3 tanesinde(%4,7) pnömoni, 12 tanesinde (%18,8) idrar yolu enfeksiyonu, 6 tanesinde diğer enfeksiyonlar gelişmiştir. Kırküç hastada (%67,2) ciddi enfeksiyon gelişimi olmamıştır.
- Etanersept kullanan hastaların 6 (%9,1) tanesinde pnömoni, 10 tanesinde (%15,2) idrar yolu enfeksiyonu, 3 tanesinde (%4,5) diğer enfeksiyonlar gelişmiştir. Kırkyedi hastada (%71,2) ciddi enfeksiyon gelişimi olmamıştır.
- Adalimumab kullanan hastaların 5 tanesinde (%7,7) pnömoni, 10 tanesinde (%15,4) idrar yolu enfeksiyonu, 8 tanesinde diğer enfeksiyonlar gelişmiştir. Kırkiki hastada (%64,6) enfeksiyon gelişimi olmamıştır.
- Anti TNF- α ajanları ciddi enfeksiyon gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8: Anti- TNF- α kullanan hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonlar

		Ciddi enfeksiyon gelişmeyen	Pnömoni	İdrar yolu enfeksiyonu	Diğer	Total
Anti-TNF	İnfliksimab	43	3	12	6	64
	Yüzde (%)	67,2%	4,7%	18,8%	9,4%	100,0%
	Etanercept	47	6	10	3	66
	Yüzde (%)	71,2%	9,1%	15,2%	4,5%	100,0%
	Adalimumab	42	5	10	8	65
	Yüzde(%)	64,6%	7,7%	15,4%	12,3%	100,0%
Total		132	14	32	17	195
		67,7%	7,2%	16,4%	8,7%	100,0%

4.11. Anti TNF- α Ajanları Arasında İdrar Yolu Enfeksiyonu Bulgularının Değerlendirilmesi

İdrar yolu enfeksiyonu bulguları kapsamında; piyüri atak sayısı, piyüri ataklarında idrar kültürü üreme sayısı, idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar, piyüri atağı olan ancak idrar kültüründe üreme bulunmayan hastalarda *Ureoplasma/Mycoplasma* üreme durumu, idrar aside dirençli boyama incelemesi ve idrar tüberküloz kültürü incelemesi değerlendirilmiştir. Veriler incelendiğinde;

- Çalışmaya katılan hastaların ortalama piyüri atak sayısı 1,42±2,56 olup minimum 0 maksimum 15 olarak bulunmuştur.
- İnfliksimab kullanan hastaların piyüri atak sayıları ortalama olarak 1,50±2,25 olup minimum 0, maksimum 15 olarak tespit edilmiştir. Etanersept kullanan hastalarda piyüri atak sayısı ortalama 1,06±1,71 olup minmum 0, maksimum 8 olarak tespit edilmiştir. Adalimumab kullanan hastalarda piyüri atak sayısı ortalama 1,71±3,17 olup minimum 0, maksimum 12 olarak tespit edilmiştir. Anti TNF ajanları ve piyüri atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- Piyüri ataklarında idrar kültürü üreme sayıları incelendiğinde ortalama 0,19±0,63 olarak tespit edilmiş olup minimum 0, maksimum 4 olarak görülmüştür.

- İnfliksimab kullanan hastaların piyüri ataklarında idrar kültürü üreme sayısı ortalama 0,13±0,38 olup minimum 0, maksimum 2 olarak bulunmuştur Etanersept kullanan hastaların piyüri ataklarında idrar kültürü üreme sayısı ortalama 0,12±0,45 olup minimum 0, maksimum 3 olarak bulunmuştur. Adalimumab kullanan hastaların piyüri ataklarında idrar kültürü üreme sayısı ortalama 0,33±0,91 olup minimum 0, maksimum 4 olarak bulunmuştur. Anti TNF ajanlarına göre piyüri ataklarında idrar kültürü üreme sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0,05).
- İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde infliksimab kullanan ve idrar kültüründe mikroorganizma üremiş olan 7 hastanın 6 tanesinde (%9,4) *Escherichia coli*, 1 tanesinde (%1,6) *Proteus spp.* üremesi olmuştur. Etanersept kullanan ve idrar kültüründe mikroorganizma üremiş olan 6 hastanın 4 tanesinde (%6,1) *Escherichia coli*, 2 tanesinde (%3,0); biri *Klebsiella spp*. ve diğeri *Enterococcus spp*. olmak üzere diğer mikroorganizma üremesi olmuştur. Adalimumab kullanan ve idrar kültüründe mikroorganizma üremiş olan 11 hastanın 9 tanesinde (%13,8) *Escherichia coli*, 2 tanesinde (%3,1); biri *Proteus spp*. diğeri *koagülaz negatif stafilokok* türleri olmak üzere diğer mikroorganizma üremesi olmuştur.
- Anti TNF ajanlarına göre idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05). Tüm ajanlarda idrar kültüründe en sık *E.coli* üremesi olmuştur.
- Piyüri atağı geçiren ancak idrar kültüründe üremesi olmayan 29 hastanın ileri tetkikleri incelendiğinde *Mycoplasma/Ureoplasma* üremesi olan hasta sayısı 17 (%58,6) olarak bulunmuştur. İnfliksimab kullanan 12 hastanın 7 tanesinde (%58,3), etanersept kullanan 8 hastanın 6 tanesinde (%75), adalimumab kullanan 9 hastanın 4 tanesinde (%44,4) *Mycoplasma/Ureoplasma* üremesi olmuştur. Anti TNF ajanlarına göre piyüri atağı geçiren fakat idrar kültüründe üremesi olmayan hastalarda *Mycoplasma/Ureoplasma* üremesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).
- İdrar aside dirençli boyama tetkiği uygulanan 26 hastada ve idrar tüberküloz kültürü yapılan 11 hastada üreme olmamıştır.

5.Tartışma ve Öneriler

5.1. Tartışma

TNF- α önemli bir proinflamatuar sitokin olup birçok inflamatuar ve otoimmün hastalığın patogenezinde rol almaktadır(2,3). Fakat TNF- α blokajı ciddi enfeksiyon ve fırsatçı enfeksiyon riskini arttırmaktadır(5). İsrail' de yapılan 199 hastalık bir çalışmada %19,6 ciddi bakteriyel enfeksiyonlar izlenmiştir. Bunların %41' i solunum yolu enfeksiyonu, %30,8'i idrar yolu enfeksiyonu,%20,5'i deri enfeksiyonu ve %7,7'si ekstrapulmoner tüberküloz olarak bulunmuştur (109). Fırsatçı enfeksiyon; normal şartlar altında patojenite kapasitesi az olan veya olmayan, ancak enfeksiyon oluşturduğunda progresif ve ciddi tablo geliştiren mikroorganizmalara bağlı oluşan enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır.(96)

Anti TNF ajanlarının tüberküloz başta olmak üzere birçok enfeksiyonun ve fırsatçı patojenin görülme riskini arttırdığı bilinmektedir (97). Bazı örnekler verilecek olursa; Kore'de yapılan araştırmalarda, anti TNF ajanlarını kullanan bireylerde, normal populasyona göre 18 kat daha fazla tuberküloz enfeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (98). Yine, Alawneh ve arkadaşlarının 2014 yılında Ürdün'de yaptığı çalışmada, çalışmaya katılan hastaların %18' inde Anti TNF tedavisi sonrası ciddi enfeksiyon oluşumu gözlenmiştir. Ancak aynı çalışmada bu hastaların yalnızca 3 tanesinde aktif tüberküloz gelişimi gözlenmiştir. Bu sıklık dahi toplumda normal bireylerde gözlenen tüberküloz sıklığından daha yüksektir (99).

Bizim yaptığımız bu çalışmada Anti TNF- α ajanların tüberküloz enfeksiyonu riskinde artışa yol açıp açmadığını değerlendirmek amacıyla hastaların PPD boyutları, Quantiferon test sonuçları, posterior-anterior akciğer grafisi bulguları, toraks bilgisayarlı tomgrafi bulguları, balgam aside dirençli boyama bulguları ve balgam tüberküloz kültürü bulguları incelenmiştir. Kontrol grubu olmaması nedeniyle anti TNF- α ajanı kullanmayan bireyler ve anti TNF- α ajanları kullananlar arasında risk farkı adına bir bulgu saptanmamıştır. Anti TNF- α ajanları birbirleriyle kıyaslandığında ise herhangi birinin tüberküloz yüksek riski açısından diğerine üstünlüğü saptanmamıştır.

Anti TNF tedavisine başlamadan önce hastanın tüberküloz öyküsü değerlendirilmeli, dikkatli bir fizik muayene yapılmalı, posterior-anterior akciğer grafileri çekilmeli, tüberkülin deri testi veya quantiferon testi yapılmalıdır. Pozitif tüberkülin deri testi veya quantiferon testi sonucu olan hastalar 6 ay izoniyazid veya 3 ay boyunca izoniyazid rifampin kombinasyonundan oluşan kemoprofilaksi kullanmalıdırlar (100).

Bizim çalışmamızda hastaların 144 tanesinin (%73,8) izoniyazid profilaksisi aldığı tespit edilmiştir. Ancak değerlendirilmeye alınan 3 Anti TNF- α ajanı arasında izoniyazid

profilaksisi alma açısından anlamlı bir farklılık veya bir ajanın diğerine üstünlüğü tespit edilememştir.

Anti TNF tedavisinin HBV DNA viral yükünde artışa neden olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (101). The American College of Rheumatology, tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonlarında veya belirgin karaciğer hasarına yol açmış kronik HBV enfeksiyonlarında Anti-TNF ajanlarından kaçınılması gerektiğini önermektedir (102). Charpin ve arkadaşları; Anti TNF ajanı alan 21 adet HBsAg negatif, Anti HBc pozitif hastayı incelemiştir. Bu hastaların 6 tanesinde Anti TNF ajanlarına bağlı olarak antikor titrelerinde %30'un üzerinde azalma tespit etmiştir (103).

Bizim çalışmamızda yer alan hastaların hepatit B belirteçleri değerlendirildiğinde; değerlendirmeye alınan ajanlar arasında HBsAg ve AntiHBc değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülememiştir. AntiHBs pozitifliği açısından istatistiksel açıdan bir anlamlılık mevcuttur. Adalimumab kullanan hastalar daha az oranda Hepatit B aşısı olmuş olup, daha az oranda Anti HBs pozitifliği mevcuttur. Adalimumab ile Anti-HBs antikor yanıtı diğer iki anti-TNF- α ajanına göre daha az bulunmuştur. Bu durum adalimumabın aşıya olan antikor yanıtını daha fazla baskılamasıyla açıklanabilir.

Birleşik Devletler'de uzun yıllardır 23-valan polisakkarit pnömokok aşısı, immünsuprese bireyler için önerilmektedir. 2012 yılından beri bu aşıya ek olarak 13-valan polisakkarit pnömokok aşısı da önerilmektedir. Yıllık influenza aşısı ise 6 aydan büyük tüm bireylere yıllık olarak önerilmektedir (104). 2013-2014 yılı grip aşısı da üç değişik influenza virüsüne karşı hazırlanmıştır (İnfluenza A (H1N1), İnfluenza A (H3N2) ve İnfluenza B/Massachusetts/2/2012 benzeri virüs). Amerika'daki Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) 2013-2014 sezonunda burundan sprey şeklinde verilen grip aşısının etkinliğini belirlemek üzere birçok çalışma planlamaktadır (105).

Bizim çalışmamıza katılan hastaların 60 tanesi (%30,8) grip aşısı olmuştur. Araştırmaya dahil edilen üç ajan incelendiğinde, aralarında bir fark bulunamamıştır. Hastaların pnömokok aşısı olma durumları incelendiğinde, 49 hasta (%25,1) pnömokok aşısı olmuştur. Üç ajan arasında istatistiksel açıdan bir anlamlılık bulunamamıştır.

2011 yılında yapılmış, yaklaşık 51,000 hastanın dahil olduğu 163 randomize kontrollü çalışma ve 46 uzun vadeli açık çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde; her bir Anti-TNF ajan için artmış ciddi enfeksiyon riski bulunduğu tespit edilmiştir (106).

Çalışmamızda dikkate değer önemli bir konu ise hastaların toplam 63 (%32,3) tanesinde ciddi enfeksiyon gelişmiş olmasıdır. Ajanlar arasında istatistiksel bir fark olmamasına karşılık sağlıklı bireylerdeki bilinen enfeksiyon verilerine bakıldığında daha

yüksek olduğu gözlenmektedir. Örneğin; 2006 yılında British Society for Rheumatology Biologics Register Control Center Consortium'un yaptığı çalışmada anti TNF ajanı kullananlar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ciddi enfeksiyon oranında %20'lik ama istatistiksel olarak anlam taşımayan bir artış bulunmuştur (107). Kontrol grubumuz bulunmadığı için bizim çalışmamızda karşılaştırılamamış olsa da, Anti TNF ajanlarının ciddi enfeksiyon riskini arttırdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda en sık görülen ciddi enfeksiyon türü 32 (%16,2) hastayla idrar yolu enfeksiyonu olmuştur. Favalli ve arkadaşlarının 2009 yılında romatoid artrit hastalarında anti-TNF ajanları ve enfeksiyon riski üzerine yaptığı çalışmada en sık görülen enfeksiyonlar özellikle pnömoni olmak üzere alt solunum yolları enfeksiyonları olmuştur. Ayrıca aynı çalışmada yaş, steroid kullanımı ve eritrosit sedimentasyon hızı değeriyle enfeksiyonlar arasında artmış ilişki bulunmuştur (108).

5.2. Öneriler

TNF- α molekülünü hedef alan biyolojik tedaviler, özellikle konvansiyonel tedavi modalitelerine dirençli olan kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde bir çözüm sunmaktadır. Aynı zamanda yaşam kalitesini yükseltmekte ve hastalığı kontrol altına almaktadır. Anti TNF- α ajanlarının bu tip hastalıklardaki artmış kullanımı, yan etkilerini de beraberinde getirmektedir. Bu sebeple kâr/zarar dengesi göz önünde tutulmalı, her hasta kendi özelinde değerlendirilip akılcı bir medikal tedavi uygulanmalıdır. Hastalar Anti TNF tedavisinin enfeksiyon risk, malignite ve diğer çeşitli potansiyel yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Anti TNF- α ajanları kullanan hastalar için kanıta dayalı, daha geniş kapsamlı enfeksiyon riski takip klavuzları oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

6. Kaynaklar

1) Van Deventer SJ. Tumour Necrosis Factor and Crohn Disease *Gut.*1997; 40(4):443-448

2) Black, Roy A., et al. "A metalloproteinase disintegrin that releases tumour necrosis factor-R from cells." *Nature* 385.6618 (1997): 729-733.

3) John C. Davis Jr. Desiree Van Der Heijde, Jurgen Braun. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48: 3230–3236.

4) Flynn, JoAnne L., et al. "Tumor necrosis factor-α is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice." *Immunity* 2.6 (1995): 561-572.

5) Roach, Daniel R., et al. "TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection."*The Journal of immunology* 168.9 (2002): 4620-4627.

6) Braun, Jürgen, et al. "Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis." *Arthritis & Rheumatism* 38.4 (1995): 499-505.

7) Feldmann, Marc, Fionula M. Brennan, and Ravinder N. Maini. "Role of cytokines in rheumatoid arthritis." *Annual review of immunology* 14.1 (1996): 397-440.

8) Scallon, Bernie, et al. "Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 301.2 (2002): 418-426.

9) A Strangfeld, J Listing. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2006; 65: 1134.

10) Beutler, Bruce, and Anthony Cerami. "The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response." *Annual review of immunology* 7.1 (1989): 625-655.

11) Feldmann, Marc, and Ravinder N. Maini. "Anti-TNFα therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?." *Annual review of immunology* 19.1 (2001): 163-196.

12) M.J. Larsche, S.M. sacre and B.M. Foxwell. Drug discovery today: Disease Mechanisms. 2005; 23: 367-375.

13) Shim H. One Target Different Effects: A Comparison of Distinct Therapeutic Antibodies Aganist The Same Targets. *Exp Mol Med.*2011; 43(10:539-549)

14) Brennan FM., Maini RN., Feldmann M. TNF-alpha A Pivotal Role in Rheumatoid Arthritis? *Br J Rheumatol* 1992;31(5:293-298)

15) Allendoerfer, Ruth, and George S. Deepe. "Blockade of endogenous TNF-α exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms." *The Journal of Immunology* 160.12 (1998): 6072-6082.

16) Rothe, Joachim, et al. "Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to IMF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by Listeria monocytogenes." *Nature* 364.6440 (1993): 798-802.

17) Algood, Holly M. Scott, Philana Ling Lin, and JoAnne L. Flynn. "Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis." *Clinical Infectious Diseases* 41.Supplement 3 (2005): S189-S193.

18) Moore, Thomas A., et al. "Anti-Tumor Necrosis Factor-[alpha] Therapy During Murine Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Increased Mortality in the Absence of Liver Injury." *Shock* 20.4 (2003): 309-315.

19) Wallis, Robert S. "Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks." *The Lancet infectious diseases* 8.10 (2008): 601-611.

20) Dinarello, Charles A. "Differences between anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment."*The Journal of Rheumatology* 74 (2005): 40-47.

21) Kalfa M, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör-α tedavisi ve enfeksiyon. *RAED Dergisi* 2011;3(3-4):49-56.

22) Saunders D, Burdette S. Infections associated with Anti Tumour Necrosis Factor (TNF) medications. http://www.antimicrobe.org/e58.asp erişim tarihi:25.08.2015

23) Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications assosiated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(2):285-306

24) Roach DR, Bean AG, 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): 4620-4627.

25) Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous ınfections by infliximab. *Clin Infect Dis.* 2005;42 (Suppl 3):S194-198.

26) Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et all. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008; 134(4):929-936.

27) Carroll MB, Forgione MA. Use of tumour necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: A literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rhematol.* 2010;29 (9):1021-1029.

28) Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009;301(7):737-744.

29) Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis – United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(11):181–185.

30) Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2010;36(5):1185–1206.

31) Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(2):205–210.

32) Ananthakrishnan AN. Detecting and treating Clostridium difficile infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(2):339–353.

33) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431–455.

34) Chan AT, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. Postgrad Med J. 2002;78(915):47–48.

35) Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(6):1042–1047.

36) Diederen BM. Legionella spp and Legionnaires' disease. J Infect. 2008;56(1):1–12.

37) Glick TH, Gregg MB, Berman B, Mallison G, Rhodes WW Jr, Kassanoff I. Pontiac fever. An epidemic of unknown etiology in a health department: I. Clinical and epidemiologic aspects. Am J Epidemiol. 1978;107(2):149–160.

38) Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. Chest. 2004; 125(6):2135–2139.

39) FDA drug safety communication: drug labels for tumor necrosis factor-alpha (TNFα) blockers now include warnings about infections with Legionella and Listeria bacteria [webpage on the Internet]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2011. Erişim adresi: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm270849.htm. Accessed February 13, 2013.

40) Wing EJ, Gregory SH. Listeria monocytogenes: clinical and experimental update. J Infect Dis. 2002;185(Suppl 1):S18–S24.

41) 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):1261–1265.

42) Food safety: foodborne illness, foodborne disease (sometimes called "food poisoning") [webpage on the Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011. Available from: http://www.cdc.gov/foodsafety/facts.html. Accessed February 13, 2013

43) Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. J Infect. 2008;56(6):413–422.

44) Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sandford Guide to Antimicrobial Therapy 2006, 36th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy; 2006.

45) Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. Clin Infect Dis. 1996;22(6):1019–1025.

46) Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. Arch Intern Med. 1990;150(3):541–546.

47) National center for emerging zoonotic infectious diseases. Available from: http://www.cdc.gov/nocardiosis/infection/index.html. Accessed Jan 28, 2013.

48) Simpson GL, Stinson EB, Egger MJ, Remington JS. Nocardial infections in the immunocompromised host: a detailed study in a defined population. Rev Infect Dis. 1981;3(3):492–507.

49) Smith JA, Kauffman CA. Endemic fungal infections in patients receiving tumour necrosis factor-alpha inhibitor therapy. Drugs. 2009;69(11):1403–1415.

50) Goodwin RA Jr, Shapiro JL, Thurman GH, Thurman SS, Des Prez RM. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. Medicine (Baltimore). 1980;59(1):1–33.

51) Arnold TM, Sears CR, Hage CA. Invasive fungal infections in the era of biologics. Clin Chest Med. 2009;30(2):279–286.

52) Information for healthcare professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept) Humira (adalimumab) and Remicade (infliximab) [webpage on the Internet]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2010. http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm124185.htm. Accessed October 6, 2011.

53) Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1959–1966.

54) Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1217–1223.

55) Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. Microbiol Mol Biol Rev. 2003;67(3):400–428.

56) Ali T,Kaitha S et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug,Healthcare and Patient Safety*. 2013;5: 90

57) Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis. 2002; 34(8):1098–1107.

58) Morton J, Nguyen V, Ali T. Mucormycosis of the intestine: a rare complication in Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2012;8(2): 137–140.

59) Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 2008;117(2):244–279.

60) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004;11(2):97–107.

61) Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. Br J Dermatol. 2008;159(6):1217–1228.

62) Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. Ann Rheum Dis. 2003;62(7):686–687.

63) Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. Semin Arthritis Rheum. 2008;38(3):208–217.

64) Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(9):1366–1371.

65) Lavency D, McMahon B. Worldwide prevalence and prevention of hepatitis C. In: Liang TJ, Hoofnagle JH, editors. Hepatitis C. San Diego, CA: Academic Press; 2000:185–201.

66) Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. Hepatology. 2002;36(5 Suppl 1):S30–S34.

67) Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. J Rheumatol. 2008;35(3):421–424.

68) Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrpasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. Clin Rheumatol. 2007;26(2):261–264.

69) De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Siciliano M, Amerio PL. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. J Am Acad Dermatol. 2006;54(6):1102–1104.

70) Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. J Am Acad Dermatol. 2006;54(2):361–362.

71) Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. J Am Acad Dermatol. 2004;51(4):580–584.

72) Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. Rheumatology (Oxford). 2007;46(1):97–99.

73) Cecchi R, Bartoli L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). Dermatol Online J. 2006;12(7):4.

74) Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. Ann Rheum Dis. 2003;62(11):1078–1082.

75) Hopkins RS, Jajosky RA, Hall PA, et al. Summary of notifiable diseases – United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005; 52(54):1–85.

76) Duh EJ, Maury WJ, Folks TM, Fauci AS, Rabson AB. Tumor necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the NF-kappa B sites in the long terminal repeat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(15):5974–5978.

77) Habib SF, Hasan MZ, Salam I. Infliximab therapy for HIV positive Crohn's disease: a case report. J Crohns Colitis. 2009;3(4): 302–304.

78) Walker RE, Spooner KM, Kelly G, et al. Inhibition of immunoreactive tumor necrosis factor-alpha by a chimeric antibody in patients affected with human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis. 1996;174(1):63–68.

79) Kalantari-Dehaghi M, Chun S, Chentoufi AA, et al. Discovery of potential diagnostic and vaccine antigens in herpes simplex virus 1 and 2 by proteome-wide antibody profiling. J Virol. 2012;86(8):4328–4339.

80) Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet. 2007; 370(9605):2127–2137.

81) el-Serag HB, Zwas FR, Cirillo NW, Eisen RN. Fulminant herpes colitis in a patient with Crohn's disease. J Clin Gastroenterol. 1996;22(3):220–223.

82) Wolfsen HC, Bolen JW, Bowen JL, Fenster LF. Fulminant herpes hepatitis mimicking hepatic abscesses. J Clin Gastroenterol. 1993;16(1):61–64.

83) Taplitz RA, Jordan MC. Pneumonia caused by herpesviruses in recipients of hematopoietic cell. Semin Respir Infect. 2002;17(2):121–129.

84) Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2004–2008. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2012;61:258–261.

85) Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, et al. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. Danish Med J. 2012;59(7):C4480.

86) Nissapatorn V, Sawangjaroen N. Parasitic infections in HIV infected individuals: diagnostic and therapeutic challenges. Indian J Med Res. 2011;134(6):878–897.

87) Derouich-Guergour D, Aldebert D, Vigan I, et al. Toxoplasma gondii infection can regulate the expression of tumour necrosis factor-alpha receptors on human cells in vitro. Parasite Immunol. 2002;24(5):271–279.

88) Young JD, McGwire BS. Infliximab and reactivation of cerebral toxoplasmosis. N Engl J Med. 2005;353(14):1530–1531.

89) Gonzalez-Vicent M, Diaz MA, Sevilla J, Madero L. Cerebral toxoplasmosis following etanercept treatment for idiopathic pneumonia syndrome after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPCT). Ann Hematol. 2003;82(10):649–653.

90) Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, Billey T. Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2007;36(4):262–263.

91) Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. Rev Infect Dis. 1989;11(5):755–767.

92) Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev. 2004;17(1):208–217.

93) World Health Organization. Control of the leishmaniases. World Health Organ Tech Rep Ser. 2010;(949):xii–xiii, 1–186.

94) Kritikos K, Haritatos E, Tsigkos S, et al. An atypical presentation of visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. J Clin Rheumatol. 2010;16(1):38–39.

95) Lewthwaite P, Gill GV, Hart CA, Beeching NJ. Gastrointestinal parasites in the immunocompromised. Curr Opin Infect Dis. 2005;18(5):427–435.

96) Symmers WS. Opportunistic infections. The concept of “opportunistic infections.” *Proc R Soc Med*. 1965;58:341–346.

97) John, H., et al. "Regional survey of tuberculosis risk assessment in rheumatology outpatients commencing anti-TNF-α treatment in relation to British Thoracic Society guidelines." Clinical medicine 9.3 (2009): 225-230.

98) Korean National Tuberculosis Association. Trend of case notification rate per 100,000 by year, 2004-2011 [accessed on 2013 Feb 25] . erişim adresi: http://www.knta.or.kr.

99) Alawneh, KM,et al. Anti –TNF therapy in Jordan: A focus on severe infections and tuberculosis. *Biologics: Targets and therapy* 2014:8 193-198

100) Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax.* 1998;53(7): 536-548.

101) Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. Br J Dermatol. 2008;159(6):1217–1228.

102) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64:625.

103) Charpin C, Guis S, Colson P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: Results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R179.

104) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:816.

105) http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/flulive.html erişim tarihi: 20.10.2015

106) Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386:258.

107) Dixon WG, Watson K, Lunt K, Hyrich KL. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Center Consortium, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-spesific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti- tumor necrosis factor therapy. *Arthrtis Rheum.* 2006; 54: 2368-2376

108) Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, et al. Serious infections during anti-TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev*. 2009; 8: 266-273.

109) Khaldoon M Alawneh, Mahmoud H Ayesh, Basheer Y Khassawneh, et al. Anti-TNF therapy in Jordan : Afocus on severe infections and tuberculosis