



BİYOLOJİK TEDAVİLER VE TÜBERKÜLOZ: BİR DERLEME ÇALIŞMASI

İrem ŞAHİNOĞLU^{1*}, Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU², Sevil ALKAN³, Derya ÇELEBİ AYDIN⁴

¹Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, 45030, Manisa, Türkiye

²Manisa City Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 45000, Manisa, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 17020, Çanakkale, Türkiye

⁴Balıkesir Atatürk City Hospital, Department of Chest Diseases and Tuberculosis, 10100, Balıkesir, Türkiye

Özet: Tüberküloz (TB); özellikle akciğer tutulumu ile giden ancak neredeyse tüm organları tutabilen bakteriyel bir hastalıktır. Eski zamanlardan beri bilinen bu hastalık, özellikle immünsüpresif tedavi alan hasta sayılarının artması ile tekrar gündeme gelmiştir. Günümüzde oldukça popüler tedavi seçeneklerinden olan biyolojik ilaçlar; hematolojik, otoimmün hatta malign hastalıkların tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu ilaç sınıfı arasında monoklonal antikorlar (adalimumab, infliximab, golimumab) ve antikor fragmanı (certolizumab) sayılabilir. Tümör nekroz faktör (TNF) alfa inhibitörleri gibi biyolojik ajanlarla tedavinin artmış TB riski ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Anti-TNF tedavisi planlanan hastaların tıbbi geçmişleri ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı, ayrıntılı muayene edilmeli ve akciğer grafisi çekilmelidir. Aktif TB enfeksiyonu veya sekül TB enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Bu derleme yazısında mevcut bilimsel literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Biyolojik terapi, Tüberküloz, Tümör nekroz faktör alfa


Biological Therapies and Tuberculosis: A Review Study


Abstract: Tuberculosis (TB) infection is a bacterial disease that can involve almost all organs, especially with lung involvement. This disease, which has been known since ancient times, has come to the fore again, especially with the increase in the number of patients receiving immunosuppressive therapy. Biological drugs, which are very popular treatment options today, have revolutionized the treatment of some hematological and autoimmune diseases. This class of drugs includes monoclonal antibodies (adalimumab, infliximab, golimumab) and antibody fragment (certolizumab). Treatment with biological agents such as tumor necrosis factor (TNF) alpha inhibitors is known to be associated with an increased risk of TB. The medical history of the patients who are planned for anti-TNF treatment should be questioned in detail, examined in detail, and chest X-ray should be taken. It should be evaluated for active TB infection or sequelae. TB infection. In this review article, it is aimed to review the current scientific literature.


Keywords: Biological therapy, Tuberculosis, Tumor necrosis factor alpha


*Sorumlu yazar (Corresponding author): Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, 45030, Manisa, Türkiye

E mail: iremgokalp@hotmail.com (İ. ŞAHİNOĞLU)

İrem ŞAHİNOĞLU  <https://orcid.org/0000-0003-4871-6035>

Mustafa Serhat ŞAHİNOĞLU  <https://orcid.org/0000-0001-9036-0269>

Sevil ALKAN  <https://orcid.org/0000-0003-1944-2477>

Derya ÇELEBİ AYDIN⁴  <https://orcid.org/0000-0002-1511-4663>

Gönderi: 20 Ağustos 2022

Kabul: 27 Kasım 2022

Yayınlanma: 01 Ocak 2023

Received: August 20, 2022

Accepted: November 27, 2022

Published: January 01, 2023

Cite as: Şahinoğlu I, Şahinoğlu MS, Alkan S, Çelebi Aydın D. 2023. Biological therapies and tuberculosis: a review study. BSJ Health Sci, 6(1): 196-200.

1. Giriş

Tüberküloz (TB); *Mycobacterium tuberculosis* basiliinin etken olduğu, sıklıkla akciğer tutulumu yapan, bulaşıcı bir bakteriyel enfeksiyon hastalığı olup, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerindedir (Furin ark., 2019; URL 1). Akciğer TB olan kişiler öksürdüğünde, hapsirdiğinde veya tükürdüğünde etken hava yoluyla yayılır. Bir kişinin enfekte olması için sadece birkaç TB basili soluması yeterlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl yaklaşık 10 milyon kişi TB'ye yakalanmaktadır ve önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, her yıl 1,5 milyon insan TB'den ölmektedir. TB ayrıca İnsan İmmün Yetmezlik Virüs (HIV) ile enfekte bireylerde de önde gelen ölüm nedenidir. Antimikrobiyal dirençli TB olguları da mortaliteye ve tedavi yanıtınlığına

katkıda bulunmaktadır (URL 1). İlaça dirençli TB enfekte kişilerde durum daha da vahimdir. DSÖ 2020 yılı global TB raporuna göre; 2019 yılında yaklaşık 465.000 kişiye ilaca dirençli TB teşhisi konmuştur ve bu hastaların %40'ından azı tedaviye erişebilmiştir (URL 2). Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin TB bakterisi tarafından enfekte olduğu tahmin edilmektedir. TB enfekte hastaların çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır, ancak TB tüm dünyada mevcuttur. Tüm TB hastalarının yaklaşık yarısı 8 ülkeden (Bangladeş, Çin, Hindistan, Endonezya, Nijerya, Pakistan, Filipinler ve Güney Afrika) bildirilmiştir. Ancak bu kişilerin sadece %5-15'inin aktif TB hastalığına yakalanacağı tahmin edilmektedir (URL 1). Biyolojik ajan terimi, monoklonal ve poliklonal antikorlar, terapötik genler, rekombinant proteinler ve rekombinant



DNA aşularını kapsar (Kanbay ve Yakar, 2021). Bu derleme çalışmasında biyolojik ajanlardan Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) blokerleri gözden geçirilmiştir.

TNF- α , enfeksiyon etkenine karşı konak yanıtındaki rolüne ek olarak ankilozan spondilit, romatoid artrit (RA), psoriatik artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer alır. Bu araştırmalar sonucunda, 1994 yılında RA'lı hastalarda TNF- α blokajının ilk terapötik denemeleri yapılmış ve daha sonra bu ajanların semptomları etkili bir şekilde kontrol ettiği ve çeşitli inflamatuvar süreçleri düzenlediği gösterilmiştir (Caporali ve ark., 2018).

Esas olarak anti TNF- α tedaviler veya TNF blokerleri olarak isimlendirilirler. Sınıflaması aşağıdaki şekildedir;

1. Monoklonal Antikorlar:

1.a. Şimerik monoklonal antikorlar: infliksimab,

1.b. Tam insan yapısında monoklonal antikorlar: adalimumab, golimumab,

1.c. Pegile humanize antikorlar (Fab parçası): certolizumab pegol.

2. Reseptör Füzyon Proteinleri:

2.a. TNF FR1 Ig Füzyon Proteini: etanersept (URL3).

Bu tedavilere bağlı TB riskine ilişkin ilk rapor, 2001 yılında Keane ve ark. (Keane ve ark., 2001) tarafından yayınlanmıştır. Bu rapor, TNF- α antagonisti olan infliksimab alan hastalarda TB gelişimi ile ilgili bir rapor olup, sonrasında bu konuda farkındalık artmıştır. Bu ilaç sınıfıyla ilişkili TB riskinin artışıyla ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır (Godfrey ve ark., 2019; Keane ve ark., 2001). Keane ve ark. (Keane ve ark., 2001) çalışmasında 70 hasta bildirilmiştir ve infliksimab ile medyan 12 hafta süreyle, 48 hastada üç veya daha az infüzyondan sonra TB geliştiğine dikkat çekilmiştir.

Bu klinik gözlemden önce, hayvan çalışmalarından elde edilen veriler TNF- α 'nın TB bağışıklığında merkezi bir rolü olduğunu zaten göstermiştir (Flynn ve ark., 1995).

2018 Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Konsensüs raporunda, anti-TNF- α tedavisinin yetişkinlerde TB reaktivasyonu riskini 2-4 kat artırdığı bildirilmiştir (Badley ve ark., 2018). İngiltere'de yapılan bir çalışma, inflamatuvar artrit reçeteli biyolojik tedavi alan hastalarda latent TB enfeksiyonu (LTBI)'nin genel prevalansını göstermiştir ve endemik bir bölgede LTBI riskinin %10 olduğu bildirilmiştir (Nisar ve ark., 2015).

TNF- α inhibitörleri ile ilişkili çeşitli riskler olsa da kullanımda olan biyolojik ilaçların sayısı giderek artmaktadır. Bu tedavinin başlangıcından önce LTBI için tarama ve profilaksi önerilerinin yaygın olarak benimsenmesi ile TB insidansında bir azalma olmuştur. (Godfrey ve ark., 2019). Hatta çocuk hastalarda da bu ajanlar kullanıldığından çocuklarda da TB reaktivasyonu bildirilmeye başlamıştır (Parigi ve ark., 2020).

2. TNF- α Etki Mekanizması ve Tüberküloz Enfeksiyonu Gelişme Mekanizması

TNF- α , immün hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalmasının düzenlenmesi yoluyla inflamatuvar ve

immün yanıtlarda yer alan bir sitokindir. TNF-a, çözünür bir form (sTNF-a) salmak için membran metalloproteinaz TNF- α dönüştürücü enzim tarafından parçalanmış zara bağlı bir homotrimer (mTNF- α) olarak üretilir (Mitoma ve ark., 2018). mTNF- α ve sTNF- α 'nın her biri biyolojik olarak aktiftir ve 2 hücre yüzeyi reseptörüne bağlanır. TNFR1 (CD120a) ve TNFR2 (CD120b) (Godfrey ve ark., 2019). Ek olarak TNFR1-2'ye bağlanarak bir ligand görevi gören mTNF- α ayrıca dışarıdan içeriye sinyalleri iletir (Horiuchi ve ark., 2010).

TNF-a, granülom yapısında ve granüloma inflamatuvar hücre göçünü sağlamada önemli bir sitokindir. TNF'nin granülomdaki rolüne ek olarak, TB'ye karşı etkili bir konak savunması için interlökin (IL)-12/interferon (IFN)-y yolu da gereklidir. Bu yolu etkileyen birincil ve ikincil immün yetmezlikler, ciddi basil Calmette-Guérin (BCG) reaksiyonuna veya TB'ye yol açar. RA'da olduğu gibi herhangi bir kronik inflamasyon, IL-12R β 2 zincirinin spesifik down regülasyonu yoluyla TB'ye yatkınlık oluşturan sistemik bir Th1 kusurunu indükler. TNF inhibitörleri, latent TB granülomundaki hücresel etkileşimler üzerine olan etkileri aracılığıyla TB riskini geçici olarak artırır. Daha sonraki bir aşamada, daha iyi bir kontrol hastalık aktivitesi elde edildiğinde, TB riski azalır ancak ortadan kalkmaz (Robert ve ark., 2021).

TB enfeksiyonunu kontrol etmek için gerekli olan temel bağışıklık yolları arasında, özellikle IFN-y salgılanması yoluyla T-yardımcı (Th) 1 yanıtı esastır. Ek olarak, TNF- α , vücutta bakteri yayılımını kontrol etmek için kritik olan granülom oluşumunda kilit bir role sahiptir (Goletti ve ark., 2018; Manca ve ark., 2001; Kaufmann, 2002). TNF- α 'nın bu rolü, 1990'larda farelerde gösterilmiş ve ardından TNF- α inhibitörleri altında TB reaktivasyonu ile yapılan gözlemsel çalışmalarda doğrulanmıştır (Keane ve ark., 2001; Miller ve Ernst, 2008).

Anti-TNF- α tedavisi sırasında TB gelişirse, diğer TB vakalarına göre miliyer ve ekstrapulmoner olma olasılığı daha yüksektir (Dobler, 2016).

3. Farklı Biyolojik Maddelerle İlişkili Tüberküloz Riski

Farklı biyolojik maddelerle ilişkili TB riski önemli ölçüde değişir ve en yüksek nispi riskler sırasıyla adalimumab (29,3 kat) ve infliximab (18,6 kat) ile ilişkilidir. Daha yeni TNF- α inhibitörleri ve diğer biyolojiklerle TB riski daha düşük görünmektedir (Dobler, 2016). Bir diğer ifade ile, monoklonal antikorlar (örn. adalimumab, infliximab, golimumab) ve antikor fragmanı (certolizumab) daha yüksek TB riski ile ilişkili iken, çözünür reseptör füzyon moleküllü (etanersept) ile TB riski daha düşüktür (Wallis ve ark., 2004; Tubach ve ark., 2009; Dixon ve ark., 2010; Godfrey ve ark., 2019). Hatta bu ilaçların diğer immünsupresif ajanlarla (azatiopürin, metotreksat vb) ile birlikte kullanımında TB riskinin, sadece TNF- α inhibitörleri kullananlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kanbay ve Yakar, 2021). Tablo 1 mevcut literatürü özetlemektedir (Dobler, 2016). Ancak bu

tedavilerle TB ortaya çıkma süresi verilen anti TNF- α tedavisine göre değişkenlik göstermektedir (URL 3). Ülkemiz verilerine göre bu konuda sınırlı çalışma olup, LTBI riski 10-20 kat artmış olarak bildirilmiştir (URL 3). Hong Kong Romatoloji Derneği, romatizmal hastalıklar için biyolojik ajanların kullanımından önce LTBI Yönetimine İlişkin Öneriler konusundaki rehberi 2005

yılında yayınlamıştır (Mok ve ark., 2005). Bu rehber 2015 yılında revize edilmiştir (Ho ve Mok, 2015). 2021 yılında rehber tekrar revize edilmiştir (Lam ve Mok, 2021). Bu son revizyona göre aşağıda tabloda özetlenen biyolojik ajanlara bağlı LTBI riski en fazla Infliximab (%38,6) ile olmuştur (Lam ve Mok,2021) (Tablo 2).

Tablo 1. Genel topluma göre biyolojik ajan ilişkili tüberküloz relatif riski (Dobler, 2016).

Biyolojik ajan	Genel topluma göre biyolojik ajan ilişkili tüberküloz relatif riski
Adalimumab	29.3 (%95 GA, 20.3-42.4) Cinsiyete göre standartlaştırılmış İnsidans oranlarına dayalı (yaş ve cinsiyet için standartlaştırılmış)
Infliximab	18.6 (%95 GA, 13.4-25.8) Cinsiyete göre standartlaştırılmış İnsidans oranlarına dayalı (yaş ve cinsiyet için standartlaştırılmış)
Etanercept	1.8 (%95 GA, 0.7-4.3) Cinsiyete göre standartlaştırılmış İnsidans oranlarına dayalı (yaş ve cinsiyet için standartlaştırılmış)
Certolizumab pegol	Randomize kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde RR'de kesin bir artış yok
Golimumab	Randomize kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde RR'de kesin bir artış yok
Rituximab	Randomize kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde RR'de kesin bir artış yok
Tocilizumab	Randomize kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde RR'de kesin bir artış yok
Vedolizumab	İlaç güvenliği verilerinden RR'de kesin bir artış yok
Ustekinumab	İlaç güvenliği verilerinden RR'de kesin bir artış yok
Abatacept	Yüksek enfeksiyon ve TB riski olan psoriatik artrit hastalarında ilk tercih Randomize kontrollü çalışmalardan toplanan verilerde RR'de kesin bir artış yok

GA= güven aralığı; RR= rölatif risk

Tablo 2. Biyolojik ajanlara bağlı tüberküloz gelişen hastaların özellikleri (Lam ve Mok, 2021).

Biyolojik ajan adı	TB vakalarının sayısı* (n, %)
Infliximab	32(38,6)
Adalimumab	17(20,5)
Etanercept	14(16,9)
Golimumab	11(13,3)
Tocilizumab	3(3,6)
Tofacitinib	3(3,6)
Rituximab	1(1,2)
Remsima	1(1,2)
Baricitinib	1(1,2)
Toplam	83(100)

*Hong Kong Romatoloji Derneği Biyolojik Tescil (Mayıs 2021 itibariyle).

4. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu için Tarama ve Takip

Anti-TNF tedavisi planlanan hastaların tıbbi geçmişleri ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı, ayrıntılı muayene edilmeli ve akciğer grafisi çekilmelidir. Aktif TB enfeksiyonu veya sekel TB enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Anormal göğüs radyografisine sahip olanlar ile TB tedavi öyküsü olanlar ileri değerlendirme için bir TB uzmanına sevk edilmelidir. DSÖ tavsiyelerine

göre, tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salım testleri (IGRA) tetkikleri LTBI taraması için kabul edilebilir testlerdir (URL 4). LTBI tarama testlerinin performansı, TNF- α inhibitörü tedavisine başlanacak hastalarda immün aracılı inflamatuvar hastalıklardan ve immünosüpresif tedaviden etkilenir. BCG aşısı olan hastalarda IGRA, TDT'den daha yüksek bir özgüllüğe sahiptir ve muhtemelen bağımsızlığı baskılanmış hastalarda TDT 'den daha iyi bir duyarlılığa sahiptir. Anti-TNF- α

tedavisinin başlamasından önceki LTBI tarama programları, TB insidansını önemli ölçüde azaltır, ancak optimal tarama algoritmasının özellikle IGRA ve TDT'nin bir kombinasyonunun mu yoksa sadece tek bir testin mi kullanılması gerektiği konusunda tartışmalıdır. Hassasiyeti artırmak için TDT'nin IGRA ile kombinasyon halinde kullanılması önerilmektedir. LTBI için tekrar testi, yüksek TB riski taşıyan hastalarla sınırlı olmalıdır (Dobler, 2016). Bir çalışmada, 2 haftadan uzun süreli günde 20 mg'dan fazla prednisolon ve eş değeri kortikosteroid kullanan hastalarda, TDT'nin LTBI'yi saptamak için düşük duyarlılık kanıtı olduğu bildirilmiştir (Winthrop ve ark., 2013). Anti TNF tedaviler kesildikten sonraki 6 aylık dönemde bile TB gelişme riski mevcuttur (URL 3).

5. Sonuç ve Öneriler

Günümüzde farklı hasta gruplarında giderek artan sayıda hasta tedavisinde kullanılan biyolojik ajan tedavileri ile gelişebilecek fırsatçı enfeksiyonlardan olan TB açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastaların takibinde gerek ulusal gerekse de uluslararası rehberlerin güncel önerileri takip edilmelidir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	İ.Ş.	M.S.Ş.	S.A.	D.Ç.A.
K	25	25	25	25
T	25	25	25	25
Y	25	25	25	25
KT	25	25	25	25
YZ	25	25	25	25
KI	25	25	25	25
GR	25	25	25	25

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, KT= literatür tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Torre-Cisneros J. 2018. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents. Clin Microbiol Infect, 24(Suppl 2): S10-S20.

Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, Benaglio F, Monti S, Todoerti M, Montecucco C. 2018. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? Rheumatology, 57(Suppl 7): vii5-vii10. doi.org/10.1093/rheumatology/key059.

Dobler CC. 2016. Biologic agents and tuberculosis. Microbiol Spectrum, 4(6), 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0026-2016. doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0026-2016.

Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, B S R B R Control Centre Consortium, Symmons

DP, BSR Biologics Register. 2010. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis, 69(3): 522-528. doi.org/10.1136/ard.2009.118935.

Furin J, Cox H, Pai M. 2019. Tuberculosis. Lancet, 393(10181): 1642-1656. doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3.

Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. 1995. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. Immunity, 2(6): 561-572. doi.org/10.1016/1074-7613(95)90001-2.

Godfrey MS, Friedman LN. 2019. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. Clinics Chest Med, 40(4): 721-739. doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.003.

Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. 2018. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. Expert Rev Anti-infective Therapy, 16(6): 501-512. doi.org/10.1080/14787210.2018.1483238.

Ho CTK, Mok CC. 2015. Consensus statements on the screening of latent tuberculosis infection prior to the use of biological agents for rheumatic diseases in Hong Kong. Hong Kong Bull Rheum Dis, 15: 1-6.

Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. 2010. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatology, 49(7): 1215-1228. doi.org/10.1093/rheumatology/keq031.

Kanbay A, Yakar Hİ. 2021. Biyolojik tedaviler ve tüberküloza yaklaşım. Karadağ AS, editör. Türkiye Klinikleri, Dermatolojide Biyolojik Tedaviler, 1. Baskı, Ankara, Türkiye, ss. 12-16.

Kaufmann SH. 2002. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. Ann Rheum Dis, 61(Suppl 2): ii54-ii58. doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii54.

Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. 2001. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. The New England J Med, 345(15): 1098-1104. doi.org/10.1056/NEJMoa011110.

Lam S, Mok CC. 2021. The Hong Kong Society of Rheumatology Biologics Registry: updated report. J Clin Rheumatol Immunol, 21: 60-63.

Manca C, Tsenova L, Bergtold A, Freeman S, Tovey M, Musser JM, Barry CE, 3rd, Freedman VH, Kaplan G. 2001. Virulence of a Mycobacterium tuberculosis clinical isolate in mice is determined by failure to induce Th1 type immunity and is associated with induction of IFN-alpha /beta. Proc Natl Acad Sci U S A, 98(10): 5752-5757. doi.org/10.1073/pnas.091096998

Miller EA, Ernst JD. 2008. Illuminating the black box of TNF action in tuberculous granulomas. Immunity, 29(2): 175-177. doi.org/10.1016/j.immuni.2008.07.003.

Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. 2018. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. Cytokine, 101: 56-63. doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.014.

Mok CC, Tam LS, Chan TH, Lee GK, Li EK, Hong Kong Society of Rheumatology. 2011. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. Clinical Rheumatol, 30(3): 303-312. doi.org/10.1007/s10067-010-1596-y.

Nisar MK, Rafiq A, Östör AJ. 2015. Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom. Clinical Rheumatol, 34(12): 2141-2145.

- doi.org/10.1007/s10067-015-3099-3.
- Parigi S, Licari A, Manti S, Marseglia GL, Tosca MA, Miraglia Del Giudice M, et al. 2020. Tuberculosis and TNF- α inhibitors in children: how to manage a fine balance. *Acta Biomed*, 91(11-S): e2020009. doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10311.
- Robert M, Miossec P. 2021. Reactivation of latent tuberculosis with TNF inhibitors: critical role of the beta 2 chain of the IL-12 receptor. *Cellular Molec Immun*, 18(7): 1644–1651. doi.org/10.1038/s41423-021-00694-9.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban et al. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. 2009. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 60(7): 1884–1894. doi.org/10.1002/art.24632.
- URL 1. WHO | World Health Organization. Tuberculosis. Available from: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1 (accessed date: March 23, 2022).
- URL 2. Global tuberculosis report 2020. ISBN 978-92-4-001313-1 (electronic version) (accessed date: March 23, 2022).
- URL 3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi. <https://www.romatoloji.org/Dokumanlar/Site/ATKHTR.pdf> (accessed date: March 23, 2022).
- URL 4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis (Module 1: Prevention) Tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment> (accessed date: March 23, 2022).
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. 2004. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*, 38(9): 1261–1265. doi.org/10.1086/383317.
- Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, et al. 2013. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis*, 72(1): 37–42. doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200690.