

## Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz\*

Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI<sup>1</sup>, Belkıs Nihan COŞKUN<sup>2</sup>, Mine TÜL YAMAN<sup>1</sup>,  
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Özge AYDIN GÜÇLÜ<sup>1</sup>, Ahmet URSAVAŞ<sup>1</sup>,  
Ezgi DEMİRDÖĞEN<sup>1</sup>, Funda COŞKUN<sup>1</sup>, Ediz DALKILIÇ<sup>2</sup>, Tülay BULUT<sup>3</sup>,  
Yavuz PEHLİVAN<sup>2</sup>, Mehmet KARADAĞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

<sup>3</sup> Bursa Osmangazi Verem Savaş Dispanseri, Bursa, Türkiye.

### ÖZET

Biyolojik tedaviler, özellikle latent tüberküloz enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlar için önemli bir risk faktördür. Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda aktif tüberküloz hastalığı gelişme sıklığı ve aktif tüberküloz saptanan olguların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hastanemizde Romatoloji Bilim dalında Ocak 2010 ve Ocak 2023 tarihleri arasında, farklı tanılarla biyolojik ajanlar ile tedavi alan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Tüberküloz tanısı alan hastaların semptom ve fizik muayene bulguları, tüberkülin cilt testleri, koruyucu tedavi alma durumları değerlendirildi. Romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Behçet hastalığı, eozinofilik granümatöz polianjitis veya Still hastalığı tanısı bulunan ve biyolojik ajan tedavisi alan toplam 2524 hasta dosyası geriye dönük incelendi. Toplam 13 (% 0,51) hastada aktif tüberküloz hastalığı geliştiği gözlemlendi. İnsidans hızı 515/100.000 olarak hesaplandı. Bunların %69'u pulmoner, %31'i ekstrapulmoner tutulum olduğu gözlemlendi. Bu hastalarda, aktif tüberküloz hastalığı gelişme süresi 28 ay olarak saptandı. Hastaların %69'u TNF-alfa blokörü, %15'i IL-6 inhibitörü, %0,07'si JAK inhibitörü ve %0,07'si CD20 monoklonal antikor inhibitörü kullanmıştı. Hastanemizde biyolojik ajanlarla tedavi alan hastalarda tüberküloz insidans hızı halen yüksektir. Bu hastaların izlemlerinde tedavi öncesi latent tüberküloz yönünden detaylı değerlendirme ve tedavi süreçlerinde aktif tüberküloz gelişimi yönünden yakın takip ve tarama gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz. Latent tüberküloz. Tüberküloz hastalığı. Biyolojik tedaviler.

### Active Tuberculosis in Patients Receiving Biological Therapy

### ABSTRACT

Biological therapies are an important risk factor for opportunistic infections, especially tuberculosis infection and disease. In this study, we aimed to evaluate the incidence rate of active tuberculosis disease in patients receiving biologic agent therapy in Bursa Uludağ University Hospital. Patients who received treatment with biologic agents for various diagnoses between January 2010 and January 2023 in our hospital's Department of Rheumatology were analyzed retrospectively. Symptoms and physical examination findings, tuberculin skin tests, and preventive treatment status of patients diagnosed with tuberculosis were evaluated. A total of 2524 patient files of patients diagnosed with rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Behçet's disease, eosinophilic granulomatous polyangiitis or Still's disease and receiving biological agent treatment were retrospectively analyzed. A total of 13 (0.51%) patients developed active tuberculosis disease. The incidence rate was calculated as 515/100.000. Of these, 69% had pulmonary and 31% extrapulmonary involvement. The median duration of active tuberculosis disease in these patients was 28 months. TNF-alpha blockers were used by 69% of the patients, IL-6 inhibitors by 15%, JAK inhibitors by 0.07% and CD20 monoclonal antibody inhibitors by 0.07%. The incidence rate of tuberculosis is still high in patients receiving treatment with biological agents in our hospital. In the follow-up of these patients, detailed evaluation for latent tuberculosis before treatment and close follow-up and screening for the development of active tuberculosis during the treatment process are necessary.

**Keywords:** Biological Therapy. Tuberculosis. Latent tuberculosis.

**Geliş Tarihi:** 20.Kasım.2024

**Kabul Tarihi:** 05.Aralık.2024

\* 20. Uludağ İç Hastalıkları Ulusal Kiş Kongresi'nde (01-04 Mart 2024, Bursa) Sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye.  
Tel: 0224 295 09 11  
E-mail: [asligorekd@gmail.com](mailto:asligorekd@gmail.com)

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI: 0000-0001-7099-9647  
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157  
Mine TÜL YAMAN: 0009-0009-0176-7100  
Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK: 0000-0002-6375-1472  
Özge AYDIN GÜÇLÜ: 0000-0003-1005-3205  
Ahmet URSAVAŞ: 0000-0003-4482-5904  
Ezgi DEMİRDÖĞEN: 0000-0002-7400-9089  
Funda COŞKUN: 0000-0003-3604-8826  
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670  
Tülay BULUT: 0009-0009-8486-7835  
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-1201-8836  
Mehmet KARADAĞ: 0000-0002-9027-1132

Biyolojik ajanlar, son yıllarda konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin tolere edilemediği veya kontrendike olduğu otoimmün hastalıkların tedavisinde önemli bir yer edinmiş ve birçok hastada tedaviye yanıtı iyileştirmiştir. Mevcut tedavide amaç, inflamatuvar süreci kontrol etmektir. Biyolojik ajanlar üç ana yol üzerinden etki gösterirler; sitokin fonksiyonlarını bozarak, T hücre aktivasyonu için gerekli olan sinyalleri bloke ederek ve B hücre düzeyini azaltarak. Bu nedenle bu tedavi seçeneklerinin uzun süreli kullanımı, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve baskılanması yoluyla olası enfeksiyon risklerini beraberinde getirmektedir. Bu enfeksiyonlar mikobakteriyel, diğer bakteriyel etkenler, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlar olabilir<sup>1</sup>.

*Mycobacterium tuberculosis kompleks'e* karşı gelişen immün yanıtta TNF- $\alpha$  ve diğer proinflamatuvar sitokinler (özellikle IL-12 ve INF-gama) doğal ve edinsel bağışıklığın gelişimini sağlayarak rol oynar<sup>2</sup>. Tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , makrofajları uyararak ve çeşitli sitokin ve kemokin salınımını artırarak *myc. tuberculosis* ve tüberküloz dışı mikobakterilere karşı konakçı savunmasında önemli bir role sahiptir. TNF- $\alpha$  medyatörü, makrofaj aktivasyonu ve granülom formasyonu ve hatta granülom devamlılığının sağlanması için kritik öneme sahiptir<sup>3,4</sup>. M.fajlardan salınan TNF- $\alpha$ , T lenfositler için kostimülatör özelliktedir<sup>3</sup>. T-lenfositlerden salınan TNF- $\alpha$ , makrofajların mikobakterial fonksiyonlarını aktive eder. IFN ve TNF- $\alpha$  birlikte mononükleer hücre göçü ve granülom formasyonunu sağlar. Ayrıca, IFN ve TNF- $\alpha$  birlikte T hücre apoptozisini indükleyerek agresif inflamasyonun kontrolünde rol alır<sup>3</sup>. Bu nedenle TNF, IL-12, INF gama gibi proinflamatuvar sitokinlere yönelik tedaviler, bağışıklık sisteminin çeşitli mekanizmalarını modüle ederek hastalıkları kontrol altına alırken, aynı zamanda tüberküloz enfeksiyonunun aktivasyonuna neden olabilir ve özellikle latent enfeksiyonların reaktivasyonunu tetikleyebilir. Ayrıca, biyolojik ajanlar nedeniyle ortaya çıkan immüno-supresyon, tüberkülozun daha agresif bir şekilde seyretmesine neden olabilir, bu da hastaların daha erken dönemde klinik komplikasyonlarla karşılaşmalarına yol açmaktadır<sup>3</sup>.

Bu çalışmada, merkezimizde farklı endikasyonlara biyolojik tedaviler başlanan hastalarda tüberküloz (TB) insidans hızının belirlenmesi ve tüberküloz gelişen hastaların klinik ve mikrobiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

### Materyal ve Metod

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalında izlenen, Ocak 2010 ve Ocak 2023 tarihleri arasında, farklı tanılarla biyolojik ajanlar ile

tedavi başlanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu hastalardan aktif tüberküloz tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüberküloz tanısı alan hastaların cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık, başvuru sırasındaki semptom ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Tüm hastaların postero-anterior akciğer grafi (PAAG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve ilgili siteme yönelik manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) değerlendirildi. Tüberküloz tanısı alan hastaların biyolojik ajan tedavisi süreleri, tüberkülin deri test (TDT) sonuçları, koruyucu tedavi alıp almama durumları, koruyucu tedavi alan hastalarda kullanılan ilaç tipi ve aldığı tedavi süreleri kaydedildi. Tüberküloz tutulumu, pulmoner ve/veya ekstrapulmoner tüberküloz olarak sınıflandırıldı. Tüberküloz tanısı için kullanılan tanı yöntemi (yayma, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), kültür ve histopatolojik tanı) her hasta için kaydedildi. Histopatolojik ve mikrobiyolojik tanı oranları belirlendi. Tüm hastalarda tüberküloz için başlanan tedavi rejimi, başlangıç ve idame tedavi süreleri, toplam tedavi süreleri ve tedavi sonuçları (tedaviyi tamamlama, kür, tedavi terk, tedavi başarısızlığı olarak kategorize edilerek) kayıt edildi. Araştırma için yerel etik kurul onayı (2011-KAEK-26/780) alındı. Araştırma prosedürleri Helsinki Deklarasyonu ve etik kurallar çerçevesinde yürütülmüştür. Tanımlayıcı istatistikler SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) programında gerçekleştirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standard deviasyon, uymayanlar ortanca [IQR 25 - 75] ile ve grup yüzdeleri ise oranlar kullanılarak ifade edildi.

### Bulgular

Merkezimizde 2010-2023 yılları arasında biyolojik ajan tedavisi alan toplam 2.524 hasta dosyası geriye dönük incelendi. Araştırma grubunda yer alan hastalar, romatoid artrit (RA), juvenil romatoid artrit (JRA), ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), Behçet hastalığı (BH), eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA) veya Still hastalığı (SH) tanısı bulunan hastalardı. Değerlendirilen 2524 hastanın toplam 13'ünde (% 0,51) aktif tüberküloz hastalığı geliştiği gözlemlendi. Merkezimizde 2010-2023 yılları arasında biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda 2010-2023 yılları için tüberküloz insidans hızı 515/100.000 olarak hesaplandı.

Aktif tüberküloz tanısı alan olguların yaş ortalaması 43,8  $\pm$ 14,4 idi. Olguların %30,8'inin erkek (n=4), %69,2'sinin (n=9) kadın olduğu izlendi. Aktif tüberküloz hastalığı tanısı alan hastaların %69'u pulmoner, %31'i ekstrapulmoner tüberküloz hastalığıydı. Aktif tüberküloz tanısı 13 hastanın, 6'sında histopatolojik tanı (%46.1) ile, 4'ünde (%30.8) ise mikrobiyolojik tanı ile konuldu.

## Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz

Hastaların ikisinde (%15.4) yayma müspetliği, birinde ise (%7.7) sinde PCR pozitifliği izlendi.

Biyolojik tedavi başlandıktan sonra aktif tüberküloz hastalığı gelişme süresinin ortalama 28.0 [IQR 25 – 75: 13.5 – 50.0] ay olduğu saptandı. Koruyucu tedavi alma oranı aktif tüberküloz olgularında %46,1 düzeyinde idi. Aktif tüberküloz tanısı alan hastaların %53,9'u, hiç koruyucu tedavi almamıştı. Koruyucu tedavi alan hastaların, koruyucu tedavi öncesinde ölçülen PPD testleri  $9,8 \pm 5,9$  mm olarak saptanmıştır. Koruyucu tedavi alan hastaların 4'ünün (%30,8) 9 ay süreyle izoniazid tedavisini tamamladığı, bir hastanın (%7.7) 3 ay süreyle, bir hastanın (%7.7) ise 7 ay süreyle izoniazid tedavisi kullandığı izlendi. Aktif tüberküloz hastalarının %69.2'si (n=9) TNF-alfa blokörü, %15.4'ü (n=2) IL-6 inhibitörü, %7.7'si (n=1) JAK inhibitörü ve %7.7'si (n=1) CD20 monoklonal antikor kullanmıştı. Olgular hakkında klinik ve mikrobiyolojik bilgiler, Tablo I'de özetlenmiştir.

### Olgu 1

28 yaşında kadın, Mart 2017'de AS tanısıyla bir TNF-alfa inhibitörü olan golimumab tedavisine başlanmıştır. Tedavi öncesinde TDT 2 mm, PAAG olağan görünümde saptanmış. Golimumab tedavisinin 32. ayında rutin kontrol sırasında çekilen PAAG ve sonrasında çekilen toraks BT'de sağ akciğer üst lob posterior segmentten majör fissürü aşarak alt lob superior segmente ve hiler bölgeden posteriora plevraya uzanan yaklaşık 63x22 mm içerisinde hava bronkogramları içeren malignite kuşkulu fokal konsolidasyon alanı gözlenmiştir (Şekil 1). Bu bulgu üzerine, BT eşliğinde akciğer tru-cut biyopsi yapılmış ve histopatolojik inceleme nekroz içeren granülomatöz iltihap ile uyumlu bulunmuştur. Pulmoner tüberküloz tanısı ile ve 2 ay İsoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E) ile başlangıç

tedavisini takiben 4 ay HR ile idame tedavisi uygulanarak, TB tedavisi 6 aya tamamlanmıştır.



**Şekil 1.**

*Olgu 1'e ait Toraks BT'de, sağ akciğer üst lob posterior segmentten alt lob superior segmente uzanan fokal konsolidasyon sahaları*

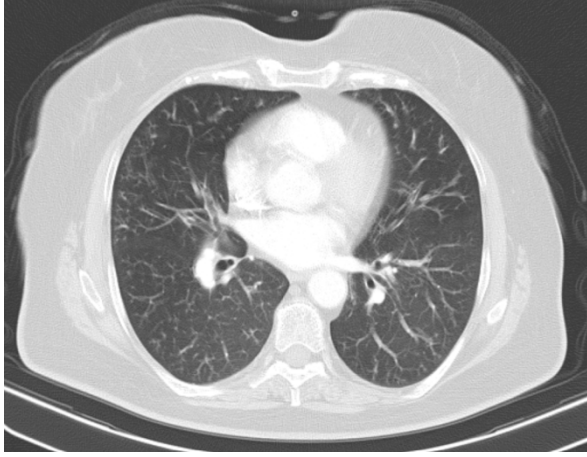
### Olgu 2

64 yaşında kadın hasta, EGPA tanısı ile azatiopirin ve kortikosteroid tedavisi almıştır. Temmuz 2016'da tedavisine bir CD20 monoklonal antikor inhibitörü olan rituksimab eklenmiştir. Rituksimab tedavisinin 28. ayında, halsizlik, iştahsızlık, ateş, öksürük ve balgam şikayetleri ile başvurmuştur. Toraks BT'de, bilateral yaygın tomurcuklanmış ağaç manzarası (Şekil 2) izlenmiş olup, balgam örneklerinde yayma negatif, *M. tuberculosis* üremesi gözlenmemiştir. Bronkoskopi yapılmış, BAL'da *M. tuberculosis* NAAT pozitif, ancak yayma ve kültürü negatif bulunmuştur. Bu bulgular üzerine hastaya TB düşünülerek 2 ay HRZE ile başlangıç, 4 ay HR ile idame olmak üzere tedavi başlanmış ve tüberküloz

**Tablo I.** Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Romatoloji BD'da farklı endikasyonlarla başlanan biyolojik tedavi alan hastalarda gözlenen aktif tüberküloz olgularının klinik ve tanısal özellikleri

| Olgu | Cinsiyet/ Yaş | Tanı                    | Biyolojik Ajan                                  | PPD   | LTBI tedavi ald/almadı | Tanı aldığı anda tedavi süresi | Semptom, Bulgu                  | Akciğer Grafisi | Tanı                                    | Pulmoner/ Ekstrapulmoner Tüberküloz | Tedavi           |
|------|---------------|-------------------------|---|-------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|---|-------------------------------------|------------------|
| 1    | K/28          | Ankilozan spondilit     | Golimumab (TNF-alfa inhibitörü)                 | -     | -                      | 32 ay                          | Yok                             | Normal          | Akciğer trucut biyopsi                  | Pulmoner                            | Tedavi tamamlama |
| 2    | K/64          | EGPA                    | Ritüksimab (CD20 monoklonal antikor inhibitörü) | -     | -                      | 28 ay                          | Ateş, öksürük, balgam           | Normal          | Bronkoalveoler lavaj PCR+               | Pulmoner                            | Tedavi tamamlama |
| 3    | K/56          | Romatoid artrit         | Tocilizumab (IL-6 inhibitörü)                   | 14 mm | +, 3 ay INH            | 20 ay                          | Bacaklarda hiperemik lezyonlar  | Normal          | Bronkoalveoler lavaj tüberküloz kültürü | Pulmoner                            | Tedavi tamamlama |
| 4    | E/41          | Ankilozan spondilit     | Infliksimab (TNF-alfa inhibitörü)               | 15 mm | +, 9 ay INH            | 5 ay                           | Öksürük, balgam, gece terlemesi | Normal          | Balgam ARB+                             | Pulmoner                            | Tedavi tamamlama |
| 5    | K/48          | Ankilozan spondilit     | Etanercept (TNF-alfa inhibitörü)                | 0 mm  | +, 7 ay INH            | 15 ay                          | Öksürük, balgam, gece terlemesi | Normal          | Akciğer trucut biyopsi                  | Pulmoner                            | Tedavi tamamlama |
| 6    | K/67          | Stil hastalığı          | Tocilizumab (IL-6 inhibitörü)                   | -     | -                      | 20 ay                          | Bel ağrısı                      | Normal          | Vertebra biyopsi                        | Ekstrapulmoner                      | Tedavi tamamlama |
| 7    | K/27          | Juvenil romatoid artrit | Sertolizumab (TNF-alfa inhibitörü)              | -     | +, 9 ay INH            | 36 ay                          | Ateş, öksürük, balgam           | Normal          | Bronkoalveoler lavaj tüberküloz kültürü | Pulmoner                            | Tedavi tamamlama |
| 8    | K/34          | Juvenil romatoid artrit | Sertolizumab (TNF-alfa inhibitörü)              | 0 mm  | -                      | 81 ay                          | Boyunda şişlik                  | Normal          | Lenf nodu biyopsi                       | Ekstrapulmoner                      | Tedavi tamamlama |
| 9    | E/32          | Ankilozan spondilit     | Golimumab (TNF-alfa inhibitörü)                 | -     | -                      | 48 ay                          | Gece terlemesi, kilo kaybı      | Normal          | Bronkoalveoler lavaj tüberküloz kültürü | Pulmoner                            | Kür              |
| 10   | E/33          | Behçet hastalığı        | Infliksimab (TNF-alfa inhibitörü)               | 10 mm | +, 9 ay INH            | 52 ay                          | Ateş                            | Normal          | Transbronşiyal mukoza biyopsi           | Pulmoner                            | Tedavi tamamlama |
| 11   | K/66          | Romatoid artrit         | Barisitinib (JAK inhibitörü)                    | -     | -                      | 4 ay                           | Boyunda şişlik                  | Normal          | Lenf nodu biyopsi                       | Ekstrapulmoner                      | Tedavi tamamlama |
| 12   | E/30          | Psöriatik artrit        | Adalimumab (TNF-alfa inhibitörü)                | -     | -                      | 12 ay                          | Plevral efüzyon                 | Normal          | Plevral sıvı ARB+                       | Ekstrapulmoner                      | Tedavi tamamlama |
| 13   | K/44          | Ankilozan spondilit     | Infliksimab (TNF-alfa inhibitörü)               | 10 mm | +, 9 ay INH            | 60 ay                          | Yok                             | Normal          | Balgam tüberküloz kültürü               | Pulmoner                            | Tedavi tamamlama |

tedavisi 6 aya tamamlanmıştır. Tüberküloz tedavisinin ardından, klinik tablo nedeniyle yeniden rituksimab tedavisi başlanmış, tedaviye yanıtızsızlık ve vaskülit progresyonu nedeniyle 2 yıl sonra ex olmuştur.

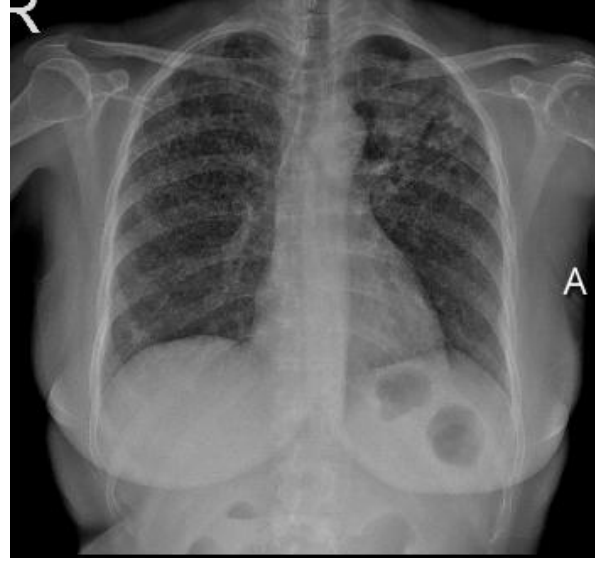


**Şekil 2.**

*Olgu 2'ye ait toraks BT'de bilateral yaygın tomurcuklanmış ağaç manzarası*

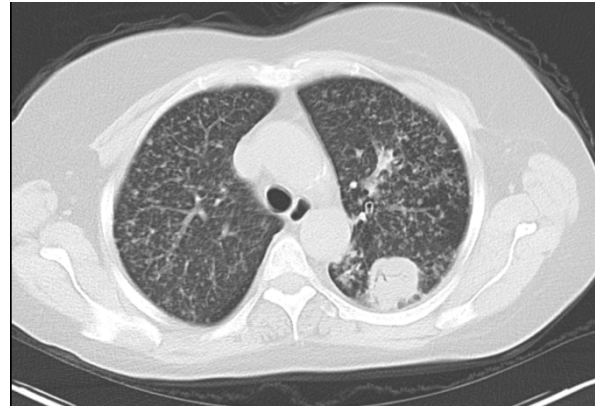
### Olgu 3

56 yaşında kadın hasta, RA tanısıyla kortikosteroid ve bir TNF-alfa inhibitörü olan adalimumab tedavisi almış olup, tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle Nisan 2017'de IL-6 inhibitörü olan tocilizumab tedavisine başlanmıştır. Tedavi öncesi yapılan TB taramasında, TDT 14 mm olarak ölçülmüştür. Hastanın daha önce latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik 2,5 ay süren H ile koruyucu tedavi öyküsü bulunmakla birlikte, bu tedaviyi 3 yıl önce aldığı göz önüne alınarak koruyucu ilaç tedavisi süresinin yetersiz olduğu düşünülmüş ve yeniden H tedavisi başlanarak ve 9 ay kullanmıştır. Tocilizumab tedavisinin 20. ayında hastanın bacaklarında hiperemik, eritemli lezyonlar gelişmiş ve cilt biyopsisi sonucu "eritema nodozum ile uyumlu kompakt granülom yapıları içeren mikst septal/lobuler pannikülitis" olarak raporlanmıştır. PAAG'de bilateral üst ve orta zonlarda milier opasiteler ile sol üst zonda heterojen radyoopasite gözlenmiş olup (Şekil 3A) sonrasında çekilen toraks BT'de her iki akciğerde dağınık yerleşimli özellikle üst loblarda daha fazla olmak üzere çok sayıda milier nodül ve sol akciğer üst lobda 32 mm boyutunda konsolidasyon alanı (Şekil 3B) saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda hastaya sarkoidoz ve tüberküloz hastalığı ön tanılarıyla bronkoskopi yapılmış; bronkoalveolar lavajda (BAL) *M. tuberculosis* için yayma, kültür ve nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) pozitif saptanmış, ilaç duyarlılık testinde (IDT) birinci kuşak tüberküloz ilaçlarına direnç saptanmamıştır. Bu bulgularla hastaya milier tüberküloz hastalığı tanısıyla HRZE tedavisi başlanmıştır.



**Şekil 3A.**

*Olgu 3'e ait tedavi öncesi akciğer grafisinde bilateral üst ve orta zonlarda milier opasiteler ile sol üst zonda heterojen radyoopasite*



**Şekil 3B.**

*Olgu 3'e ait Toraks BT'de, her iki akciğerde dağınık yerleşimli çok sayıda milier nodül ve sol akciğer üst lobda içerisinde hava bronkogramı izlenen 32 mm boyutunda fokal konsolidasyon alanı*

Tedavi başlangıcından dört gün sonra hastada hepatotoksisite gelişmesi nedeniyle tüberküloz tedavisine 5 gün ara verildi. 5 gün sonra transaminaz değerleri normal sınırlarda saptandı ve HRZE tedavisi yeniden başlandı. Yeniden tedavi başlanması sonrasında kaşıntı, kusma ve ateş şikayetleri gelişmesi ve transaminaz değerlerinde 5 kattan fazla artış gözlenmesi üzerine tedaviye ara verildi. Yakınmaları gerileyen ve transaminaz değerlerinin normale dönmesini takiben hepatotoksik olmayan rejim ile (HRE+Moksifloksasin) tedavisi ile sürdürülmesi planlandı. Tüberküloz tedavisinin 6. ayında kortikosteroid kullanmasına rağmen hastada yoğun artrit bulguları varlığı nedeniyle tedaviye bir IL-1 inhibitörü olan Anakinra eklenmesi planlandı. Tüberküloz tedavisi sırasında biyolojik ajan tedavisi

## Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz

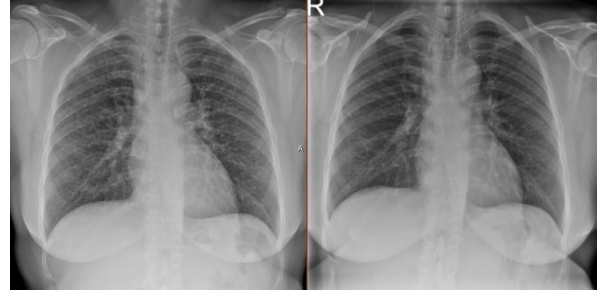
başlanacak olan hasta, balgam örneği veremediği için bronkoskopi tekrarlanmıştır. Bronş lavajı ve bronkoaveoler lavajda *Myc. tuberculosis* üremesi gözlenmemiştir. Ancak biyolojik ajan tedavisinin devam etmesinde nedeniyle HRE+Moksifloksasin ile tüberküloz tedavisi 1 yıla tamamlanmıştır. Hasta halen anakinra tedavisi ile takip edilmektedir.

### Olgu 4

41 yaşında erkek hasta, AS tanısıyla Ağustos 2018'de TNF-alfa inhibitörü olan infliksimab tedavisine başlanmıştır. Biyolojik ajan tedavi öncesi fizik muayene ve PAAG doğal, TDT 15 mm saptanması üzerine 9 ay H ile koruyucu ilaç tedavisi uygulanmıştır. İnflksimab tedavisinin 5. ayında öksürük, balgam ve gece terlemesi şikayetleri gelişmiş ve yapılan balgam incelemesinde ARB pozitif, *myc. tuberculosis* balgam tüberküloz kültürü negatif bulunmuştur. PAAG değerlendirmesi normal sınırlardadır. Yüksek riskli hastada, yüksek klinik şüphe ve yayma pozitifliği nedeniyle 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere tüberküloz tedavisi 6 aya tamamlanmıştır. Tedavinin başlanmasını takiben klinik yakınmalarında tam gerileme izlenmiştir. Tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra inflamatuvar bel ağrısı olması nedeniyle hastaya IL-17 nötralizan antikoru olan sekukinumab tedavisi başlanmış. Hasta halen bu tedaviye devam etmektedir.

### Olgu 5

48 yaşında kadın hasta, AS tanısı ile takip edilmekte olup, Ağustos 2013'te TNF-alfa inhibitörü olan etanercept tedavisine başlanmıştır. Hastanın önceki yıllardan latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik 7 ay süreyle INH ile koruyucu ilaç tedavisi öyküsü mevcuttur. Haziran 2014'te öksürük, balgam ve gece terlemesi şikayetleri başlamış; PAAG'de (Şekil 4) ve sonrasında çekilen toraks BT'de her iki akciğerde yaygın dağınık yerleşimli çok sayıda milimetrik nodül saptanmıştır. Balgam örneğinde *M. tuberculosis* yayma, kültür ve NAAT negatif olarak bulunmuştur. Ancak hastanın semptomları ve radyolojik bulguları devam ettiğinden Kasım 2014'te video yardımlı torakoskopik cerrahi ile akciğer ve plevradan biyopsi örnekleri alınmış ve her iki patolojik inceleme sonucu kazeifikasyon nekrozu içeren granülomatöz iltihap ile uyumlu saptanmıştır. Bu bulgu doğrultusunda Aralık 2014'te miliyer tüberküloz tanısı ile 2 ay HRZE ve sonrasında 7 ay HR ile idame tedavi başlanmış ve tedavi toplam 9 aya tamamlanmıştır. Tüberküloz tedavisi tamamlandıktan 3 yıl sonra eklem ağrıları ve sabah tutukluğundaki artış nedeniyle IL-17 inhibitörü olan sekukinumab tedavisi başlanmış olup, hasta bu tedaviye halen devam etmektedir.



Şekil 4.

Olgu 5'e ait tedavi öncesi akciğer grafisinde bilateral yaygın milier opasiteler. Tedavi sonrası akciğer grafisinde milier opasiteler tamamen regrese

### Olgu 6

67 yaşında kadın hasta, Still hastalığı tanısı ile Nisan 2018'de bir IL-6 inhibitörü olan tocilizumab tedavisine başlanmıştır. Şubat 2020'de bel ağrısı şikayeti ile yapılan torakal MR incelemesinde spondilodiskite bağlı olarak prevertebral-anterior epidural mesafeye uzanımı bulunan, yaklaşık 5x4,5cm çapında olan flegmon görünümü, flegmon içerisinde disk mesafesinden hafif derecede epidural mesafeye uzanan, 2x1cm çapındaki yoğun içerikli sıvı koleksiyonu ve spinal kanal T10-11 düzeyinde izlenen flegmon görünümüne bağlı olarak şiddetli ölçüde daralma (Şekil 5) saptanmıştır. Bu bulgu üzerine yapılan T10 vertebra biyopsi örneğinde patolojik inceleme akut spondilodiskit ile uyumlu püy materyali ve sekestrize kemik trabükülleri gözlenmiş, biyopsi örneğinden *M. tuberculosis*'e yönelik gönderilen NAAT pozitif, yayma ve kültür negatif bulunmuştur. Vertebra tüberkülozu tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç tedavisi başlanmış, HR ile idame tedavisi ile birlikte TB tedavisi 12 aya tamamlanmıştır.

### Olgu 7

27 yaşında kadın hasta, 2009 ve 2016 yılları arasında JRA tanısıyla sırasıyla etanercept, golimumab ve adalimumab (TNF-alfa inhibitörleri) tedavisi almıştır. Bu süreçte 9 ay INH ile koruyucu ilaç tedavisi almış, TDT değerine ulaşamamıştır. 2016 yılında tedavisi bir diğer TNF-alfa inhibitörü olan sertolizumab ile değiştirilmiştir. Aralık 2019'da ateş, öksürük ve balgam şikayetleri gelişmesi üzerine çekilen toraks BT'de sağ akciğer üst lobda yaklaşık 34x11 mm kaviter lezyon ve her iki akciğerde yaygın miliyer nodüller tespit edilmiştir (Şekil 6). Balgam yayma ve kültür sonuçları menfi bulunmuştur. Bronkoskopi ile alınan BAL'da *M. tuberculosis* üremesi gözlenmiş, yaymalar negatif bulunmuştur. Yapılan ilaç duyalılık testlerinde birinci seçenek tüberküloz ilaçlarına direnç gözlenmemiştir. Bu bulgulara dayanarak, Şubat 2020'de 2 ay HRZE ile başlangıç, sonrasında 10 ay HR ile idame olmak üzere TB tedavisi toplam 12 aya tamamlanmıştır. Tedavi sonrasında diğer immünesüpresif tedaviler ile hareket kısıtlılığı devam

## A. Görek Dilektaşlı ve ark.

eden hastaya IL-6 inhibitörü olan tocilizumab tedavisi başlanmış olup, hasta halen bu tedaviye devam etmektedir.



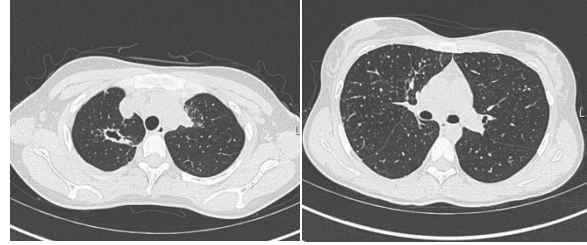
**Şekil 5.**

*Olgu 6'ya ait Torakal MR'da spondilodiskite bağlı olarak prevertebral-anterior epidural mesafeye uzanımı bulunan, yaklaşık 5x4,5cm çapında olan içerisinde disk mesafesinden hafif derecede epidural mesafeye uzanan, 2x1cm çapındaki yoğun içerikli sıvı koleksiyonu olan ve spinal kanal T10-11 düzeyinde şiddetli ölçüde daralmaya neden olan flegmon görünümü*

### Olgu 8

34 yaşında kadın hasta, JRA tanısıyla 2011-2014 yılları arasında bir TNF-alfa inhibitörü olan infliximab tedavisi almış, 2014 yılında ise tedavisi diğer bir TNF-alfa inhibitörü olan sertolizumab ile değiştirilmiştir. Biyolojik ajan tedavileri öncesi yapılan TDT 0 mm ölçülmüş olup koruyucu ilaç tedavisi önerilmemiştir. Kasım 2021'de hastanın boyunda şişlik şikayeti gelişmiş, yapılan servikal lenf nodu biyopsisinde patolojik inceleme kazeifikasyon nekrozu içeren granülomatöz iltihap ile uyumlu bulunmuştur. Tüberküloz lenfadenit tanısı ile hastaya 2 ay HRZE ile başlangıç ve 7 ay HR ile idame olmak üzere toplam 9 ay tedavi planlanmıştır. Tedavi sürecinde, metotreksat tedavisini tolere edememesi ve kortikosteroid kullanmasına rağmen şiddetli eklem ağrıları nedeniyle yeniden biyolojik ajan tedavisi

başlanması planlanmış ve bu nedenle TB tedavisi 12 aya tamamlanmıştır. Hastaya TB tedavisinin 9. ayında TNF-alfa inhibitörü etanercept tedavisi başlanmış ve halen tedavisi devam etmektedir.

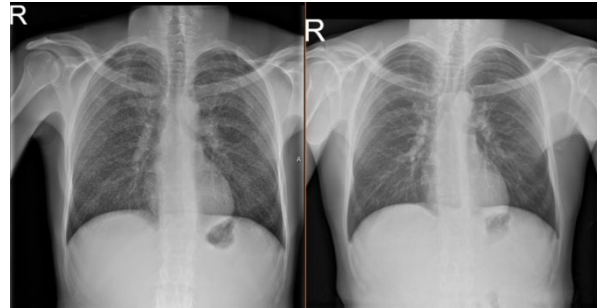


**Şekil 6.**

*Olgu 7'ye ait Toraks BT'de, sağ akciğer üst lobda yaklaşık 34x11 mm boyutunda kaviter lezyon ve her iki akciğerde dağınık yerleşimli çok sayıda miliyer nodüller*

### Olgu 9

32 yaşında erkek hasta, AS tanısıyla 2008-2018 yılları arasında TNF- alfa inhibitörü olan adalimumab tedavisi almış, 2018 yılında diğer bir TNF- alfa inhibitörü olan golimumab tedavisine geçilmiştir. Bu tedaviler öncesinde koruyucu ilaç tedavisi almamıştır. Nisan 2019'da hastada gece terlemesi, ateş ve kilo kaybı şikayetleri gelişmiş olup, PAAG'de miliyer patern (Şekil 7) izlenmiş ve balgam örneğinde yayma ve *M. tuberculosis* kültür pozitif sonuçlanmıştır. IDT'de direnç saptanmamıştır. Tüberküloz hastalığı tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç tedavisi başlanmış, tedavinin ikinci ayında alınan balgam örneğinde yayma pozitifliği devam etmesi üzerine başlangıç tedavisi 1 ay daha uzatılmıştır. Tedavinin üçüncü ayında balgam yaymaları negatif izlenmiş, 4 ay HR ile idame tedaviye geçilerek toplam tedavi 7 aya tamamlanarak kür ile sonlandırılmıştır. Mart 2023'te sabah tutukluğu ve eklem ağrıları şikayetleri ile hastaya IL-17 inhibitörü olan sekukinumab tedavisi başlanmış olup halen tedavisi devam etmektedir.



**Şekil 7.**

*Olgu 9'a ait tedavi öncesi akciğer grafisinde bilateral yaygın milier opasiteler. Tedavi sonrası akciğer grafisinde milier opasiteler tamamen regrese*

## Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz

### Olgu 10

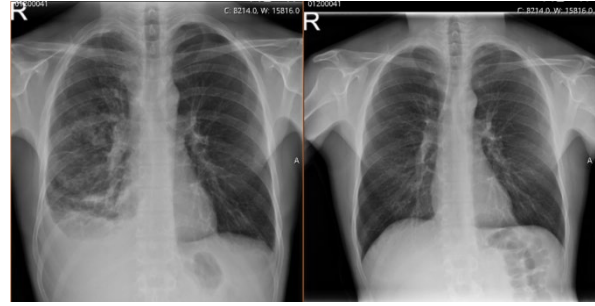
33 yaşında erkek hasta, Nöro-Behçet hastalığı tanısıyla 2017 yılında TNF-alfa inhibitörü olan infliksimab tedavisine başlanmıştır. Tedavi öncesi yapılan TDT 10 mm olarak ölçülmüş ve latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik 9 ay boyunca INH ile koruyucu ilaç tedavisi uygulanmıştır. Eylül 2021 ayında ateş şikayeti ile başvurmuş olup, babasının 2 aydır akciğer tüberkülozu tanısıyla tedavi aldığı öğrenilmiştir. Kontrol TDT 20 mm olarak ölçülmüş, balgam örneklerinde *M. tuberculosis* üremesi saptanmamıştır. Toraks BT'de, subkarinal mesafede 3.5x2.5 cm boyutunda, paratrakeal alanda ise 2x1.5 cm boyutunda mediastende lenf nodu ile uyumlu yumuşak doku dansiteleri ve sağ akciğer üst ve orta zon posteriora silik sınırlı buzlu cam dansiteleri izlenmiş, sağ akciğer orta lob lateralde, sol akciğer alt lob laterobazalde ise fokal infiltrasyonlar ve 1 cm'den küçük nodüller buzlu cam dansiteleri izlenmiştir. Mevcut bulgular ile hastaya bronkoskopi yapılmış, her iki bronş ağacında, solda daha belirgin inci tanesi şeklinde sert beyaz lezyonlar izlenmiş ancak hasta işlemi tolere edemediği için biyopsi alınamamış, alınan BAL örneğinde *M. tuberculosis* üremesi saptanmamıştır. Mediastinal lenf nodları nedeniyle endobronşiyal ultrasonografi yapılmış ve bronkoskopide de gözlenen inci tanesi şeklinde beyaz lezyonlardan transbronşiyal biyopsi alınmış, patolojik inceleme sonucunda nekrozlaşmayan granülomatoz iltihap saptanmış ve biyopsi örneğinden gönderilen *M. tuberculosis* NAAT pozitif, yayma ve kültür negatif bulunmuştur. Lenf nodlarına yönelik yapılan ince iğne aspirasyon biyopsileri benign olarak sonuçlanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda hastaya tüberküloz hastalığına yönelik 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere toplam tedavi 6 aya tamamlanarak sonlandırılmıştır. Ağustos 2022'de diğer immünsüpresif tedavilere rağmen sağ taraflı güç kaybı ve konuşma bozukluğu şikayetleri gelişmesi üzerine infliksimab tedavisine tekrar başlanmış, hasta halen mevcut tedavi ile takip edilmektedir.

### Olgu 11

66 yaşında kadın hasta, RA tanısı ile JAK inhibitörü olan barisitinib tedavisi almaktadır. Daha önce biyolojik ajan tedavisi ve latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik koruyucu ilaç tedavisi öyküsü bulunmaktadır. Barisitinib tedavisinin 4. ayında hastanın boyunda şişlik şikayeti gelişmiştir. Yapılan lenf nodu eksizyonel biyopsisinde, patolojik inceleme sonucu nekrozlaşan granülomatoz iltihap olarak saptanmıştır. Tüberküloz lenadenit tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere toplam tedavi 6 aya tamamlanarak sonlandırılmıştır. Hastanın RA tedavisi biyolojik ajanlar dışındaki immünsüpresif tedaviler ile sürmektedir.

### Olgu 12

30 yaşında erkek hasta, psoriatik artrit tanısı ile TNF-alfa inhibitörü olan adalimumab tedavisi almaktadır. Tedavi başlangıcında çekilen postero-anterior akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiş, TDT 5 mm olarak ölçülmüştür. Latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik koruyucu ilaç tedavisi öyküsü bulunmamaktadır. Tedavinin 12. ayında, PAAG'de sağ hemitoraksta plevral efüzyon (Şekil 8) saptanmıştır. Plevral sıvı örneklemede örneğinde *M. tuberculosis* yayma pozitif ve kültür negatif sonuçlanmıştır. Balgam örneklerinde üreme gözlenmemiştir. Tüberküloz plörezi tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere toplam tedavi 6 aya tamamlanarak sonlandırılmıştır. Hastanın eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı şikayetlerinde artış olması nedeniyle 2018 yılında tedavisine TNF-alfa inhibitörü olan etanercept eklenmiş olup tedavisi halen sürmektedir.



Şekil 8.

Olgu 12'ye ait tedavi öncesi akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda plevral efüzyon ve komşuluğunda heterojen radyoopasite. Tedavi sonrası radyolojik bulgular tamamen regrese

### Olgu 13

44 yaşında kadın hasta, AS tanısı ile 2014-2016 yılları arasında TNF-alfa inhibitörü olan etanercept ve 2016-2017 yılları arasında diğer bir TNF-alfa inhibitörü olan golimumab tedavisi almıştır. Biyolojik ajan tedavisi öncesinde yapılan TDT 10 mm saptanmış, latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik 9 ay boyunca INH ile koruyucu ilaç tedavisi almıştır. 2017 yılında ise TNF-alfa inhibitörü olan infliksimab tedavisine geçilmiştir. Tedaviden 60 ay sonra yapılan TDT 17 mm ölçülmesi nedeniyle hastanın tetkikleri istenmiş olup PAAG olağan, balgam örneklerinde yayma pozitif, *M. tuberculosis* kültür ve NAAT negatif sonuçlanmıştır. Tüberküloz hastalığı tanısı ile 2 ay HRZE ile başlangıç ve 4 ay HR ile idame olmak üzere TB tedavisi 6 aya tamamlanmıştır. Hastanın eklem ağrısı, hareket kısıtlılığı, sabah tutukluğu, kas güçsüzlüğü diğer tedaviler ile kontrol altına alınamamış olup tüberküloz tedavisi idame tedavisi sırasında infliksimab tedavisi yeniden başlanmış ve halen devam edilmektedir.

## Tartışma ve Sonuç

Tüberküloz, dünya çapında yaygın bir enfeksiyon hastalığı olup, özellikle immünoşüpresif tedaviler alan bireylerde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır<sup>4</sup>. TNF- $\alpha$  blokajı granülom yapısında bozulmaya ve mikobakterilerin yayılmasına yol açar. Bu nedenle, TNF antagonist tedavi sonrası tüberküloz (TB) riski belirgin olarak artmaktadır<sup>3</sup>. Merkezimizde 2010 ve 2023 tarihleri arasındaki on üç yıllık dönemde biyolojik ajan tedavisi alan 2524 hasta arasından 13 TB vakası gelişmesine (%0.51) ilişkin bulgularımız, biyolojik ajanlarla tedavi gören hastalarda TB riskinin arttığını vurgulamaktadır. Çalışmamızda TB hastalığı saptanan olgular arasında koruyucu tedavi alma oranının düşük olduğu izlendi (% 46.2, 9 ay tedavi süresini tamamlama %30.8). İmmünoşüpresif hastalarda ekstrapulmoner tüberküloz görülme olasılığı artmasına rağmen, ülkemizden bildirilen serilerden farklı olarak çalışmamızda saptadığımız TB olgularının çoğunluğunu (%69) pulmoner TB vakaları oluşturmakta idi.

Latent tüberküloz enfeksiyonundan aktif tüberküloz hastalığına progresyon için tanımlanan en yeni risk faktörü TNF antagonist tedavilerdir<sup>5</sup>. Anti-TNF tedavileri etki mekanizmalarına göre dörde ayrılır; şimerik fare/insan anti-TNF antikorları (infliximab ve biyobenzerleri), insan veya humanize anti-TNF antikorları (adalimumab, golimumab ve biyobenzerleri), humanize anti-TNF Fab' fragmanları (sertolizumab pegol) ve çözünebilir TNF reseptör füzyon proteinleri (etanercept)<sup>6</sup>.

Kullanılan tedavi seçeneğinin, TNF-alfa blokaj gücü arttıkça TB riski de artmaktadır<sup>7</sup>. Örnek olarak Britanya Romatoloji Derneği, 2005-2008 yılları arasında anti-TNF tedavi alan toplam 10.712 RA hastasında TB insidans hızını 118/100.000 (olarak bildirmiştir<sup>7</sup>). Bu çalışmada etanercept, infliximab ve adalimumab alan hastalarda insidans hızları sırasıyla 53/100.000; 123/100.000 ve 212/100.00 olarak bildirilmiştir<sup>7</sup>. Pek çok çalışmada güçlü TNF blokajı yapan, monoklonal antikor yapıda moleküllerin kullanımı, biyolojik tedavi alan hastalar arasında bile TB riskini arttıran bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir<sup>3,6-8</sup>.

TNF-alfa inhibitörü dışı biyolojik tedaviler ile de TB riski artabilmektedir. Ancak bu konuda bilgiler henüz sınırlı düzeydedir. İnterlökin-6 (IL-6) lenfosit uyarıcı bir faktör olarak enfeksiyonla mücadelede önemli bir rol oynar<sup>9</sup>. IL-6'nın inhibisyonu viral, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunma cevabında rol alan doğal ve adaptif bağışıklığın bozulmasına yol açabilir<sup>10</sup>. IL-6 blokajı yapan bir monoklonal antikor olan tocilizumab alan 3.800 RA hastasının 4'ünde TB gelişmiş, tocilizumaba atfedilen TB insidans hızı 0.22/ 100 hasta yılı olarak tanımlanmıştır<sup>11</sup>. Bu nedenle tocilizumab tedavisi alan hastalarda da tedavi

öncesi ve sonrasında TB yönünden tarama ve takip yapılması önerilmektedir<sup>11</sup>. B- lenfosit yüzey belirteci CD-20 şimerik monoklonal antikor olan Rituxumab için TB gelişim riskinin, TNF-alfa blokerlerinden daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. 980 hastanın en az bir doz rituximab tedavisi aldığı bir çalışmada TB vakası gözlenmemiştir<sup>12</sup>. Ancak olgu bazında vaka bildirimleri bulunmaktadır<sup>13-15</sup>. Çalışmamızda gözlenen vakaların bir tanesinde rituximab kullanımı mevcuttur. Bu yönüyle literatürde az sayıda bildirilen rituximab sonrası TB vakalarına bir ek de bu seride yer almaktadır. Janus kinaz inhibitörleri (JAK inhibitörleri; tofacitinib, baricitinib, vb), RA tedavisindeki sitokin sinyal yollarını bloke etmektedir. JAK inhibitörleri ile de TB riskinde artış gözlenmektedir. Tofacitinib ile tedavi edilen 5.671 hastanın yer aldığı bir çalışmada, tüberkülozun (insidans hızı 0.21 (%95 CI: 0.14 – 0.30) en sık gözlenen fırsatçı enfeksiyon olduğu bildirilmiştir<sup>16</sup>. Baricitinib tedavisi alan hastalarda (n=3.492) fırsatçı enfeksiyon gelişim riskini değerlendiren yeni bir çalışmada ise tüberküloz insidans hızı 0.1/100 hasta-yıl (%95 CI: 0.1 – 0.2) olarak belirlenmiştir<sup>17</sup>. Çalışmamızda gözlenen 13 TB olgusunun, 3'ü anti-TNF dışı biyolojik ajan kullanımına bağlı olduğu izlendi. Bunların 1'i tocilizumab, 1', baricitinib, 1'i rituximab kullanımı sonrası gelişen sırasıyla, ekstrapulmoner, ekstrapulmoner ve pulmoner TB olgularıydı. Rituximab ve tocilizumab kullanımı sonrası TB gelişimi 28. ve 20. aylarda gözlenirken, baricitinib sonrası, daha erken dönemde, 4. ayda TB gelişimi gözlemlendi.

Ülkemizde ise 2002 ile 2013 yılları arasında farklı zaman kesitlerinde, farklı illerden bildirilen serilerde TNF antagonist tedavi sonrası aktif TB insidans hızı, 2005 ve 2007 yılları arasında Gaziantep'de 833/100.000<sup>18</sup>, 2005-2008 yılları arasında Adana'da 1.600/100.000<sup>19</sup>, İstanbul Çapa Tıp Fakültesi'nde 2005-2015 yılları arasında takip edilen 1887 hasta için 423/100.000<sup>20</sup> ve İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 2003-2013 yılları arasında takip edilen 1.964 hastada 466/100.000<sup>21</sup> arasında değiştiği izlenmektedir. Kısacık ve arkadaşları Türkiye'de, 2002-2012 yılları arasında, toplam 15 merkezde TNF-alfa inhibitör tedavi alan 10.434 hasta için tüberküloz insidans hızını 690/100.000 olarak bildirmiştir<sup>8</sup>. Çalışmamızda, 2010 ve 2023 tarihleri arasındaki on üç yıllık dönemde biyolojik ajan tedavisi alan hastalarımızda tüberküloz insidans hızı, daha önceki on yılda bildirilen sonuçlarla benzer şekilde, 515/100.000 olarak saptanmıştır. Biyolojik tedavi başladıktan sonra aktif tüberküloz hastalığı gelişmesi için geçen sürenin, daha önceki çalışmalarla (yaklaşık 25 - 26 ay) benzer şekilde 28.0 ay olduğunu gözledik<sup>20,21</sup>.

Çalışmamızda saptadığımız TB hastalarımızda koruyucu tedavi alma oranı % 46.2 idi. Ancak, yeterli



## Biyolojik Tedaviler ve Tüberküloz

süre (9 ay) koruyucu tedavi alma oranının % 30.8 olduğu, %15.4 olgumuzun ise önerilen tedavi süresinden daha kısa süre izoniazid kullandığı izlendi. TNF-alfa inhibitör tedavi alan hastaların derlendiği araştırmalarda koruyucu tedavi alma oranı Çağatay ve arkadaşlarının araştırmasında, %86<sup>20</sup>; Börekçi ve arkadaşlarının araştırmasında %63.6 olarak bildirilmiştir<sup>21</sup>. Börekçi ve arkadaşları, koruyucu tedavi alan 1250 hastanın 8'inde, koruyucu tedavi almayan 714 hastanın 8'inde TB geliştiğini gözlenmiş ve iki grup arasında TB gelişimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0. 3)<sup>21</sup>. Kısacık ve arkadaşlarının, toplam 15 merkezden TNF-alfa inhibitör tedavi alan 10.434 hastayı incelediği araştırmasında, yetersiz süre ve düzensiz izoniazid kullanımı TB gelişimi için bağımsız bir risk faktörü (OR: 3.15, %95 CI: 1.43 – 6.90, p=0.004) olarak tanımlanmıştır<sup>8</sup>.

İmmünsüpresif olgularda gelişen tüberküloz vakalarında ekstrapulmoner tutulum sıklığının daha fazla olduğu gözlenmektedir. TB tanısı alan hastalarımızın %69'unda pulmoner, %31'inde ekstrapulmoner tutulum saptandı. Oysa ki, Çağatay ve arkadaşlarının araştırmasında, ekstrapulmoner TB oranı %54.5<sup>20</sup>; Kısacık ve arkadaşlarının toplam 15 merkezden hastaları incelediği araştırmasında ise %53 olduğu gözlenmiştir<sup>8</sup>.

Araştırmamızın kısıtlılıkları arasında, biyolojik ajan kullanım dağılım yüzdesi tüm çalışma evreninde kaydedilmemiştir. Bu nedenle farklı biyolojik ajanlarda gelişen tüberküloz insidans hızları hesaplanamamıştır. Aktif tüberküloz gelişen hastaların %38,5'inde biyolojik ajan ile tedavi öncesi PPD değeri dosya bilgilerinde yer almadığı için değerlendirilememiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda koruyucu tedavi endikasyonu olup olmadığı bu verilerle değerlendirilememiştir. Ancak araştırmamız, ülkemizde tek merkezde bildirilen örneklem büyüklükleri ile karşılaştırıldığında oldukça büyük bir seride tüberküloz insidans hızını tanımlama imkanı vermiştir. Ayrıca, literatürde rituximab tedavisi alırken bildirilen az sayıdaki tüberküloz olgusundan biri, araştırma popülasyonumuz içerisinde yer almaktadır.

Sonuç olarak, hastanemizde, 2010 ve 2023 tarihleri arasındaki dönemde biyolojik tedavisi alan hastalarda tüberküloz insidans hızının 515/100.000 olduğu izlenmiştir. TB hastalığı saptanan olgular arasında koruyucu tedavi alma oranının düşüktür. İmmünsüpresif hastalarda ekstrapulmoner tüberküloz görülme olasılığı artmasına rağmen, araştırmamızda saptadığımız TB olguları arasında pulmoner tüberküloz olgularının dominansı dikkatimi çekmiştir. TNF-alfa blokeri haricinde barisitininib, tocilizumab ve rituximab kullanımı ile de tüberküloz gelişim riski artmaktadır. Biyolojik ajan tedavileri ile ilişkili tüberküloz vakalarımızın biri IL-6 resptör antikoruna tocilizumab kullanımı, biri janus kinaz inhibitörü

barisitininib, biri de CD-20 monoklonal antikoruna rituximab kullanımı ile ilişkilidir. Özellikle, rituximab kullanımı ile tüberküloz gelişim riski az görülmekle birlikte, olgularımız arasında bir hastada bu risk faktörü dikkatimizi çekmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberinde anti-TNF tedavi alan hastalarda TB yönetim algoritması açıkça tanımlanmıştır. Rehberin bu bölümü anti-TNF dışı biyolojik tedaviler ile ilişkili TB yönetimini de kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 07.11.2023  
Karar No: 2023-23/7

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: AGD, BNC, MTY, NAAÖ, AU, ED, FC, TB, ED, MK, YP.; Veri toplama ve işleme: AGD, BNC, MTY, NAAÖ, ÖAG; Analiz ve verilerin yorumlanması: AGD, BNC, MTY, NAAÖ, YP; Makalenin yazılması: AGD, BNC, MTY.

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının makale içeriği ile ilgili bir çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Sinem S, Kemal N. Romatolojide biyolojik ajanların kullanımı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;2(2):34-45.
2. Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(11):691-702.
3. 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.
4. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1168-1176.
5. Dheda K, Barry CE, 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10024):1211-1226.
6. Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Risk of infection associated with anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(12):939-956.
7. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):522-528.
8. Kısacık B, Pamuk ON, Onat AM, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *J Rheumatol*. 2016;43(3):524-529.
9. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-457.
10. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987-997.
11. Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in

- Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):491-498.
12. Winthrop KL, Saag K, Cascino MD, et al. Long-Term Safety of Rituximab in Rheumatoid Arthritis: Analysis From the SUNSTONE Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;71(8):993-1003.
  13. Sohal R, Sohal S, Wazir A, Lee M. Rituximab-Associated Reactivation of Tuberculosis. *Am J Ther*. 2020;29(1):e113-e115.
  14. Ulusoy H, Acar Cakan Ö, Tuna T. Tuberculosis Arthritis in the Wrist While Using Rituximab for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:203-206.
  15. Gazaix-Fontaine E, Ottaviani S, Dieudé P. Pleural tuberculosis under rituximab therapy for anti-synthetase syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(4):338-339.
  16. Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1133-1138.
  17. Winthrop KL, Harigai M, Genovese MC, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1290-1297.
  18. Elbek O, Uyar M, Aydin N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):421-426.
  19. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27(9):1083-1086.
  20. Cagatay T, Bingol Z, Kıyan E, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1668-1675.
  21. Borekci S, Atahan E, Demir Yilmaz D, et al. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment. *Respiration*. 2015;90(3):191-198.