

Anti TNF-Alfa Kullanan Hastalarda Tüberküloz Sıklığı

Tuberculosis Frequency in Patients Taking TNF-alpha Bloklers

Coşkun Doğan, Nesrin Kırıl, Sevda Şener Cömert, Ali Fidan, Benan Çağlayan, Banu Salepçi

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kollojen doku hastalığı (KDH) nedeniyle anti tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) tedavisi alan hastalarda tüberküloz (Tb) sıklığını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2007-Şubat 2010 tarihleri arasında KDH tanısı ile anti-TNF-α tedavisi alan veya anti-TNF-α tedavisi planlanan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda çalışmanın başlangıcında fizik muayenenin ardından, postero-anterior (PA) akciğer grafisi, tüberkülin deri testi (TDT) yapıldı. Akciğer grafilerinde lezyon olan hastalarda balgamda asidorezistan basil (ARB) direkt ve kültür yöntemleriyle bakıldı. Anti-TNF-α tedavisi sürecinde hastalar 3 aylık aralıklarla fizik muayene, akciğer grafisi ve endike olgularda balgam ARB tetkikleri ile takip edildi. Tüberküloz tanısı radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemlerle konuldu. Pulmoner ya da extrapulmoner tüberküloz varlığında TNF-α tedavisi kesilerek anti-tüberküloz tedavi başlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 179 hastanın 91'i kadın, 88'i erkek olup yaş ortalaması 42.8±12 olarak hesaplandı. Hastaların 141'ine anti TNF-α tedavisi başlanması planlanırken, 38'si ise daha önce anti TNF-α tedavi başlanmış ve takip için polikliniğimize yönlendirilmiş hastalar idi. Çalışmamızda median takip süresi 17 ay olup, bu dönemde 2 hastada (%1.1) aktif tüberküloz tanısı konulmuştur. Olguların %15'inde TDT 5-9 mm, %55.3'ünde ise >10 mm bulundu. Beş olguda başarılı Tb tedavisi öyküsü vardı ve olguların %67'sinde en az bir BCG skarı saptandı. Olguların %70.9'una kemoprofilaksi uygulanan serimizde çalışma döneminde 1 olguda miliyer tüberküloz 1 olguda ise plevral tüberküloz olmak üzere %1.1 oranında Tb saptandı.

Sonuç: Anti TNF tedavi alan hastaların tüberküloz açısından dikkatli sorgulanması ve tedavi süresince düzenli takip edilmesi önerilir. (*Türk Toraks Derg 2012; 13: 93-8*)

Anahtar sözcükler: Ankilozan spondilit, romatoid artrit, tüberkülin testi, tüberküloz, tümör nekrozis faktör-alfa

Geliş Tarihi: 13.07.2011

Kabul Tarihi: 29.09.2011

GİRİŞ

TNF-α polipeptid yapıda geniş biyolojik etki spektrumlu bir hormondur. Başlıca monosit ve makrofaj tarafından üretilmektedir. TNF-α reseptör kompleksi, hedef hücrede birçok biyolojik aktivitenin başlamasına neden olur [1]. TNF-α'nın doğal yada kazanılmış immünite, kaşeksi, endotoksik şok, inflamasyon, dokunun yeniden şekillenmesi, enfeksiyon

ABSTRACT

Objective: To evaluate tuberculosis frequency in patients who take tumor necrosis factor alpha (TNF-α) inhibitors for Collagen Vascular Disease (CVD).

Materials and Methods: Patients who actively use or were planned to use TNF-α inhibitors for CVD between June 2007-February 2010 were prospectively included in the study. All patients had a physical examination, chest x-ray and the Tuberculin Skin Test (TST). Sputum smear and culture for acid fast bacilli (AFB) was performed in patients with a suspicious lesion on chest x-ray. During follow-up, physical examination, chest x-ray and sputum smear for AFB in indicated cases were performed every 3 months. Tuberculosis was diagnosed with microbiological, radiological and histopathological methods. In case of pulmonary or extrapulmonary tuberculosis, TNF-α inhibitor medication was stopped and anti-tuberculosis therapy was began.

Results: A total of 179 patients were included in the study, 91 were female and 88 were male with a mean age of 42.8±12.0. In 141 patients, TNF-α inhibitor therapy was begun in the study although 38 were taking TNF-α inhibitor medication at the beginning of the study. The median follow-up period was 17 months and 2 (1.1%) patients were diagnosed to have active tuberculosis during the study period. The TST was found to be 5-9 mm in 15% and >10 mm in 53.3% of the patients. There was a successful tuberculosis therapy history in 5 patients and at least 1 BCG scar was seen in 67 patients. In our series, 70.9% of the patients had chemoprophylaxis during the study period and new tuberculosis was diagnosed in 2 patients, consisting of one miliary tuberculosis and one pleural tuberculosis. Tuberculosis was diagnosed in 1.1% of TNF-alpha taking patients in our series.

Conclusion: It is recommended that the patients taking anti TNF treatment should be evaluated and followed up regularly for tuberculosis during the treatment. (*Türk Toraks Derg 2012; 13: 93-8*)

Key words: Spondylitis, ankylosing, arthritis, rheumatoid, tuberculin test, tuberculosis, tumor necrosis factor-alpha

Received: 13.07.2011

Accepted: 29.09.2011

ve immünite, sitotoksisite, apoptozis olaylarında önemli biyolojik ve fizyopatolojik etkileri vardır [2]. Romatoid artrit (RA) patogeneğinde, TNF-α ve cathepsin gibi enzimler kırık ve kemik hasarının çoğundan sorumlu bulunmuştur [3].

Anti TNF-α ilaçlar başta RA, Ankilozan Spondilit (AS), Juvenil Romatoid artrit (JRA) olmak üzere birçok KDH'nin tedavisinde efektif bulunmuşlardır [4-6].

Bu çalışma Türk Toraks Derneği 14. Yıllık Kongresi'nde (13-17 Nisan 2011) sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Nesrin Kırıl, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel: +90 216 441 39 00 Faks: +90 216 442 18 84 E-posta: drnesrinkiral@yahoo.com

doi:10.5152/ttd.2012.22

TNF- α blokörü ilaçların yan etkileri arasında ilk sırada enfeksiyonlar gelmektedir. Demiyelinizan hastalık, lupus-benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği ve özellikle lenfoma olmak üzere maligniteler ise diğer yan etkileri oluşturmaktadır [7]. TNF- α , *Mycobacterium tuberculosis*'e (Mtb) karşı bağışıklık sisteminin tepkisinde önemli rol oynayan temel bir sitokindir ve TNF- α blokörü ilaçlar ile tedavinin başlarında aktif tüberkülozun ortaya çıktığı birçok yayında rapor edilmiştir [8,9]. Mtb'e karşı oluşturulan immün yanıtta TNF- α çok merkezi bir rol almaktadır. Makrofajlar tarafından ortama salınan TNF- α 'lar hem kendilerini hem de çevresindeki diğer immün sistem hücrelerini aktive etmektedirler. Bu çok yönlü aktivasyon başlıca şu ana baslıklarda incelenebilir: TNF- α makrofajlardaki indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) aktivasyonuna neden olur ve nitrik oksit (NO) yapımını uyarak makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırır. TNF- α immatür dentritik hücreleri uyarak onların matür hale getirir, bu yolla basillere ait epitoplara Th1 hücrelerine sunumlarına ve Mtb'e karşı hücrel immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunur. TNF- α makrofajların apoptozuna yol açarak Mtb'in ortama yayılmadan yok edilmesine yardımcı olur. Ayrıca TNF- α çok sayıda sitokin ve kemokin salınımını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur. Bu sayede granülom formasyonu oluşur ve basiller yok edilemeye bile bu yapı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir [8,10]. Tüberkülozda granülom, lenfositlerin makrofajları uyarak hücre içersindeki Mtb'si öldürebilmesi için mikro-çevre sağlar. Enfeksiyonun kontrolü için granülomun oluşumu ve devamının sağlanması esastır. Granülom içersindeki aktive olmuş makrofajlar, TNF- α etkisi ile epitelooid hücrelere farklılaşır ve epitelooid hücrelerin füzyon yaparak dev hücre haline gelmelerini sağlar. Granülomların devam edebilmesi de TNF'ye bağlıdır. Sonuç olarak TNF aktivitesinin önlenmesi granülomatöz enflamasyonu baskılar [11]. Bu durumda anti-TNF- α ilaçlar bu mekanizmayı bozarak tüberküloz hastalığının ortaya çıkmasına neden olabilirler.

Bu çalışmada anti TNF- α tedavisi alan 179 hastanın takip sonuçları ve tüberküloz gelişme sıklığı sunulmuştur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak planlanan çalışmamıza, anti-TNF- α tedavisi sırasında ortaya çıkan tüberküloz sıklığını araştırmak amacıyla Temmuz 2007-Şubat 2010 tarihleri arasında; anti-TNF- α tedavisi başlanması planlanan ya da bu tedaviye devam ederken takip için polikliniğimize yönlendirilen Romatoid artrit (RA), Ankilozan spondilit (AS), Juvenil romatoid artrit (JRA), Psöriyatik artrit (PSA) hastaları dahil edildi. Hastalar Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'nin (RAED) güvenli anti-TNF kullanım klavuzuna göre değerlendirildi (Tablo 1) [12].

Tüm hastalarda detaylı bir anamnez ve fizik muayeneyi takiben akciğer grafisi, tüberkülin deri testi (TDT) yapıldı. Bu değerlendirmeler esnasında hastaların önceki tüberküloz öyküleri, kullandıkları ilaçlar ayrıntılı olarak kayıt edildi. Ekstrapulmoner ve pulmoner tüberküloza ilişkin bulguların varlığı araştırıldı. BCG skarları kontrol

Tablo 1. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'nin (RAED) güvenli anti-TNF kullanımı kılavuzu

1. Anti-TNF tedaviler aktif Tb hastalığı olan hastalara, Tb tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez.
2. Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hasta, anamnez, akciğer grafisi ve TDT ile latent Tb varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif Tb hastalığı kuşkusu varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve Göğüs hastalıkları ve Tb uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir. Kuşkulu olgularda, akciğer dışı Tb olasılığı göz ardı edilmemelidir.
3. Eğer akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş Tb ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, geçtiğimiz 1 yıl içinde Tb'lu bir hasta ile yakın temas öyküsü bulunmuyorsa ve TDT negatif (1-4 mm) ise, bu durumda öncelikle tekrar TDT yapılması önerilir. Tekrarlanan TDT yine 1-4 mm çıkarsa, bu hastalara koruyucu tedavi gerekli değildir. Bununla beraber, hastayı izleyen hekim, belirlediği risk durumuna göre, risk/yarar oranını gözetererek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.
4. Aşağıdaki koşullarda, 9 ay boyunca INH ile Tb koruyucu tedavisi önerilir:
 - a. Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar
 - b. Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif Tb hastalığı dışlanmış hastalar
 - c. Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif Tb'lu bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar
 - d. Tb açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlarBu mutlak endikasyonlar dışında, hem ilk TDT, hem de tekrar TDT sıfır mm olan hastalarda, izleyen hekimin tercihi göre, risk/yarar oranını gözetererek hastaya koruyucu tedavi verilebilir.

edildi. TDT için Mantoux metodu kullanıldı. Bu amaçla 5 ünite ppd ön kolun ulnar yüzüne intradermal olarak enjekte edilerek ve 48-72 saat sonra endürasyonun transvers çapı ölçüldü ve sonuç kayıt edildi. Beş mm ve daha üzeri reaksiyonlarda kemoprofilaksi başlama kararı alındı. Reaksiyon vermeyen hastalarda test 10 gün sonra tekrarlanarak booster etkisi değerlendirildi. İlk testten 6 mm daha büyük ya da 10 mm'nin üzeri sonuçlar pozitif kabul edildi. Akciğer grafisinde tüberküloz sekeli düşünüldücek fibrotik lezyonlar izlenen tüm hastalarda ARB aranması için ardışık 3 kez balgam muayenesi (direkt ve kültür ile) yapıldı. ARB negatif hastalarda fibröz lezyonlar sekeli olarak değerlendirildi. Akciğer filminde Tb. sekeli görülün, son 1 yıl içinde akciğer tüberküloz hastayla temaslı olan, tedavi öncesi yapılan ilk TDT değerinin ≥ 5 mm olan ve Tb. açısından yüksek riskli sağlık personeline, İzoniazid 5 mg/kg/gün (maximum 300 mg/kg) olmak üzere 9 ay boyunca kemoprofilaksi uygulandı. Bu tedavi anti TNF- α tedavisinden 1 ay önce başlanmak kaydı ile verildi.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalarda romatolojik hastalığın cinsi, bu hastalıkla ilgili kullanılan ya da geçmişte uygulanmış immünsupresif tedaviler ve bunların süresi, seçilen anti-TNF- α ajanın cinsi kayıt edildi. Hali hazırda anti

TNF- α tedavisi devam eden hastaların TDT değerleri geriye yönelik olarak takip dosyalarından bulundu, tüberküloz öyküleri ve temasları sorgulandı, RAED kriterlerine göre hastaların kemoprofilaksi alıp almadıkları kayıt edildi.

Hastalar 3'er aylık rutin intervaller ile pulmoner ve extrapulmoner semptomlar açısından sorgulandı. Fizik muayeneleri ve akciğer grafilerine bakıldı. Pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz kuşkusu varlığında mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik inceleme ile tanı doğrulandı veya ekarte edildi. Tüberküloz tanısı konulan olgularda anti-TNF- α tedavisi kesilerek tüberküloz tedavisi başlandı, tüm hasta popülasyonu içerisinde tüberküloz gelişme sıklığı hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya 168'i anti TNF tedavi başlanacak, 52'si ise daha önce anti TNF tedavi başlanmış ve takip için polikliniğimize yönlendirilmiş RA, AS, JRA, PSA hastalarından oluşan 220 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 41'i romatoloji polikliniğine ilk başvurudan sonra tekrar gelmedikleri için ve dolayısı ile anti-TNF alfa tedavi almadıkları için çalışma dışı kalmış, sonuçta 179 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Takip edilen 179 hastanın yaş ortalaması 42.8 (± 12) dir. 179 hastanın 88'i (%49.1) erkek, 91'i (%50.2) kadın olup median takip süremiz 17 aydır. Hastalarımızın demografik incelemeleri, radyolojik bulguları, TDT sonuçları Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 179 hastanın 89'u (%49.7) AS, 74'ü (%41.3) RA, 8'i (%4.4) PSA, 4'ü (%2.2) JRA, 4'ü ise (%2.2) Behçet hastalığı, Ülseratif kolit hastalarından oluşmaktaydı.

Hastalarımızın 24 tanesinde daha önce tüberkülozlu bir hasta ile yakın temas öyküsü mevcuttu. Beş olgunun özgeçmişinde, anti TNF- α alfa tedavisi başlamadan önce tüberküloz tanısı aldığı ve dörtlü anti tüberküloz tedaviyi altı aya tamamladığı öğrenildi. Elli dokuz (%33) hastanın BCG skarı yoktu. 120 (%67) hastanın ise en az bir BCG skarı mevcuttu.

Tüm hastalarda çekilen akciğer grafileri gözden geçirildiğinde, 134 olguda radyolojik patoloji saptanmazken (%74.9), 33 (%18.4) hastanın akciğer grafisinde sekel fibrotik değişiklikler saptandı. Bunların dışında 8 hastada nodül, 2 hastada plevral sıvı 2 hastada pnömonik infiltrasyon saptandı (Tablo 4). Akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmeyen bu 45 hasta ve takipleri sırasında klinik olarak tüberküloz düşündürür semptom tarifleyen 9 hasta olmak üzere toplam 54 hastada ardışık 3 kez balgam ARB incelemesi yapıldı. ARB yayma pozitif olgumuz olmadı.

Hastaların hepsinde balgamda ARB 3 kez direkt ve kültür yöntemi ile bakıldı ve takip süreçlerinde lezyonlardaki değişimler izlenerek aktif Tb ekarte edildi.

Başvuru sırasında tüm olguların TDT'leri yapıldı. Hastaların TDT incelemeleri ise şöyledi (Şekil 1); TDT değeri 0 mm ölçülen hasta sayısı 43 (%24), 1 ile 4 mm arasında olan hasta sayısı 10 (%5.5), 5 ile 9 mm arasında olan hasta sayısı 27 (%15) 10 mm ve üzeri olan hasta sayısı 99 (%55.3) dü. Ortalama TDT değeri ise 10.9 mm olarak hesaplandı.

Tüberkülin deri testinde ≥ 5 mm endürasyon saptanan 127 olguda, Isoniazid 5 mg/kg/gün (maximum 300 mg/kg) olmak üzere 9 ay boyunca anti TNF tedavisinden 1 ay önce başlanmak kaydı ile verildi.

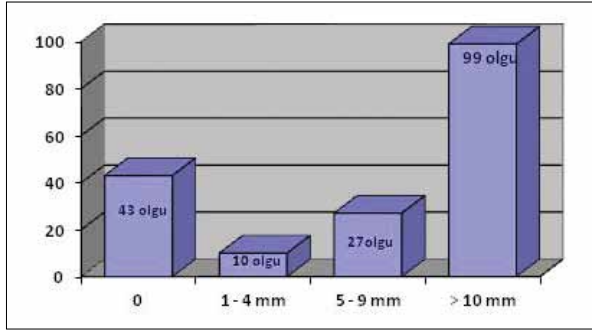
Hastaların 59'u (%33) adalimumab, 52'i (%29.1) infliximab, 68'i (%38) etanercept tedavisi almaktaydı. Yüz kırk altı hasta (%81.6) primer hastalığına yönelik olarak daha önce Metotrexate, salazopryn, deltacortil, gibi bir immün süpresif tedavi almış, 33 (%18.4) hasta ise primer hastalığına yönelik olarak daha önce immünsüpresif tedavi almamıştı (Tablo 2).

Takip edilen hastaların 2'sine (%1.1) anti TNF- α alfa tedavisi başladıktan sonra 8. ve 9. Aylarda tüberküloz tanısı konuldu. Bu hastalardan biri miliyer tüberküloz değeri ise plevra tüberkülozu tanısı aldı. Miliyer tüberkülozda tanı klinik ve radyolojik olarak konuldu, balgam ARB'leri

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların demografik bulguları

Özellikler	n (179)	%	Özellikler	n (179)	%
Kadın	91	50.8	Anti-TNF tedavi		
Erkek	88	49.2	Adalimumab	59	33
Yaş ortalaması	42.8		Infliximab	52	29.1
Primer Hastalık			Etanercept	68	38
RA	74	41.3	Tb teması		
AS	89	49.7	Var	24	13.4
PSA	8	4.5	Yok	155	86.6
JRA	4	2.2	Geçirilmiş Tb hastalığı		
Diğer	4	2.2	Var	5	2.7
İmmün süpresif tedavi			Yok	174	97.3
Salazopryn	111	62	BCG skarı		
Metotrexate	97	54.2	Var	120	67
Deltacortil	69	38.5	Yok	59	33

RA: Romatoid artrit, AS: Ankilozan spondilit, PSA: Psöriyatik artrit, JRA: Juvenil romatoid artrit, TNF: Tümör nekrozis faktör, BCG: Bacille Calmette-Guérin
Tb: Tüberküloz



Şekil 1. TCT sonuçlarının milimetre cinsinden olgulara dağılımı

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların radyolojik bulguları ve demografik özellikleri

Özellikler	n (179)	%
TDT sonuçları		
0	43	24
1-4 mm	10	5.5
5-9 mm	27	15
>10 mm	99	55.3
Kemoprofilaksi		
Alan	127	70.9
Almayan	52	29.1
Hepatotoksosite		
Var	0	0
Yok	174	97.3
Transaminazlarda geçici yükselme	5	2.7
Anti-TNF tedavi sırasında Tb gelişen		
Evet	2	1.1
Hayır	177	98.9

TDT: Tüberkülin deri testi, TNF: Tümör nekrozis faktör

Tablo 4. Olguların radyolojik bulguları

Akciğer Grafisi	n (179)	%
Normal	134	74.9
Sekel fibrotik değişiklik	33	18.4
Nodül	8	4.4
Plevral sıvı	2	1.1
Pnömonik infiltrasyon	2	1.1

negatif kaldı, bu hastada tüberküloz kemoprofilaksi altında ortaya çıktı. Plevra tüberkülozunda ise tanı kapalı plevra biyopsisi ile elde edildi. Bu olgumuzda başlangıçta TDT negatif olduğundan kemoprofilaksi uygulanmamıştı. Bu 2 hastada tüberküloz tanısını takiben anti-TNF tedavi kesildi ve standart tüberküloz tedavisi başlandı. Tüberküloz tedavisi ile her iki hastada da şifa sağlandı. Tüberküloz tanısı alan bu iki hastanın bulguları Tablo 5’de verilmiştir.

Çalışmamızın tanımlayıcı ve sıklık analizlerinde SPSS13.0 paket programı kullanılmıştır.

Serimizde tüberküloz görülme sıklığı %1.1 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana hedefi anti TNF- α tedavisi alan hastalarda tüberküloz sıklığını ortaya koymak ve KDH’ların tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanılan anti TNF-alfa tedavilerin sık görülen yan etkilerinden biri olarak tüberküloza dikkat çekmektir. Serimizde anti TNF-alfa tedavisi alan hastalar rutin üçer aylık intervallerle yaklaşık olarak üç yıl takip edilmiş ve düzenli olarak takip edilen 179 hastanın ikisinde (%1.1) anti TNF-alfa tedavisi sırasında tüberküloz tanısı konulmuştur. Bu oranın ülkemizdeki tüberküloz insidansına göre yüksek olduğu görülmüştür.

Adalimumab, infliximab ve etanercept ülkemizde ruhsatlandırılmış olup başta RA ve AS olmak üzere KDH’ların tedavisinde yaygın ve etkin biçimde kullanılmaktadır. TNF- α ’yı bloke eden bu biyolojik ajanlar bu hastalıkların tedavisinde yeni ve büyük bir gelişmedir [13-16]. Öte yandan TNF- α MTb’a karşı bağışıklık sisteminde etkin role sahip bir sitokindir [8]. Yapılan çalışmalar anti-TNF- α tedavisi alındıktan kısa bir süre sonra aktif Tb’un ortaya çıktığını göstermektedir [9]. Dolayısı ile yeni ve yaygın olarak kullanılan bu tedavi ile aktif TB hastalığının gelişmesi özellikle Tb enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde önemli bir sorundur [17,18].

Mikobakterium Tb basiline maruz kalan bireylerin %90’ında başlangıç Tb enfeksiyonu basillerin granülom denilen oluşumların içinde hapsedilmesi ile kontrol altına alınır. Bu sayede basiller yok edilemese bile bu yapı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenmektedir [8,10]. Yapılan deneysel fare çalışmalarında TNF’nin koruyucu granülom oluşumunun temel bir bileşeni olduğu gösterilmiştir. MTb enfeksiyonlara karşı immün yanıtta, TNF ve p55 reseptör sinyalinin mutlak gerekli olduğu ve eksikliğinde mikobakteri yükünün arttığı, granülom oluşumunun bozulduğu ve ölümün hızlandığı gösterilmiştir [19-22].

Ülkemizde 2008 yılında Hanta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da RA, AS, PSA den oluşan 192 hastanın 3 yıllık takibinde 3 hastaya tüberküloz tanısı konulmuş bu 3 hastanın bir tanesi pulmoner iki tanesi extrapulmoner tüberküloz olarak bulunmuştur. Hastalardan bir tanesi etanercept, iki tanesi ise infliximab kullandığı bildirilmiştir. Bu çalışmadaki aktif tüberküloz gelişme oranı %1.5’dir ve bizim oranımıza benzer bulunmuştur [23].

Gene 2009 yılında Çağatay ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, anti TNF tedavi alan 702 hasta takip edilmiş ve bu hastalardan 6’sı anti TNF tedavisi sırasında tüberküloz tanısı almış olup aktif tüberküloz gelişme oranı %0.85 olarak bulunmuştur [24].

İspanya’da infliximab kullanan hastalar arasında 2003 yılında yayınlanan bir çalışma da 17 tüberküloz olgusu saptanmış ve bu hasta grubunda Tb gelişme sıklığı 2000 yılında 1893/100.000, 2001 yılında ise 1113/100.000 olarak bildirilmiştir. Buna göre 2000 yılında anti-TNF tedavi Tb sıklığını 90.1 kat, 2001 yılında ise 53 kat arttırmıştır [25].

Askling ve arkadaşlarının [26] 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada anti TNF alfa tedavisi alan RA’li hastalarda tüberküloz riski, anti TNF alfa almayan, klasik tedavi yöntemleri ile tedavi gören RA’li hastalara göre 4 kat artmış olarak bulunmuştur. Gene aynı çalışma anti TNF

tedavi alan hastalarda genel popülasyona göre artmış bir tüberküloz riskinin olduğunu belirtmiştir (Rölatif risk 4.0 %95 CI 1.3-12).

Seonq ve arkadaşlarının [27] 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada, RA'lı hastaların tüberküloz enfeksiyonu riski genel popülasyona göre 8.9 kat artmış olarak bulunmuştur. İnfliximab ile tedavi alan RA'lı hastalarda bu oran 30.1 kat artmış olarak bulunmuştur.

Ülkemizdeki tüberküloz hastalık insidansı sağlık bakanlığının verilerine göre 2005 yılında yüz binde 26'dır. 2007 yılında ise yüz binde 25.2'dir [28]. Çalışmamızda anti TNF alfa tedavisi kullanan 179 hastada Tb sıklığı %1.1 bulunmuştur ve topluma kıyaslandığında yaklaşık 23 kat daha yüksektir.

Anti-TNF- α tedavisi kullanılmadan önce latent tb enfeksiyonunun (LTE) mutlaka belirlenmesi ve profilaksi kararının verilmesi gerekmektedir. Günümüzde LTE tanısında kullanılan en ucuz ve kolay uygulanan test TDT'dir. Ancak immüsupresif olgularda yalancı negatif TDT yanıtları testin güvenilirliğini azaltmaktadır. Son yıllarda Anti-TNF tedavi alan hastalarda LTE tanısı için Tb antijenine karşı oluşan interferon gamma yanıtını ölçen Interferon Gamma Release Assay (IGRA) testleri de geliştirilmiştir. Quantiferon TB-Gold testi, *Mycobacterium tuberculosis*'e spesifik anti-jenlere (ESAT-6, CFT-10 gibi) cevap olarak periferik kanda oluşan IFN- γ düzeyini ölçen bir testtir. Nontüberküloz mikobakteri ve BCG ile çapraz reaksiyon vermemesi, booster etkisinin görülmemesi, tekrarlanabilir olması, hastaya tek ziyaret gerektirmesi, daha kısa sürede cevap alınabilmesi gibi TDT'ne karşı avantajları nedeniyle LTE'de alternatif olarak önerilebilir [29,30]. Ancak maliyetinin yüksek olması ise ülkemiz şartlarında dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda RAED klavuzu önerileri dikkate alınarak TDT değerleri 5 mm ve daha büyük olan 126 (%70.3) hastaya ve tüberküloz açısından yüksek risk taşıyan bir sağlık personeli hastaya olmak üzere toplam 127 (%70.9) hastaya koruyucu tedavi İzoniazid 5mg/kg/gün (maksimum 300 mg/kg) olmak üzere 9 ay boyunca anti TNF tedavisinden 1 ay önce başlanmak kaydı ile verildi. Beş hasta (%2.7) da karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler olup kemoprofilaksiyi sonlandıracak derecede hepatotoksiste gözlenmedi.

LTb tedavisi için 6 ay İzoniazid, 4 ay rifampisin, 3 ay İzoniazid+rifampisin veya 2 ay rifampisin+pyrazinamid gibi yaklaşımlar vardır [31-33]. Ancak yakın zamanda yapılan bir metaanaliz de 3 ay İzoniazid+rifampisin tedavisinin 6-12 ay süre ile uygulanan izoniazid tedavisine göre üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir [34]. TNF alfanın blokajı ile latent tüberkülozun reaktivasyon riski artacağı gibi daha ciddi ve mortal seyirli milier tüberküloz vakaları da görülmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımızdan bir tanesi milier tüberküloz tanısı almıştır ve bu hastada başlangıçta TDT sonucu 40 mm endüasyon şeklinde bulunmuş ve kemoprofilaksi uygulanmıştır. Buna rağmen bu olguda kemoprofilaksi sonlandırılmak üzere iken yani tedavinin 9. ayında Tb gelişmiştir. Literatürlerde de milyen tüberküloz vakaları sık bildirilmektedir [26,35].

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada 1998-2002 yılları arasında etanercept-

Tablo 5. Tüberküloz tanısı alan hastaların bulguları

Özellikler	Hasta 1	Hasta 2
Cins	Erkek	Kadın
Yaş	37	57
Primer hastalık	AS	AS
Primer hastalık süresi	7 Yıl	5 yıl
Geçirilmiş Tb öyküsü	Yok	Yok
Tb teması	Yok	Yok
BCG skarı	Var	Yok
Anti TNF ilaç	Adalimumab	Etanercept
İmmün süpresif ilaç	Salazopyrin	Salazopyrin+ MTX
İmmün süpresif ilaç süresi	1.5 yıl	5 yıl
TDT	0 mm	40 mm
INH ile Kemoprofilaksi	Almadı	Aldı
Kemoprofilaksi süresi	Almadı	6 ay
PA'da fibrotik lezyon	Yok	Var
Semptom	Kilo kaybı, dispne	Kilo kaybı
Tüberküloz tipi	TBC plörezi	Milier TB
Tb tanı konulma zamanı	9. ay	8. ay
Tanı yöntemi	Kapalı plevral biyopsi	Klinik/ Radyolojik
ARB	Negatif	Negatif

TDT: Tüberkülin deri test, Tb: Tüberküloz, BCG: Bacille Calmette-Guérin, INH: İzoniazid, ARB: Asidorezistan basil

ten kaynaklanan 25 tüberküloz olgusu bildirilmiştir. Etanercept ile tedavi gören hastalarda tüberküloz saptanma oranı 100.000'de 10 saptanmış ve etanercept tedavisi ile tüberküloz sıklığının artmış olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada etanerceptin ilk dozu ile tüberküloz hastalığı tanı koyma zamanı arasındaki ortalama süre 11.5 ay olduğu bulunmuştur [36]. Bizim çalışmamızda da etanercept alan 1 hastanın tüberküloz tanısı alma zamanı tedavinin 8. ayıdır. Gene bu çalışmada hastalarda extrapulmoner tüberküloz açısından dikkatli olunması gerekliliği vurgulanmıştır, bizim çalışmamızda etanercept alan hastaya miliyer tüberküloz tanısı konulmuştur.

Sonuç olarak, literatür bilgileri ve bizim çalışmamızın verilerine göre, anti-TNF alfa kullanan hastalarda tüberküloz gelişme sıklığı genel popülasyona göre artmıştır. Bu nedenle TNF antagonistleri ile tedaviye başlanması öncesinde LTb'nin belirlenmesi çok önemlidir çünkü bu durum TNF antagonist uygulaması öncesinde Tb reaktivasyonu için koruyucu tedavi gerektirir [27]. Anti TNF tedavi alan hastaların tüberküloz açısından dikkatli sorgulanması, kontrol akciğer grafisinin çekilmesi, TDT'lerinin yapılması, RAED klavuzuna göre değerlendirilip gerekli görülen hastalarda kemoprofilaksinin başlanması ve özellikle anti TNF tedavi süresince hastaların düzenli takip edilmesi önerilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Başaran Y, Başaran MM, Babacan KF, et al. Serum Tumor necrosis factor levels in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Angiology* 1993;44:332-7. [CrossRef]
2. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Biochem* 1991;202:3-14. [CrossRef]
3. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 2002;65:39-43.
4. Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43 Suppl 3:iii17-23. [CrossRef]
5. Kvien TK, Heiberg E, Lie E, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:188-94.
6. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90. [CrossRef]
7. Pay S. Romatizmal hastalıklarda anti-TNF ilaç kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2006;26:430-40.
8. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55. [CrossRef]
9. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104. [CrossRef]
10. Stenger S, Modlin RL. Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2002;14:452-7. [CrossRef]
11. David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt. *Immunology (7th Edition) Çeviri: Turgut İmir, Ankara, Palme yayıncılık, 2008, 129-130, 485-7.*
12. Keser G, Direskeneli H, Akkoç M, et al. II. RAED Uzlaş Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
13. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602. [CrossRef]
14. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157-63. [CrossRef]
15. Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al. BSR guidelines for prescribing TNF-blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:939-47. [CrossRef]
16. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20. [CrossRef]
17. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, et al. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:819-36. [CrossRef]
18. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med* 2006;119:639-46. [CrossRef]
19. Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol Suppl* 2005;74:35-9.
20. Bean AG, Roach DR, Briscoe H, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999;162:3504-11.
21. Pfeffer K, Matsuyama T, Kündig TM, et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L. monocytogenes infection. *Cell* 1993;73:457-67. [CrossRef]
22. Allendoerfer R, Deede GS Jr. Blockade of endogenous TNF-alpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms. *J Immunol* 1998;160:6072-82.
23. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti TNF-Therapy: Experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1083-6. [CrossRef]
24. Cagatay T, Aydın M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010;30:1459-63. [CrossRef]
25. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7. [CrossRef]
26. Askling J, Forde CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92. [CrossRef]
27. Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-11.
28. Gümüşlü F, Özkan S, ve ark. Türkiye'de verem Savaşı 2007 raporu. Verem Savaş Daire Başkanlığı Ankara 2007.
29. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9. [CrossRef]
30. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:5-6. [CrossRef]
31. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
32. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNFalpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5. [CrossRef]
33. Yun JW, Lim SY, Suh GY, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in arthritis Patients treated with Tumor Necrosis Factor antagonists in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:779-83. [CrossRef]
34. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40:670-6. [CrossRef]
35. Mayardomo L, Marengo JL, Gomez-Mateos J, Rejon E. Pulmonary miliary tuberculosis in a patient with anti-TNF-alpha treatment. *Scand J Rheumatol* 2002;31:44-5. [CrossRef]
36. Mohan AK, Coté TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Infect Dis* 2004;39:295-9. [CrossRef]