



Anti-Tümör Nekroz Faktör Alfa Tedavisi ve Tüberkülin Cilt Testi

Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Treatment and Tuberculin Skin Test

Emine Duygu Ersözlü Bozkırlı¹, Müge Aydın Tufan², Lale Özışık³, Nazan Şen⁴, Ahmet Eftal Yücel²

¹Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; İç Hastalıkları Kliniği/ Romatoloji Bölümü, ADANA

²Başkent Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı, ⁴Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, ⁵Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı, ADANA

³Hacettepe Üniversitesi; İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA

Cukurova Medical Journal 2015;40(3):430-438.

ABSTRACT

Purpose: The use of anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) drugs has been a milestone in the treatment of rheumatic diseases. Despite their strong efficacy, there are some factors restricting the use of anti-TNF agents. We must be careful especially for the granulomatous diseases which can be seen endemic in our country such as tuberculosis and leishmaniasis. In our country according to the RAED 2005 Consensus Meeting Reports, patients candidate for anti-TNF treatment are evaluated for both active and inactive tuberculosis before treatment and prophylaxis with isoniazid (INH) has been performed where indicated.

Material and Methods: Tuberculin skin tests (TST) of 43 patients followed up in the Rheumatology Clinic and receiving anti-TNF therapy were repeated under treatment. Patients' pretreatment first TST results, drugs they used, INH prophylaxis state, smoking status and the duration of anti-TNF treatment were evaluated.

Results: 14 patients (32.6%) were women, while 29 (67.4%) were men. The mean of first TST values were 11.72±90.3 mm (0-30) and the mean of second TST values were 12.06±12.4 mm (0-45). 48.8% of the patients were smoking and 74.4% of the patients had received INH prophylaxis for 9 months. The mean total duration of anti-TNF drug use was found as 22.67±19.11 (5-68) months. No statistically significant difference ($p=0.888$) was observed between the first pretreatment and second under treatment TST results of the patients.

Discussion: Tuberculosis remains to be a serious public health problem for both our country and the whole world. For this reason in our country, a detailed assessment is performed for all patients before anti-TNF treatment. In our study patients who are planned to start anti-TNF therapy were assessed with their first TST values and INH prophylaxis were given to 32 patients (74.4%) before treatment. No statistically significant difference was observed between pre and post-treatment TST values when control TST were performed with the earliest after five months of treatment. These findings may suggest that there is no evident increase in the risk of tuberculosis for patients receiving anti-TNF treatment with appropriate INH prophylaxis.

Key words: TNF, tuberculin skin test, tuberculosis, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy

ÖZET

Giriş: Anti tümör nekroz faktör- α (anti-TNF) ilaçların kullanıma girmesi romatolojik hastalıkların tedavisi için bir dönüm noktası olmuştur. Güçlü etkilerine rağmen anti-TNF ajanların kullanımını kısıtlayan bazı faktörler vardır. Tüberküloz ve leishmanyaz gibi ülkemizde endemik olarak da gözlenebilen granümatöz hastalıklar açısından özellikle dikkatli olunmalıdır. Ülkemizde RAED 2005 yılı Uzlaşma Toplantısı Raporu dikkate alınarak hastaların tedavi öncesi hem aktif hem de inaktif tüberküloz açısından değerlendirmeleri yapılmakta ve gereken hastalara izoniazid (INH) ile profilaksi yapılmaktadır.

Materyal ve Metod: Romatoloji kliniğinde takip edilen ve anti-TNF tedavi almakta olan 43 hastanın tedavi altında tüberkülin cilt testi(TCT) testi tekrarlandı. Tedavi öncesi ilk TCT değeri, kullandıkları ilaçlar, INH profilaksi durumu, sigara kullanımı, anti-TNF ilaç kullanım süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 14(%32.6)'ü kadın, 29(%67.4)'ü erkekti. İlk TCT ortalaması 11.72±90,3 mm (0-30) ve 2. TCT ortalaması 12.06±12.4 mm (0-45) idi. %48.8 hasta sigara kullanıyordu ve %74.4 hasta 9 ay INH profilaksisi kullanmıştı. Hastaların toplam ilaç kullanım süreleri ortalama 22.67±19.11 ay (5-68) olarak saptandı. Hastaların anti-TNF tedavi öncesindeki ilk TCT düzeyleri ile tedavi altında bakılan 2. TCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.888$) saptanmadı.

Tartışma: Tüberküloz gerek dünyada gerekse ülkemizde hâlâ ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle ülkemizde tedavi öncesi hastalar ayrıntılı olarak incelenmektedir. Çalışmamızda anti-TNF tedavi başlanması planlanan hastalar ilk TCT değerlerine göre değerlendirilmiş ve tedavi öncesi 32(%74.4) hastaya izoniazid profilaksisi başlanmıştır. Tedavi altındaki hastalara en erken 5 ay sonra olmak üzere kontrol TCT yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgularla anti-TNF tedavi alan hastalarda uygun izoniazid profilaksisi ile tüberküloz riskinde belirgin artış olmadığı öngörülebilir.

Anahtar kelimeler: TNF, tüberkülin cilt testi, tüberküloz, ankilozan spondilit, romatoid artrit, spondiloartropati

GİRİŞ

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan proenflamatuvar bir sitokindir. İlk biyolojik ajanlardan olan anti-TNF- α ilaçlar ise romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), Chron hastalığı ve ülseratif kolit gibi immün aracılıklı enflamatuvar hastalıkların tedavisinde giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır. Güncel kılavuzların çoğu aktif romatolojik hastalığı olan ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ve steroid içeren konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen hastalarda anti-TNF- α ilaçların kullanılmasını önermektedir^{1,2}. Bu ilaçlar ülkemizde de giderek artan oranlarda kullanılmaktadır ve yaklaşık olarak 15.000-20.000 hastanın TNF- α antagonisti kullandığı tahmin edilmektedir³. Anti-TNF ilaçlar sadece klinik belirti ve bulguları iyileştirmekle kalmayıp, hastanın fiziksel fonksiyonunu ve yaşam kalitesini düzeltmekte, artmış olan akut faz yanıtını normale döndürmekte ve magnetik rezonans incelemelerinde görülen enflamasyon sinyallerini baskılamaktadır. Güçlü etkilerine rağmen anti-TNF-

α ilaçların kullanımını kısıtlayan bazı faktörler vardır. Uzun dönem sürveyanslarda özellikle intraselüler organizmalara bağlı enfeksiyonlar gibi ciddi advers olaylar gözlenmiştir^{4,5}.

TNF- α Mycobacterium tuberculosis'e karşı bağışıklık sisteminin yanıtında önemli rol oynayan temel sitokindir. Makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırarak, immatür dendritik hücreleri matür hale getirerek, kemokin ve sitokinlerin salınımını artırarak enflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olarak granülom oluşumuna katkıda bulunur. Basiller granülom içerisinde hapsedilir, çoğalmaları ve yayılmaları engellenir. Granülom yapısının devamlılığının korunmasında da TNF- α salınımının devamına ihtiyaç vardır⁶.

TNF mikobakterilere karşı savunma mekanizmasında esansiyel bir komponent olduğu için anti-TNF- α ilaçlar kullanan hastalarda çoğunlukla latent tüberküloz (TB) enfeksiyonunun aktivasyonuna bağlı olarak TB insidansı artmıştır⁷. Bundan dolayı anti-TNF- α ilaç kullanılması planlanan hastalarda latent TB taraması önemlidir.

Ülkemizde srveyans verileri her dört kişiden birinin Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olduğunu göstermektedir. Dünya sağlık rgt 2013 yılı verilerine göre lkemizde TB insidansı 20/100.000, prevelansı ise 23/100.000 olarak saptanmıtır⁸. Ayrıca resmi veriler tüm vakaları yansıtılmamaktadır⁹. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) lkemizde 1953 yılından bu yana rutin olarak uygulanmaktadır ancak aılanma oranı bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Bu oran yapılan çalışmalarda % 25.3 ila %99.5 arasında değimektedir^{10,11}.

Latent TB enfeksiyon taramasında tüberkülin cilt testi (TCT) kullanılmaktadır. TCT'nin uygulanmasında kullanılan standart test metodu Mantoux yöntemidir. Klasik Mantoux testi prototipi PPD (purified protein derivative)' dir¹². Mantoux testi; PPD'nin intradermal olarak injeksiyonuna karşı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Bu test tipik olarak insanlarda tüberküloza karşı immüniteyi göstermektedir. BCG aısı yapılmış ve Mycobacterium tuberculosis ile karılamı bireylerde pozitiflik saptanmaktadır. İkincil olarak aı antijenlerine karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı hüresel immüniteyi değerlendirmek amacıyla kullanılır. TCT; aynı zamanda hafıza CD4⁺ T hücre ilişkili immün cevabı da gstermektedir¹³⁻¹⁵.

Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) 2005 yılı Uzlaı Toplantısı Raporu dikkate alınarak hastaların tedavi öncesi hem aktif hem de inaktif tüberküloz açısından değerlendirmeleri yapılmakta ve gereken hastalara izoniazid (INH) ile profilaksi yapılmaktadır. TCT reaksiyonu ≥ 5 mm pozitif olarak kabul edilmektedir. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'nin güvenli anti-TNF kullanımı kılavuzu Tablo 1'de verilmitir¹⁶.

Biz bu çalışmamızda romatoloji kliniğinde anti-TNF- α ilaç kullanan hastaları takip ederek tekrarlayan TCT'lerinde bir değerliklik olup olmadığını (TB aktivasyonu olup olmadığını) araştırmayı planladık.

MATERYAL ve METOD

Romatoloji kliniğinde 2011-2012 yılları arasında takip edilen ve anti-TNF- α tedavisi almakta olan 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Anti-TNF- α tedavi balanmadan önce tüm hastalarımızın RAED 2005 yılı Uzlaı Toplantısı Raporu dikkate alınarak TB açısından anamnezleri alındı, akciğer grafileri çekildi ve tedavi ncesi TCT uygulandı. Bunlar değerlendirilerek 32(%74.4) hastada endikasyon görülüp tedaviden en az 1 ay önce izoniazid profilaksisi 5mg/kg/gün olarak balandı ve 9 ay boyunca kullanıldı. Tüm hastalar rutin olarak tedavi altında iken 3 ayda bir akciğer grafileri çekilerek göğüs hastalıkları uzmanı tarafından aktif tüberküloz varlığı açısından değerlendirildi. Takip altında olan bu hastalardan anti-TNF tedavisini 4 ay ve üzerinde kullanmış olan 43 hastaya ikinci TCT testi bakıldı. Hastaların tanılarını, tedavi öncesi bakılan ilk TCT değerleri, kullandıkları ilaçlar, INH profilaksi durumları, sigara kullanımları, akciğer hastalığı ykleri, TB ile temas öyküleri, anti-TNF- α ilaç kullanım süreleri kayıt altına alındı ve değerlendirildi. BCG aı durumunu değerlendirmede BCG skar varlığı kriter olarak alındı. TCT testinde; n kolun dış yüzüne 0.1cc'de 5 T PPD RT 23+TWEEN 80 içeren tüberkülin solüsyonu Mantoux yöntemi ile intradermal olarak verildi ve 72 saat sonra oluşan endürasyon çapları okundu.

Çalışma için merkez etik kurulundan onay alındı. Tüm hastalara çalışmanın amacı anlatıldı, çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalara onam formu imzalatıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 18.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik değerkenler için ki-kare testi ve Fisher kesin testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değerkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca, kategorik değerkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise

Mann-Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un ki-kare testi ile incelenirken, sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın korelasyon testiyle incelendi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

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 hastada, anamnez, akciğer grafisi ve TCT 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 TCT negatif (1-4 mm) ise, bu durumda öncelikle tekrar TCT yapılması önerilir. Tekrarlanan TCT 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: <ol style="list-style-type: none"> Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TCT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TCT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif TB hastalığı dışlanmış hastalar Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif TB'lu bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar
Bu mutlak endikasyonlar dışında, hem ilk TCT, hem de tekrar TCT sıfır mm olan hastalarda, izleyen hekimin tercihi göre, risk/yarar oranını gözetererek hastaya koruyucu tedavi verilebilir.

Romatizma araştırma ve eğitim derneği uzlaşlı toplantı raporu. 2005, İzmir

BULGULAR

Çalışmaya anti-TNF- α tedavi almakta olan 43 hasta dahil edildi. Hastaların 14(%32.6)'ü kadın, 29(%67.4)'ü erkek olup ortalama yaşları 37.04 ± 12.15 olarak saptandı. 35 hasta AS, 5'i RA, 2'si enteropatik artrit ve 1 hasta psöriyatik artrit nedeni ile tedavi almaktaydı. İlk TCT ortalaması 11.72 ± 90.3 mm (0-30) ve 2. TCT ortalaması 12.06 ± 12.4 mm (0-45) idi. Hastaların 21(%48.8)'i sigara kullanıyordu. 3(%7)'ünde akciğer hastalığı ve 2 (%4,7)'sinde TB ile temas öyküsü vardı. Hiçbirisinin akciğer grafisinde geçirilmiş TB ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoktu.

TCT 5mm ve üzerinde olan 32 (%74.4) hasta 9 ay INH profilaksisi kullanmıştı. Takiplerinin başında 13(%30.2) hasta etanersept ve 30(%69) hasta infliksimab alırken 7 hasta yanıtızlık nedeniyle infliksimabdan etanerseptte, 4 hastada etanerseptten infliksimaba ve 2 hastada etanerseptten önce infliksimaba sonrada adalimumaba ilaç değişimi yapılmıştı. Hastaların toplam ilaç kullanım süreleri ortalama 22.67 ± 19.11 ay (5-68) olarak saptandı. Hastaların anti-TNF- α tedavi altında ilk TCT düzeyleri ile tedavi altında bakılan 2. TCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0.888$) saptanmadı. Hastaların özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların karakteristik özellikleri

Yaş	
Ortalama	37,04±12,15
Cinsiyet n (%)	
Kadın	14 (32,6)
Erkek	29 (67,4)
Tanı n (%)	
Romatoid Artrit	5 (11,6)
Ankilozan Spondilit	35 (81,4)
Enteropatik Artrit	2 (4,7)
Psöriatik Artrit	1 (2,3)
1. TCT1	
Ortalama	11,72±90,3 mm (0-30)
2. TCT 2	
Ortalama	12,06±12,4 mm (0-45)
BCG	
Skar var	41 (95,3)
Skar yok	2 (4,7)
İzoniazid Profilaksisi n (%)	
Alan	32 (74,4)
Almayan	11 (25,5)
Sigara n (%)	
Kullanan	21 (48,8)
Kullanmayan	22 (52,2)
Akciğer hastalığı n (%)	
Olan	3 (7)
Olmayan	40 (93)
TB Temas Öyküsü n (%)	
Olan	2 (4,7)
Olmayan	41 (95,3)
Son İlaç n (%)	
Etanersept	15 (34,8)
İnfliksımab	26 (60,4)
Adalimumab	2 (4,7)
Kullanım Süresi Ay	
	22,67±19,11 ay (5-68)

TARTIŞMA

Romatoid artrit gibi enflamatuvar hastalıklarda enfeksiyonlar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir ve daha çok mortaliteye neden olmaktadır¹⁷. Hastalık aktivitesi arttıkça, enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir¹⁸. Anti-TNF- α tedavisi; hastalık aktivitesi yüksek hastalarda daha sık kullanılmaktadır, bu yüzden enfeksiyon riski daha da artmaktadır.

Anti-TNF- α ilaç kullanan hastalarda TB enfeksiyonu riskinin artmış olduğu birçok kez kanıtlanmıştır¹⁹. Bu riskin ilk 4-6 ayda en fazla olduğu bilinmektedir²⁰.

Tüberküloz gerek dünyada gerekse ülkemizde hâlâ ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle ülkemizde tedavi öncesi hastalar ayrıntılı olarak incelenmektedir. Anti-TNF- α tedavisi planlanan hastalarda tarama yapılması ve endikasyonu olanlara profilaksi verilmesi ile latent TB'nin reaktivasyonunun önlenmesi amaçlanmaktadır²¹.

Latent TB enfeksiyon taramasında tüberkülin cilt testi (TCT) kullanılmaktadır. TCT ile pürifiye protein derivesi kullanılarak (PPD) hipersensivite cevabı değerlendirilmektedir²². Normal immün yanıtı hastalarda TCT sensitivitesi %100 oranındadır, ancak en büyük sınırlaması atipik mikobakterilerle enfekte olanlar ve BCG aşısı olanlarda yanlış pozitiflik göstermesidir. Ayrıca immünsüpresif olgularda yalancı negatiflik gösterebilmektedir²³.

Son yıllarda Anti-TNF- α tedavi alan hastalarda latent TB enfeksiyonu tanısı için Interferon Gamma Release Assay (IGRA) testleri geliştirilmiştir. Bu testler TB antijenine karşı oluşan interferon gamma yanıtını ölçmektedir. Quantiferon TB-Gold testi, Mycobacterium tuberculosis'e spesifik antijenlere (ESAT-6, CFT-10 gibi) cevap olarak periferik kanda oluşan IFN- γ düzeyini ölçen bir testtir. BCG ve diğer mikobakterilerden etkilenmediği için yalancı pozitiflik oranı düşüktür²⁴. Yapılan bazı çalışmalarda HIV pozitif immünsüpresif olgularda sensitivite TCT'ye göre daha yüksek bulunmuş, bazılarında ise bir fark

saptanmamıştır^{25,26}. Yine HIV pozitif hastalarda IGRA ve TCT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda pozitiflik oranında bir fark saptanmamıştır²⁷⁻³⁰. Diğer immünsüpresif durumlar ile ilgili yayınlanan çalışmalarda IGRA ve TCT karşılaştırmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir²⁴. Güncel kılavuzlara göre immünsüpresif olgularda aktif TB'ü gösteremediği için tek başına IGRA kullanımı önerilmemektedir³¹. Maliyetinin yüksek olması sebebiyle ülkemiz şartlarında günümüzde yaygın kullanılmamaktadır.

Güncel klavuzlara göre TCT, quantiferona göre takipte hala daha değerlidir. Quantiferonun seri ölçümleri komplikedir çünkü optimal eşik değer ve konversiyondaki değerlendirme konusunda belirsizlikler mevcuttur^{32,33}. Bu nedenle çalışmamızdaki hastalarda yöntem olarak TCT kullanımı seçilmiştir.

Çalışmamızda % 97 hastada BCG skarı saptandı. İlk TCT ortalaması 11.72±90.3 mm (0-30) ve 2. TCT ortalaması 12.06±12.4 mm (0-45) idi. Aşı sonrası tüberkülin reaksiyonun yıllar içerisinde kaybolabileceği ve aşıdan sonra geçen sürenin de endurasyon çapını etkilediği bilinmektedir³⁴.

Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda 4, 10, 25 yıl gibi süreler sonunda tüberkülin müspetliği üzerine BCG'nin etkisinin kalmadığı gösterilmiştir^{35,36}. Göksel ve arkadaşları İzmir'de yaş ortalaması 19.9 olan üniversite öğrencilerinde, BCG'li grupta tüberkülin müspetliğini (10 mm üzerinde) %60.2 olarak, Saraç ve arkadaşlarının huzur evinde yaptıkları çalışmada, 60 yaş üzerinde, TCT müspetliğini %17, kontrol grubundaki 50 yaş altındakilerde ise %47 olarak saptamışlardır^{37,38}. Bizim çalışmamızda ortalama yaşın 37.04±12.15 olduğu göz önüne alındığında BCG aşısının TCT değerlerinin üzerine etkili olabileceği öngörülebilir. TCT değerleri 5 mm ve üzerinde saptanan hasta sayısının 32(%74.4) olarak saptanması, hastaların çoğunun BCG aşısı ile aşılanmış olması ile ilişkilendirilebilir.

Hücre içi patojenler (mikobakteriler) makrofajlar tarafından öldürülemediklerinde hücre

içinde yaşamaya devam ederler. Doğal immün sistem intrasellüler bakteri sayısını kontrol edebilirken bakteriyi elimine etmek için hücrel immün sisteme ihtiyaç duyar. İntrasellüler patojenlere karşı spesifik immün yanıtta efektör hücreler Th1 hücreler tarafından güçlendirilen fagositer hücrelerdir^{39,40}.

TNF-α inhibitörü kullanılan hastalarda hücrel immünitinin indirekt göstergesi de olan TCT tekrarlandığında; anti-TNF tedavi altında ilk TCT düzeyleri ile tedavi altında bakılan 2. TCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.888) saptanmadı. Bu durum TNF-α inhibitörleri kullanımının, hücrel bağışıklığı etkilemediğinin indirekt göstergesi olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 43 hasta ortalama 22.67±19.11 ay (5-68) takip edilmiş ve hiçbir hastada aktif TB enfeksiyonu gözlenmemiştir.

Çalışmaya alınan 43 hastada ilaç değişimi yapılan hastalar da dahil edildiğinde; 36 hastanın takiplerinde infliksimab kullanmış olduğu saptandı. Anti-TNF ajanların TB reaktivasyonuna yol açmalarında ajanlar arasında farklı risk oranlarının olması immün mekanizmalar ile açıklanmaktadır. İnfliksimab ve adalimumab humanize monoklonal anti-TNF antikorlarıdır. Etanersept ise rekombinant TNF alfa reseptör füzyon proteinidir. Etanersept sadece trimerik soluble TNF'yi bağlar, infliksimab ve adalimumab hem monomerik, hem trimerik soluble TNF'yi bağlar. İnfliksimab transmembran TNF'ye de bağlanır. Ayrıca monoklonal antikorlar TNF alfanın hem TNFR1 hem de TNFR2 reseptörüne bağlanmasını önlerken, etanersept ise sadece TNFR2'ye bağlanmayı önleyebilir⁴¹⁻⁴³. Bu mekanizmaların sonucunda TNF-α monoklonal antikorlarının latent TB enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir⁴⁴. Çalışmamızda hastaların % 83.7'sinin takiplerinin bir döneminde infliksimab kullandıkları göz önüne alındığında ve ilk ve ikinci TCT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması ve hastaların hiçbirinde TB gelişmediği düşünülürse uygun hastalara TB kemoprofilaksisi

yapılmasının; monoklonal antikorlar için de belirgin risk artışını engellediği öngörülebilir.

Öcal ve arkadaşlarının ile Hanta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde izoniazid profilaksisi altında aktif TB hastalığı gözlenmemiştir^{3,45}. Ancak literatüre baktığımız zaman izoniazid profilaksisi altında bile bazen TB reaktivasyonu geliştiği görülmektedir. Cağatay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre INH kemoproflaksisi alan 583 hastadan 5'inde; Elbek ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 185 hastadan 2'sinde; Doğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 127 hastadan 1 inde takipte aktif TB saptanmıştır⁴⁶⁻⁴⁸.

Jo ve arkadaşları tarafından 2004-2012 yılları arasında Geçmişte Tbc öyküsü olan 101 Crohn, Ülseratif kolit, RA ve AS hastasına Anti-TNF tedavi (adalimumab, infliksimab, etanersept) tedavi başlanmış ve TCT değeri 10 mm üzerine olan veya T-spot veya IGRA testinde pozitif olan hastalara 9 ay kemoprofilaksi uygulanmış (ortalama takip süresi 22.5 ay) ve sadece 1 hastada (kemoprofilaksi almamış olan) tedavinin 6 yılında aktif pulmoner tüberküloz tanısı konulmuştur⁴⁹. Bu çalışma bulguları göz önüne alınırsa öyküsünde TB olan hastalarda bile TB riskinin kabul edilebilir oranlarla sınırlı kaldığı öngörülebilir. Ayrıca RAED'in klavuzuna göre Türkiye'de kemoprofilaksi kurallarının daha sıkı olmasının da riski daha da azalttığı düşünülebilir.

Sonuç olarak anti-TNF ajanlar ile tedavi altında olan hastalarda uygun hastaların kemoprofilaksiye başlanması ve hastaların kemoprofilaksiye uyumlarının takip edilmesiyle TB gelişme riskinin azaltılabileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Scott, D.L. and G.H. Kingsley, Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-12.
2. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loët X et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007;74:638-46.
3. Öcal S, Demir N, Ataman Ş, Demir AU, Kayacan O. TNF-a Antagonist Tedavi Planlanan Hastalarda Latent Tüberküloz İnfeksiyon Tanı ve Tedavi Yaklaşımı. *Solunum Hastalıkları*. 2013;24:47-52.
4. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:393-8.
5. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1538-43.
6. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumour necrosis factor agents and risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148-55.
7. Maeda T, Banno SMS, Naniwa T, Hayami Y, Watanabe M, Sato S, Ueda R. Comparison of Quantiferon-TB Gold and the tuberculin skin test for detecting previous tuberculosis infection evaluated by chest CT findings in Japanese rheumatoid arthritis patients. *J Infect Chemother*. 2011;17:842-8.
8. Estimates of TB and MDR-TB burden are produced by WHO in consultation with countries. 2014; WHO.
9. Ozsahin SL, akkurt I, Ozdemir L, Doğan OT, Atalan A, Kocoglu F. Are official reports sufficient? Official registration rates of patients with tuberculosis in Sivas, Middle Anatolia. *Public Health*. 2006;120:434-40.
10. Şakar A, Göktalay T, Dağyıldızı L, Yıldırım CA, Yorgancıoğlu A. Screening of tuberculosis in school children in Manisa city. *Toraks*. 2002;4:38-42.
11. Tanrıku Ç, Abakay A, Abakay Ö, Alp A. Tuberculosis screening results made at primary schools in Cizre. *Tüberk Toraks*. 2006;54:336-40.
12. Arriola-delos Reyes CM, Sanches L, Ong-Lim AL, Gonzales LM. A paired comparison of tuberculin skin test results in children with clinical manifestations of tuberculosis using 2 tu and 5 tu tuberculins. *PIDSP Journal*. 2011;12:56-66.

13. Kenney RT, Rangaeng S, Scollard DM. Skin blister immunocytology. A new method to quantify cellular kinetics in vivo. *J Immunol Methods*. 1987;97:101-10.
14. Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, Bergstresser PR, Terstappen LW. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol* 1993;150:1122-36.
15. Picker LJ, Martin RJ, Trumble A, Newman LS, Collins PA, Bergstresser PR, et al. Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory/effector T cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites. *Eur J Immunol*. 1994;24:1269-77.
16. Keser GDH, Akkoç N, İnanç M, Özkara Ş, Öngen G, Gül A, Uçan ES, Ertenli İ, Yazıcı H, Doğanavşargil E, Romatizma araştırma ve eğitim derneği uzlaşma toplantı raporu. 2005, Romatizma araştırma ve eğitim derneği uzlaşma toplantı raporu. İzmir.
17. Doran Mf, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287-93.
18. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, Furst DE. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:785-91.
19. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor Antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36:1185-206.
20. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2368-76.
21. Jung YJ, Lyu J, Yoo B, Lee CK, Kim YG, Yang SK, Byeon JS et al. Combined use of a TST and the T-SPOT(R).TB assay for latent tuberculosis infection diagnosis before anti-TNF alpha treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:1300-6.
22. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. 1993;17:968-75.
23. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(RR-6):1-51.
24. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-5):1-25
25. Tsiouris SJ, Coetzee D, Toro PL, Austin J, Stein Z, El-Sadr W. Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2844-50.
26. Raby E, Moyo M, Devendra A, Banda J, De Haas P, Ayles H, Godfrey-Faussett P. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS One*. 2008;3:e2489.
27. Balcells ME, Pérez CM, Chanqueo L, Lasso M, Villanueva M, Espinoza M, Villarroel L, García P. A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int J Infect Dis*. 2008;12:645-52.
28. Jones S, de Gijssel D, Wallach FR, Gurtman AC, Shi Q, Sacks H. Utility of QuantiFERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1190-5.
29. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, Havlir DV. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:737-42.
30. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, Aina A, Tapia J, Weinfurter P, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis*. 2009;9:15.
31. European Center for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in

- support of TB diagnosis. Stockholm, 2011. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf
32. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:77-87.
 33. Joshi M, Monson TP, Woods GL. Use of interferon-gamma release assays in a health care worker screening program: experience from a tertiary care centre in the United States. *Can Respir J.* 2012;19:84-8.
 34. Starke JR. The tuberculin skin test. *Pediatric Annals* 1993;22:6.
 35. Menzies R, Vissandgee B. Effect of Bacille Calmette-Guerin Vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:621-5.
 36. Sepulveda RL, Araya D, Ferrer X, Sorensen RU. Repeated tuberculin testing in patients with active pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1993;103:359-63.
 37. Göksel T, Çok G, Çolakoğulları M, Bayındır Ü. Üniversite Öğrencilerinde Tüberkulin Müsbetliği. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi. *Kongre Kitabı.* 1996;359-62.
 38. Saraç S, Yurter G, Sancı N, Demiröz ÖF. Huzurevinde kalan yaşlılarda PPD sonuçlarının değerlendirilmesi. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı. 1996;15-25.
 39. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature.* 1996;383:787-93.
 40. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunology Today.* 1996;17:138-46.
 41. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:601-11.
 42. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:418-26.
 43. Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. *J Rheumatol suppl.* 2005;74:40-7.
 44. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis.* 2006;194:486-92.
 45. 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.
 46. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, Artim B, Kilicaslan Z. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1459-63.
 47. Elbek O, Uyar M, Aydin N, Börekçi S, Bayram N, Bayram H, Dikensoy Oncreased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol.* 2009;28:421-6.
 48. Doğan Ç, Kıral N, Cömert SŞ, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi B. Anti TNF-alfa kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı. *Türk Toraks Derg.* 2012;13:93-8.
 49. Jo KW, Hong Y, Jung YJ, Yoo B, Lee CK, Kim YG, Yang SK, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis. *Respir Med.* 2013;107:1797-802.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Emine Duygu Ersözlü Bozkırlı
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Romatoloji Polikliniği
YÜREĞİR, ADANA
E-mail: duyguersozlu@hotmail.com

Geliş tarihi/Received on : 02.02.2015

Kabul tarihi/Accepted on: 25.02.2015