

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Klasik Tedaviye Dirençli Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit Hastalarında Tümör Nekroz Faktör Alfa Blokeri Kullanımının Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Oğuzhan ÖZTÜRK¹, Mehmet SEZEN², Tuncay DAĞEL²

¹ Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

² Bursa Şehir Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Romatoid Artrit (RA) ve Ankilozan Spondilit (AS) kronik, inflamatuvar, sistemik hastalıklardır. Bu hastalıklar kontrol altına alınmadığında hastalarda morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Genellikle eklem tutulumu görülmesine rağmen inflamatuvar süreçten vücudun diğer organları da olumsuz etkilenebilmektedir. RA ve AS'nin patogeneğinde proinflamatuvar sitokin olan tümör nekrozis faktör- α 'nın (TNF- α) rolü olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle tedavi amaçlı anti- TNF- α ajanlar geliştirilmiştir. Özellikle de hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) dirençli hastalarda etkin oldukları gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda DMARD'a dirençli RA ve AS hastalarında etanersept tedavisinin böbrek fonksiyonları ve hasar markırları üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya Kasım 2005-Ağustos 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 11 RA ve 8 AS hastası alındı. Hastalara haftada iki kez subkutan 25 mg dozunda etanersept tedavisi başlandı. Tedavi öncesi, tedaviden sonra 4. hafta ve 16. haftalarda, kreatinin klirensi, serum sistatin-c, serum β -2 mikroglobulin, 24 saatlik idrarda N asetil β -D glukozaminidaz (NAG) ve mikroalbuminüri düzeyleri araştırıldı. Tedavi sonunda hem serum ve hem de idrarda bakılan parametrelerde tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı olmayan değişiklikler gözlemlendi. Sonuç olarak; çalışmamızda, DMARD tedavisi alan RA ve AS hastalarında etanersept tedavisinin böbreğin glomerüler ve proksimal tübül fonksiyonları üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit. Ankilozan Spondilit. Etanersept. N asetil β -D glukozaminidaz. Sistatin-c.

Rheumatoid Arthritis Resistant to Conventional Treatment The Effect of Tumor Necrosis Factor Alpha Blocker Use on Renal Functions in Patients with Ankylosing Spondylitis

SUMMARY

Rheumatoid Arthritis (RA) and Ankylosing Spondylitis (AS) are chronic, inflammatory, systemic diseases. When these diseases are not controlled, they cause an increase in morbidity and mortality in patients. Although joint involvement is usually seen, other organs of the body can also be negatively affected by the inflammatory process. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), a proinflammatory cytokine, has been implicated in the pathogenesis of RA and AS. Therefore, anti-TNF- α agents have been developed for therapeutic purposes. They have been shown to be especially effective in patients resistant to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Among these, etanercept, infliximab and adalimumab have been approved by the US National Food and Drug Administration (FDA). There are not enough studies in the literature investigating the effects of these drugs on renal function. In this study, we aimed to investigate the effect of etanercept treatment on renal function in DMARD-resistant RA and AS patients. Between November 2005 and August 2006, 11 RA and 8 AS patients admitted to the outpatient clinic of the Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Uludağ University were included in the study. Patients were started on etanercept at a dose of 25 mg subcutaneously twice a week. Creatinine clearance, serum cystatin-c, serum β -2 microglobulin, N-acetyl β -D glucosaminidase (NAG) in 24-hour urine and microalbuminuria levels were investigated. At the end of treatment, statistically insignificant changes were observed in both serum and urinary parameters compared to pretreatment. In conclusion; in our study, we found that etanercept treatment had no positive or negative effect on glomerular and proximal tubule functions of the kidney in RA and AS patients receiving DMARD treatment.

Keywords; Rheumatoid Arthritis. Ankylosing Spondylitis. Etanercept. N acetyl β -D glucoseaminidase. Cystatin-c.

Geliş Tarihi: 16.Aralık.2024

Kabul Tarihi: 10.Mart.2025

Mehmet SEZEN
Bursa Şehir Hastanesi Nefroloji
Tel.: 0506 980 64 81
E-posta: drmehmetsezen@gmail.com

Yazarların Orcid Bilgileri:

Oğuzhan ÖZTÜRK: 0000-0002-7718-8684

Mehmet SEZEN: 0000-0001-5796-6445

Tuncay DAĞEL: 0000-0002-1281-6571

Romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS), kronik, sistemik ve inflamatuvar hastalıklardır. Kontrol altına alınmadıkları takdirde yaşam kalitesinde belirgin düşüşe neden olabilir ve erken ölüme yol açabilirler. Bu hastalıklar yalnızca eklemleri değil, diğer organları da etkileyerek inflamatuvar süreç sonucunda fonksiyon kayıplarına neden olabilir¹⁻³.

RA ve AS, doğrudan böbrekleri etkilemez. Ancak, hastalık sürecinde gelişebilen sekonder AA amiloidoz, başta böbrekler olmak üzere çeşitli organların fonksiyonlarını bozabilir⁴⁻⁸. Erken ve etkili tedavi, hastaların morbidite ve mortalitesini belirgin ölçüde azaltabilir.

RA ve AS patogenezinde interlökin-1 β ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'nın önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir⁹⁻¹⁵. Bu doğrultuda, TNF- α aktivitesinin bloke edilmesinin hastalık semptomlarını hafifletebileceği ve hastalık progresyonunu yavaşlatabileceği düşünülmüştür. Monomerik TNF reseptörleri (sTNFR'ler) ile karşılaştırıldığında, etanerseptin TNF'ye karşı daha yüksek bir afinitesi olduğu belirlenmiştir^{9,16}. Klinik çalışmalar, etanerseptin haftada iki kez 25 mg subkutan uygulanmasının optimum doz olduğunu göstermiştir^{9,11}.

RA ve ankilozan spondilit AS hastalarında TNF- α blokerlerinin böbrekler üzerindeki etkilerine dair geniş çaplı randomize çalışmalar henüz yapılmamıştır. Ancak vaka raporlarında, özellikle ANCA ilişkili vaskülitler ve diğer glomerüler patolojilere neden olabileceği bildirilmiştir¹⁷⁻²¹.

Böbrek hastalıklarının teşhisi ve hasarın belirlenmesi amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü klinikte yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu enzimlerden biri olan N-asetil- β -D glukozaminidaz (NAG), renal proksimal tübüllerde baskın olarak bulunan ve geniş çapta dağılan lizozomal bir enzimdir. İdrarda artan NAG aktivitesi, tübüler hasarla ilişkilendirilmiştir^{22,23}.

Bu retrospektif çalışmada, DMARD tedavisine yanıt vermeyen RA ve AS hastalarında etanersept kullanımının böbrek fonksiyonlarıyla birlikte tübüler ve glomerüler yapılar üzerindeki olası etkilerini araştırmayı amaçladık. Glomerüler patolojileri mikroyümbür ile değerlendirirken, böbrek fonksiyonlarını cistatin C ve kreatinin düzeyleri üzerinden inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı poliklinik takibinde olan 11 Romatoid Artrit ve 8 Ankilozan Spondilit hastası alındı. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri: Klasik Hastalığı Modifiye Edici ilaçlara rağmen hastalık aktivitesi devam eden, ilaca ve içerdiği diğer maddelere karşı

alerjisi ya da aşırı hassasiyeti olmayan, kalp yetmezliği olmayan 18- 70 yaş gurubu hastalar olarak belirlendi. Bilinen böbrek hastalığı veya bu hastalıklara bağlı AA amiloidozu olan hastalar, aktif enfeksiyonu olan, tespit edilmiş malignitesi olan, Diyabete bağlı böbrek hastalığı olan hastalar, Anjotensin konverting enzim inhibitörü veya Anjotensin reseptör blokleri kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Çalışmaya bu kriterlere uygun 19 hasta alındı. Çalışma öncesi tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olurları alındı. Bu İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi'nin yapılabilmesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden onay alındı.

Bulgular

Çalışmaya, RA tanısı olan 11 ve AS tanısı olan 9 hasta olmak üzere toplam 19 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. Hiçbir hastada hipertansiyon saptanmazken, üç hastada tip 2 diyabet tanısı mevcuttur. RA hastalarında kadınlar (E/K: 2/9), AS hastalarında ise erkekler (E/K: 6/2) baskın olarak bulunmuştur. Tüm hastaların DMARD tedavisine klinik ve laboratuvar açısından beklenen yanıt vermediği belirlenmiştir.

Tablo I. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri
E:Erkek, K: Kadın

	Romatoid Artrit	Ankilozan Spondilit
Hasta sayısı	11	8
Cinsiyet (E/K)	2/9	6/2
Yaş (Yıl)	50,8 $\pm$ 12	35,1 $\pm$ 8,7
Hastalık süresi (yıl)	9,3 $\pm$ 5,1	4,2 $\pm$ 5

Hastaların kullandığı hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar altı gruba ayrılmaktaydı: NSAİİ, steroid, metotreksat (MTX), hidroksiklorokin (HQ), salazopirin (SLZ) ve leflunomid. NSAİİ ve steroid kullanan hasta sayısı 16, SLZ 12, MTX 10, leflunomid 5 ve HQ 3 idi. Böbrek fonksiyonlarını

TNF Alfa Blokerinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

değerlendirmek amacıyla ölçülen serum üre, kreatinin, kreatinin klirensi, sistatin-C ve β -2 mikroglobulin düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası benzerdi. Aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tablo II’de sunulmuştur.

Tablo II. Hastaların kullandıkları hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

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

K: Kadın, E: Erkek, NSAİİ: Non Steroid Antiinflatuar ilaç, Mtx: Metotreksat HQ: Hidroksiklorokin, Slz: Salazopirin

Glomerüler patolojileri değerlendirmek amacıyla ölçülen mikroalbuminüri düzeyi, tedavi öncesine kıyasla tedavinin 4. ve 16. haftalarında daha yüksek izlendi (16,87±14,81 mg/24 saat vs. 30,99±69,81 mg/24 saat, 27,36±53,24 mg/24 saat). Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,001$).

Tübüler hasarı değerlendirmek amacıyla ölçülen 24 saatlik idrarda NAG düzeyi, tedavi öncesi ve sonrası benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi.

Tedavi öncesine kıyasla CRP düzeyi, tedavinin 4. ve 16. haftalarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi ($p<0,001$). Benzer şekilde, ESR değeri de tedavi sürecinde anlamlı bir azalma gösterdi $p<0,001$, Tablo III.

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

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

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, NAG: N-asetil β -D glukozaminidaz

* $p<0,001$ tedavi öncesi ile tedavinin 4.haftası karşılaştırıldığında** $p<0,001$ tedavi öncesi ile tedavinin 16.haftası karşılaştırıldığında

Tartışma ve Sonuç

TNF- α blokerleri, DMARD tedavisine dirençli RA ve AS hastalarında inflamasyonu baskılamak ve hastalık progresyonunu yavaşlatmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, TNF- α inhibitörlerinin uzun vadede organ fonksiyonları üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamış olup, özellikle böbrek fonksiyonları üzerindeki potansiyel riskler hala tartışmalıdır. Bu nedenle, TNF- α blokerlerinin renal fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek önemli bir araştırma alanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

TNF - α blokerlerinin, özellikle DMARD tedavisine dirençli RA ve AS’li hastalarda, hastalık kontrolünde güvenli ve etkili bir seçenek olduğu geniş ölçekli randomize çalışmalarla gösterilmiştir^{2-4,9,24,25}. Ayrıca, RA tedavisinde diğer TNF - α blokerlerine kıyasla daha düşük tüberküloz reaktivasyonu riski nedeniyle etanercept tercih edilmekte, bu durum da klinik uygulamalarda desteklenmektedir²⁶. John C. Davis ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında AS hastalarında etanerceptin yüksek etkinlik ve güvenilirlik gösterdiği, benzer şekilde J. Brandt ve arkadaşlarının çalışmasında da haftada iki kez uygulanan etanerceptin AS’li hastalarda olumlu klinik yanıtlar sağladığı bildirilmiştir^{27,28}.

Bununla birlikte, TNF- α blokerlerinin güvenlik profili tam olarak belirlenmiş olmasına rağmen, nadir de olsa renal yan etkilerle ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir.

Özellikle RA hastalarında, TNF- α blokerleri sonrasında nefrotik sendrom, lupus nefriti, pANCA ilişkili kresentrik glomerülonefrit ve membranöz glomerülonefrit gibi renal patolojiler vaka bazında rapor edilmiştir^{17,19,20,29}. Bu olgular, TNF- α 'nın immün yanıt üzerindeki çok yönlü etkileri nedeniyle, bazı hastalarda otoimmün mekanizmalar aracılığıyla böbrek fonksiyonlarının etkilenebileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu yan etkilerin oldukça seyrek olduğu ve genel popülasyonda klinik açıdan belirgin bir renal risk oluşturmadığı da vurgulanmaktadır.

Bunların yanında, RA ve Ailevi Akdeniz Ateşi tanıları olan, AA amiloidoz gelişen hastalarda, anti-TNF tedavisinin amiloid birikimini azalttığı ve proteinüriyi belirgin şekilde geriletmediği gösterilmiştir^{5,30-32}. Bu veriler, TNF - α blokerlerinin yalnızca güvenli değil, aynı zamanda belirli hasta gruplarında böbrek fonksiyonları üzerinde koruyucu etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, etanercept tedavisi sonrası böbrek fonksiyonları üzerinde belirgin bir olumsuz etki görülmemesi, bu tedavinin renal güvenirliliği açısından önemli bir veri sunmaktadır.

Ancak, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek bir biyolojik ajan kullanılarak yapılan değerlendirme ve sınırlı hasta sayısı, elde edilen sonuçların genellenebilirliği açısından dikkatle ele alınmalıdır. Daha geniş örneklem gruplarıyla ve uzun süreli takip verileriyle desteklenecek ileri çalışmalar, TNF- α blokerlerinin renal fonksiyonlar üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha ayrıntılı olarak ortaya koyacaktır.

Sonuç olarak, DMARD tedavisine dirençli RA ve AS hastalarında etanercept tedavisinin hastalık aktivitesini kontrol etmede etkili olduğu ve böbrek fonksiyonları üzerinde anlamlı bir olumsuz etkiye yol açmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, nadir de olsa renal yan etkiler bildirilmiş olduğundan, tedavi sürecinde hastaların dikkatle izlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. TNF - α blokerlerini, uzun vadeli güvenlik profilini daha iyi anlamak adına, daha kapsamlı ve uzun süreli takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 8.11.2005

Karar No: 2005-22

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: O.Ö., M.S.; Veri toplama ve işleme: O.Ö.,M.S.; Analiz ve verilerin yorumlanması: O.Ö.,M.S.,T.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: O.Ö.,M.S.,T.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarların Destek ve Teşekkür Beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 874-911, 1993.
2. BSR guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology A. Keat, N. Barkham, A. Bhalla, K. Gaffney, H. Marzo-Ortega, S. Paul, F. Rogers, M. Somerville, R. Sturrock and P. Wordsworth on behalf of the BSR Standards, Guidelines and Audit Working Group. Rheumatology 2005; 44:939- 947.
3. Wolheim FA: Ankylosing spondylitis: Textbook of Rheumatology. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (ed), Wb Saunders Company, Philadelphia, 943-960, 1993.
4. American Collage of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatism 2002; Vol. 46, No.2, pp 328-346.
5. G. R. Smith, K. E. Tymms and M.Falk. Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. Internal Medicine Journal 2004; 34: 570-572.
6. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. Medicine 1991; 70: 246-56.
7. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, Yamaguchi A, Miura AB. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. Am J Kidney Dis 1998; 32: E7.
8. P. Verschuere, F. Lensen, E. Lerut, K. Claes, R. De Vos, B. Van Damme, R. Westhovens. Benefit of anti TNF- α treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 368-369.
9. Leslie Garrison, Neil D McDonnell. Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999; 58(Suppl I) 165-169.
10. Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor- α but not tumor necrosis factor- β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. Arthritis Rheum 1988; 31:1041-5.
11. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997;337:141-7.
12. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. Lancet 1989;ii:244-7.
13. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1999;130:478-86.
14. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptorFc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999;340: 253-9
15. Geborek p, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002; 61: 793-8.
16. Edward C. Keystone, Michael H. Schiff, Joel M. Kremer, Shelly Kafka, Michael Lovy, Todd De Vries, Daniel J.Burge. Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients

TNF Alfa Blokerinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

- With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatism* Vol. 50, No. 2, February 2004, pp 353-363.
17. Michael B. Stokes, Kirk Foster, Glen S. Markowitz, Farhang Ebrahimi, William Mines, Darren Kaufman, Brooke Moore, Daniel Wolde, Vivette D. D'Agati. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1400-1406.
 18. Kemp E, Nielsen H, Petersen LJ *et al.* Newer immunomodulating drugs in rheumatoid arthritis may precipitate glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 87-88.
 19. Doulton TW, Tucker B, Reardon J, Velasco N. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis. *Clinical Nephrology* 2004; 62: 234-238.
 20. Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Dec;30(3):196-208. Review.
 21. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, Combe B, Durbach A, Sibilia J, Dougados M, Mariette X. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul;48(7): 2019-24.
 22. Kumin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, De Angelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl-h-D-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978;62:751- 60.
 23. P. Wiland, J. Swierkot, J. Szechinski. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary excretion as an early indicator of kidney dysfunction in rheumatoid arthritis patients on low-dose methotrexate treatment. *Br J Rheumatol.* 1997 Jan; 36(1): 59-63.
 24. Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al, and the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343:1594-602.
 25. Marte S. Heiberg, Bjorn-Yngvar Nordvag, Knut Mikkelsen, Erik Rodevand, Cecilie Kaufmann, Petter Mowinckel and Tore K. Kvien. The Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor-Blocking Agents in Patients With Rheumatoid Arthritis and Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatism*, vol. 52, No. 8, August 2005, pp 2506-2512.
 26. Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):947-52.
 27. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3230-6.
 28. J. Brandt, J. Listing, H. Haibel, H. Sörensen, A. Schwebig, M. Rudwaleit, J. Sieper, J. Braun. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2005; 44: 342-348.
 29. Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, Wetzels JF. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFalpha in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2003; 61:137-141
 30. Sozeri B, Gulez N, Ergin M, Serdaroglu E. The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever. *Mol Cell Pediatr.* 2016 Dec;3(1):33.
 31. Sevillano ÁM, Hernandez E, Gonzalez E, Mateo I, Gutierrez E, Morales E, Praga M. Anakinra induces complete remission of nephrotic syndrome in a patient with familial mediterranean fever and amyloidosis. *Nefrologia.* 2016;36(1):63-6. English, Spanish.
 32. Wiland P, Wiela-Hojenska A, Glowska A, Chlebicki A, Hurkacz M, Orzechowska-Juzwenko K, Szechinski J. Renal function in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and infliximab. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2004 Tem-Aug;22(4): 469-72.

