

ANTI-TNF-ALFA TEDAVİSİ VERİLEN OLGULARDA LATENT TÜBERKÜLOZ İNFEKSİYONU AÇISINDAN İZLEM SONUÇLARIMIZ

Pınar Mutlu,¹ Can Sevinç,² Oğuz Kılınc,² Eyüp Sabri Uçan²

¹ Artvin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Artvin

² Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir

ÖZET

Amaç: Anti-tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) tedavisi verilen olgularda latent tüberküloz infeksiyonu sıklığı ve bu olgulara yaklaşımımızın sonuçlarını ortaya koymak için bu çalışma yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Ağustos 2005-Mart 2010 tarihleri arasında, hastanemiz ilgili birimleri tarafından anti-TNF- α tedavisi uygulanan ve kliniğimiz tarafından düzenli olarak izlenip, kayıtları tutulan 196 olgunun izlem sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların 100'ü erkek, 96'sı kadın olup, yaş ortalaması 38,87 \pm 16,18'dir. Tüberkülin cilt testi (TCT) ortalama 10,75 \pm 6,82 mm olarak ölçülmüştür. Olguların 17'sinde (%8,6) hiç BCG skarı yoktu, diğerlerinde en az bir BCG skarı mevcuttu. Verilen anti-TNF tedavilerin dağılımı; infliksimab 98 olgu (%50), etanercept 66 olgu (%33,7) ve adalimumab 32 olgu (%16,3) olarak belirlenmiştir. Tüberkülin cilt testi sonuçları, klinik öyküleri ve radyolojik bulguları sonrasında 161 olguda (%82,1) latent tüberküloz infeksiyonu varlığı düşünüldüğü dokuz ay süre ile izoniazid koruyucu tedavisi verilmiştir. İzlem süresince sadece

1 olguda (%0,5) plevra tüberkülozu gelişmiştir. Koruyucu tedavi verilen 161 olgudan 28'inde (%17,3) karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmüş olup, 8 olguda gelişen hepatotoksisite nedeniyle koruyucu tedavi sonlandırılmak zorunda kalınmıştır. Hepatotoksitite nedeniyle latent tüberküloz infeksiyonu tedavisi sonlandırılma oranı tüm koruyucu tedavi verilenlerde %4,96, hepatotoksisite gelişenlerde %28,5 olarak bulunmuştur. Hepatotoksisite gelişen olguların yaş ortalamasının (45,03 \pm 14,15) gelişmeyenlerden (40,30 \pm 14,69) daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak anti-TNF- α tedavisi verilecek olguların başlangıç tüberkülin cilt testi sonucunda; 5 mm ve üzeri endürasyon olanlara izoniazid koruyucu tedavisi verilmesi şeklindeki yaklaşımımızın, aktif tüberküloz hastalığından korunmada etkili olduğu, bu tedavi ile ortaya çıkan hepatotoksisite riskinin kabul edilebilir olduğunu ve latent tüberküloz infeksiyonunu belirlemede tüberkülin cilt testinin güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Anti-TNF-alfa, latent tüberküloz, romatoid artrit, ankilozan spondilit, tüberkülin cilt testi, izoniazid profilaksisi Nobel Med 2014; 10(1): 47-52

FOLLOW UP RESULTS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN PATIENTS TREATED WITH ANTI-TNF-ALPHA

ABSTRACT

Objective: This study was planned to evaluate our approach to latent tuberculosis infection in patients who are given anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) therapy.

Material and Method: Observation results of 196 patients who were given anti-TNF- α therapy and between August 2005 and March 2010 were evaluated.

Results: Of the patients, 100 were men and 96 were women. Mean age was 38.87 ± 16.18 . The tuberculin skin tests were evaluated on an average 10.75 ± 6.82 mm. 17 patients (8.6%) there was no BCG scar, the rest had at least one BCG scar. Infliximab was given to 98 of the patients (50%), etanercept was given to 66 of the patients (33.7%) and adalimumab was given to 32 of the patients (16.3%). By screening chest x-ray, tuberculin skin tests and histories, latent tuberculosis was found in 161 patients (82.1%) and prophylactic therapy with isoniazide were given for nine

months. During the study period only one patient (0.5%) progressed to pleural tuberculosis.

Liver function tests increased in 28 of the 161 patients who had been given prophylactic therapy (17.3 %), and prophylactic therapy was interrupted in 8 patients due to progressive hepatotoxicity. The rate of latent tuberculosis infection treatment interruption due to hepatotoxicity was noted as 4.9 % of all treated patients and as 28.5% of patients who had developed hepatotoxicity. . The mean age of the patients who had progressive hepatotoxicity (45.03 ± 14.15) was higher than the patients who did not have progressive hepatotoxicity (40.30 ± 14.69).

Conclusion: As a result, isoniazide prophylactic therapy in the patients whose tuberculin skin tests were higher than 5 mm and above indurations was effective to protect them from developing active tuberculosis. We think that the risk of hepatotoxicity was acceptable and tuberculin skin test was reliable for determining latent tuberculosis infection.

Key Words: Anti-TNF-alpha, latent tuberculosis, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylosing, tuberculin skin test, Isoniazid prophylaxis *Nobel Med 2014; 10(1): 47-52*

GİRİŞ

Tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α) kronik inflamatuvar hastalıklarda anahtar bir sitokindir. İnfeksiyonlarda anahtar rollerinden biri, invaziv infeksiyonun kontrol edilmesinde hücreler arası iletişimin kolaylaştırılmasıdır. Bekleneceği gibi, TNF- α inhibe edildiğinde, ciddi infeksiyonların gelişmesi kolaylaşır ve bir kez geliştikten sonra ortadan kaldırılması zorlaşır.¹

TNF- α , aynı zamanda otoimmün hastalıklarda da rol oynayabilir. Romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriyatik artrit (PSA), Crohn hastalığı ve juvenil romatoid artrit (JRA) gibi hastalıkların tedavisinde, TNF- α antagonistlerinin yüksek oranda etkin olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.^{1,2}

M. tuberculosis'e (Mtb) karşı bağışıklık sisteminin yanıtında, TNF- α makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırarak, immatür dentritik hücreleri matür hale getirerek, çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur ve böylece granülom oluşumuna katkıda bulunur. Sonuçta tüberküloz (TB) basilleri bu granülom yapısı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir.²

TNF aktivitesinin baskılanması granülomatöz enflamasyonu baskılar.³ Anti-TNF ilaçlar bu mekanizmayı bozarak TB hastalığının ortaya çıkmasına neden olabilirler.

Tedavi edilebilir bir hastalık olan TB, dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünü (2,3 milyar) enfekte etmektedir. Bu enfeksiyon havuzundan her yıl yaklaşık 8 milyon kişi hastalanmakta ve 1,6 milyon kişi ölmektedir.⁴ Türkiye'de erişkin popülasyonda %15-25 dolayında latent TB enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, zorunlu BCG aşılması nedeni ile doğru bir prevalans belirlemek zordur. Anti-TNF tedavi esnasında TB riski, özellikle TB prevalansının yüksek olduğu topluluklarda büyük önem kazanmaktadır.

Anti-TNF- α ajanlarının kullanımına yönelik kurallar, hastaların tedavi sırasında latent TB açısından taranması ve risk taşıyan hastalara TB koruyucu tedavisi verilmesinin bazı esaslara bağlanması amacıyla çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır.^{5,6}

Bu çalışmada anti-TNF tedavisi alan 196 hastanın takip sonuçları ve tüberküloz gelişme sıklığı sunulmuştur.

MATERYAL VE METOD

Prospektif olarak planlanan çalışmamıza, anti-TNF- α tedavisi sırasında ortaya çıkan tüberküloz sıklığını araştırmak amacıyla Ağustos 2005-Mart 2010 tarihleri arasında; anti-TNF- α tedavisi başlanması planlanan ya da bu tedaviye devam ederken takip için polikliniğimize yönlendirilen romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), juvenil romatoid artrit (JRA), psoriyatik artrit (PSA) ve inflamatuvar bağırsak hastaları dahil edildi. Hastalar Romatoloji Araştırma ve Eğitim →

Derneği'nin (RAED) güvenli anti-TNF kullanımı kılavuzuna göre değerlendirildi (Tablo 1).⁵ Tüm hastalarda detaylı bir anamnez ve fizik muayeneyi takiben akciğer grafisi, tüberkülin cilt testi (TCT) yapıldı.

Bu değerlendirmeler esnasında hastaların önceki tüberküloz öyküleri, kullandıkları ilaçlar ayrıntılı olarak kayıt edildi. Ekstrapulmoner ve pulmoner tüberküloza ilişkin bulguların varlığı araştırıldı. BCG skarları kontrol edildi. TCT için Mantoux metodu kullanıldı. Bu amaçla 5 ünite PPD ön kolun ulnar yüzüne intradermal olarak enjekte edildi, 48-72 saat sonra endürasyonun transvers çapı ölçüldü ve sonuçlar kayıt edildi. Beş mm ve daha üzeri reaksiyonlarda kemoprofilaksi başlama kararı alındı. Reaksiyon vermeyen hastalarda test 10 gün sonra tekrarlanarak booster etkisi değerlendirildi. İlk testten 6 mm daha büyük ya da 10 mm'nin üzeri sonuçlar pozitif kabul edildi.

Akciğer filminde TB sekeli görülen, son 1 yıl içinde akciğer tüberkülozlu hastayla temaslı olan ve tedavi öncesi yapılan ilk TCT değerinin ≥ 5 mm olan hastalara, izoniazid 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/kg) olmak üzere 9 ay boyunca kemoprofilaksi uygulandı. Bu tedavi anti TNF- α tedavisinden 1 ay önce başlamak kaydı ile verildi.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalarda romatolojik hastalığın cinsi, bu hastalıkla ilgili kullanılan ya da geçmişte uygulanmış immünsupresif tedaviler ve bunların süresi, seçilen anti-TNF- α ajanın cinsi kayıt edildi. Hali hazırda anti TNF- α tedavisi devam eden hastaların TCT değerleri geriye yönelik olarak takip dosyalarından bulundu, tüberküloz öyküleri ve temasları sorgulandı, RAED kriterlerine göre hastaların kemoprofilaksi alıp almadıkları kayıt edildi.

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

BULGULAR

Çalışmadaki 196 hastanın 100'ü (%51) erkek ve 96'sı (%49) kadındır. Yaş ortalaması 38,87 ($\pm 16,18$) olarak bulunmuştur. Hastaların en küçüğü 2 yaşında en büyüğü 78 yaşındadır. Hastalar ortalama 12 ay takip edilmiştir. Hastalarımızın demografik bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların 150'si (%76,5) erişkin romatoloji bölümünden, 21'i (%10,7) çocuk romatoloji

Tablo 1: Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'nin (RAED) güvenli anti-TNF kullanımı kılavuzu ⁵	
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 LTBI 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. Kuşku 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'li 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 gözetenek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.	
4. Aşağıdaki koşullarda, 9 ay boyunca INH ile TB koruyucu tedavisi önerilir:	
a. Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TCT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar	
b. Akciğer grafisinde kuşku fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TCT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif TB hastalığı dışlanmış hastalar	
c. Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif TB'li bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar	
d. 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 gözetenek hastaya koruyucu tedavi verilebilir.	
TB: Tüberküloz, TCT: Tüberkülin Cilt Testi, LTBI: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu, INH: Izoniazid	

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların demografik bulguları			
		n	%
Cinsiyet	Erkek	100	51
	Kadın	96	49
	Toplam	196	100
Primer hastalık	Romatoid Artrit	53	27
	Ankilozan Spondilit	86	43,9
	Psoriatik Artrit	9	4,6
	İnflamatuvar Barsak Hast.	17	8,7
	JRA	20	10,2
	Diğer	11	5,6
Toplam		196	100
		Ortalama \pm S. sapma	Min-maks.
Yaş	38,87 \pm 16,18		2-78
İzlem süresi (ay)	11,61 \pm 10,74		1-60
JRA: Juvenil Romatoid Artrit			

bölümünden, 17'si (%8,7) gastroenteroloji bölümünden, 6'sı (%3,1) fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümünden, 2'si (%1) dermatoloji bölümünden gelmiştir.

Hastaların, 53'ü (%27) RA, 86'sı (%43,9) AS, 9'u (%4,6) PSA, 17'si (%8,7) inflamatuvar barsak hastalığı, 20'si (%10,2) JRA tanısı ve 11'ine (%5,6) diğer tanılar konulmuştur. On yedi (%8,6) hastanın BCG skarı yoktu. 134 (%68,4) hastanın ise en az bir BCG skarı mevcuttu. Tüm hastalarda çekilen akciğer grafileri gözden geçirildiğinde, 176 olguda radyolojik patoloji saptanmazken (%89,8), 20 (%10,2) hastanın akciğer grafisinde sekel fibrotik değişiklikler saptandı.

Başvuru sırasında tüm olguların TCT'leri yapıldı. Hastaların TCT incelemeleri ise şöyleydi; TCT değeri 0 →

ANTI-TNF-ALFA TEDAVİSİ VERİLEN OLGULARDA LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU AÇISINDAN İZLEM SONUÇLARIMIZ

Tablo 3: TCT ve BCG skar sonuçları			
		n	%
Erişkin Hastalar TCT (mm)	0	28	16
	1-4	4	2,3
	5 ve üzeri	143	81,7
	Toplam	175	100
Çocuk Hastalar TCT (mm)	0	6	28
	1-4	4	20
	5 ve üzeri	11	52
	Toplam	21	100
BCG skarı	(-)	17	8,6
	(++)	134	68,4
	(++)	38	19,4
	(+++)	6	3,1
	(++++)	1	0,5
	Toplam	196	100

TCT: Tüberkülin cilt testi, BCG: Bacille Calmette-Guerin

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların immünoşüpresyon ve hepatotoksite durumları			
		n	%
İmmünoşüpresif Tedavi	Yok	98	50
	Var	98	50
Hepatotoksiste	Yok	168	85,7
	Var	28	14,3
TOPLAM		196	100

mm ölçülen erişkin hasta sayısı 28 (%16), 1 ile 4 mm arasında olan erişkin hasta sayısı 4 (%2,3), 5 mm ve üzeri ölçülen erişkin hasta sayısı 143 (%81,7)'ti. TCT değeri 0 mm ölçülen çocuk hasta sayısı 6 (%28), 1 ile 4 mm arasında olan çocuk hasta sayısı 4 (%20), 5 mm ve üzeri ölçülen çocuk hasta sayısı 11 (%52) idi (Tablo 3).

Tüberkülin cilt testinde ≥ 5 mm endürasyon saptanan 161 olguda, izoniazid 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/kg) olmak üzere 9 ay boyunca anti TNF tedavisinden 1 ay önce başlanmak kaydı ile verildi.

Hastaların 32'si (%16,3) adalimumab, 98'i (%50) infliximab, 66'sı (%33,7) etanercept tedavisi almaktaydı. 98 hasta (%50) primer hastalığına yönelik olarak daha önce Metotreksat, salisilazosülfapiridin, prednizolon gibi bir immünoşüpresif tedavi almıştı (Tablo 4). İsoniazid tedavisi verilen 161 hastanın 28'sinde (%17,3) karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme izlendi ve sadece 8 hastada tedavinin kesilmesi gereken düzeye ulaştı. İsoniazid tedavisi kesildikten sonra 8 hastanın hepsinin KCFT değerleri normal değerlere geriledi. Hepatotoksite nedeniyle latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) tedavisi sonlandırılma

oranı tüm koruyucu tedavi verilenlerde %4,96, hepatotoksiste gelişenlerde %28,5 olarak bulunmuştur.

LTBI tedavisi başlanan 161 hastadan KCFT değerleri yükselmeyen 133 hastanın yaş ortalaması 40,30 ($\pm 14,69$) yıl ve KCFT değerleri yükselen 28 hastanın yaş ortalaması 45,03 ($\pm 14,15$) yıl bulunmuştur. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmamasına rağmen, KCFT değerleri yükselen grubun yaş ortalaması daha yüksektir ($p > 0,05$).

Takip edilen hastaların birinde (%0,5) anti TNF- α (etanercept) tedavisinin 4. ayında plevra tüberkülozu gelişti ve tanısı kapalı plevra biyopsisi ile konuldu. Hastaya kemoprofilaksi uygulanmıştı. Hastada tüberküloz tanısını takiben anti-TNF tedavi kesildi ve standart TB tedavisi başlandı. Tüberküloz tedavisi ile şifa sağlandı. Tüberküloz tanısı alan hastanın bulguları Tablo 5'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın hedefi anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda aktif TB gelişme sıklığını ortaya koymaktır. TNF kronik inflamatuvar hastalıklarda anahtar bir sitokindir. Son yıllarda TNF- α 'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden adalimumab, infliximab ve etanercept ülkemizde romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ajanlarda da etkinliğin yanı sıra yan etkiler de önemli bir konudur.

TNF- α , Mtb'ye karşı vücudun bağışıklık yanıtında önemli rol oynamakta olup, basilleri izole eden ve yayılımını engelleyen granülom oluşumu yoluyla tüberkülozu sınırlamak için gereklidir.

Anti TNF- α antikor tedavisinin de tüberkülozun ilerlemesi ve latent tüberküloz reaktivasyonu ile bağlantılı olması şüpheli değildir. 2001 yılında dünya çapında infliximab ile tedavi edilen 147.000 hastada 70 tüberküloz vakası rapor edilmiştir. Rapordan iki ay sonra bu sayı 117'ye çıkmıştır.⁷

Dolayısıyla yeni ve yaygın olarak kullanılan bu tedavi ile aktif TB hastalığının gelişmesi özellikle TB enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde önemli bir sorundur.⁸⁻⁹

Çağatay ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı bir çalışmada, anti TNF tedavi alan 702 hasta takip edilmiş ve bu hastalardan 6'sı anti TNF tedavisi sırasında TB tanısı almış olup aktif TB gelişme oranı %0,85'dir ve bizim oranımıza benzer bulunmuştur.¹⁰

Çalışmamızda yüksek kemoprofilaksi oranına rağmen tedavi kesilmesi gereken karaciğer fonksiyon testlerinde →

yükselme sadece 8 hastada olmuştur (%4,96) ve tedavi kesildikten sonra tüm hastalarda karaciğer fonksiyon testleri normale dönmüştür.

Birçok çalışmada özellikle etanercept tedavisi sonrası dissemine veya ekstrapulmoner tüberkülozun daha sık geliştiği belirtilmiştir.^{11,12} Bizim çalışmamızda da aktif tüberküloz tanısı alan hasta etanercept tedavisinin 4. ayında ve plevra tüberkülozuydu.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 2011 yılında tüberküloz hastalık prevalans hızı yüz binde 25'dir.¹³ Çalışmamızda anti TNF- α tedavisi kullanan 196 hastada Tb sıklığı %0,5 bulunmuştur ve topluma kıyaslandığında yaklaşık 46 kat daha yüksektir.

Birçok rehber, anti TNF tedavi öncesinde LTBI, ayrıntılı tüberküloz maruziyet öyküsünün, TCT ve akciğer grafisi ile taranmasını önermektedir.¹⁴⁻¹⁷ Ayrıca patojen mikobakterilerde bulunan ESAT-6 (early secreted antigen) ve CFP-10 (culture filtrated protein 10) karşı interferon-gama yapımının ölçülmesine dayanan kanda IFN gamma düzeyini ELISA yöntemi ile ölçen QuantiFERON-TB ve IFN-gamma salgılayan hücreleri göstermeye yönelik ELISpot şeklinde 2 yeni test bulunmaktadır. BCG'den ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarının çoğundan etkilenmemesi ve TCT'de olduğu gibi 3 gün sonra yeniden hastayı görmeye gereksinim olmaması bu testlerin olumlu özellikleridir. Ancak diğer yandan pahalı oluşları, laboratuvar ekipmanı gereksinimi, test sonuçları ile tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı arasında ayırım yapılamaması, ara değerlerde test sonuçlarının sık olması şu andaki olumsuz özellikleridir.^{18,19}

Ülkemizde erişkin popülasyonda %15-25 dolayında latent TB enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte zorunlu BCG aşılması nedeni ile doğru bir prevalans belirlemek zordur.²⁰ RAED (Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği) 2002 yılında yaptığı kılavuz çalışmasında ülkemizde BCG aşısının rutin uygulamasından dolayı TCT'yi 10 mm sınır olarak kabul etmiş ve bunun üzerinde olan hastalarda LTBI tedavisi önermiştir. Ancak 2005 yılında yapılan toplantıda dünyadaki son gelişmeler ışığında TCT'nin sınırı 5mm'ye indirilmiş, 5 mm ve üzerindeki değerlere profilaksi önerilmiştir. Ayrıca 0-4 mm TCT saptanan hastalarda testin 1 hafta içinde tekrarlanması ve anejik olan hastalar mevcut hastalıkları veya daha önceden aldıkları immünsüpresif tedaviler nedeniyle TCT'ye yanıt veremedikleri varsayımı ile profilaksiye alınması önerilmiştir.⁵

LTBI tedavisi için izoniazid 5 mg/kg/gün, 6 veya 9 aylık bir süre için önerilmektedir.^{14,15} Bizim ülkemizde

Tablo 5: Tüberküloz tanısı alan hastanın özellikleri	
Özellikler	Hasta
Cins	Kadın
Yaş	39
Primer Hastalık	RA
Geçirilmiş TB öyküsü	Yok
TB teması	Yok
BCG skarı	Var
Anti-TNF ilaç	Etanercept
İmmünsüpresif ilaç	Var
TCT	15 mm
İzoniazid ile kemoprofilaksi	Anti-TNF tedaviden 1 ay önce başlayarak aldı
Kemoprofilaksi süresi	5. ayında tanı aldı
Semptom	Yüksek ateş, gece terlemesi
Tüberküloz tipi	TB plörezi
TB tanı konulma zamanı	4. ay
Tanı yöntemi	Kapalı plevra biyopsisi
ARB	Negatif
TCT: Tüberkülin Cilt Testi, TB: Tüberküloz, BCG: Bacille Calmette-Guerin, ARB: Asidorezistan Basil, RA: Romatoid Artrit	

BCG aşısının yaygın ve rutin olarak yapılması; bu hastaların romatolojik hastalıklarının ve uzun süreli immünsüpresif tedavi kullanmaları yanlış pozitif ve yanlış negatif TCT sonuçlarına neden olabilir.^{21,22} Biz de çalışmamızda TCT sonuçlarını immünsüpresif tedavi alan ve almayan hastalarla karşılaştığımızda anlamlı bir fark bulmadık. Bu sonuç Türkiye'den yayınlanan Hanta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerdi.²³

Çalışmamızda TB maruziyeti, akciğer grafisinde fibrotik lezyonlar ve TCT'ye göre dokuz ay izoniazid ile kemoprofilaksi 161 hastaya (%82,1) verilmiştir. TCT, RAED II kılavuzuna göre 5 mm ve üzerini pozitif almamız nedeniyle yapılmış benzer çalışmalara göre profilaksi oranımız yüksek çıkmıştır.^{24,25}

Anti TNF- α tedavisi sonrası gelişen tüberküloz tedavisinde standart antitüberküloz ilaçları önerilmektedir; fakat tedavi süresi hakkında kesin bilgi yoktur.¹⁶ Bizim aktif tüberküloz gelişen 1 hastamız da standart antitüberküloz tedavisiyle başarıyla tedavi olmuştur ve tedavisi süresince anti TNF- α tedavisi kesilmiştir.

Sonuç olarak anti TNF- α alacak hastalarda TCT'nin ülkemizde yaygın BCG aşılmasına, bu hastaların immünsüpresyon tedaviler kullanmasına ve romatolojik hastalıklarına rağmen, LTBI taranmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz. Anti TNF tedavisi alan hastaların tüberküloz açısından dikkatli sorgulanması, kontrol akciğer grafisinin çekilmesi, TCT'lerinin yapılması, RAED II kılavuzuna göre değerlendirilip LTBI düşünülen hastalarda 9 ay süresince izoniazid profilaksisinin kabul edilebilir bir hepatotoksite riskiyle başlanmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 162-170.
2. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-155.
3. David M, Jonathan B, David BR, et al. *Immunology* (7th Edition) Çeviri: Turgut İ, Ankara, Palme yayıncılık. 2008; 129-130,485-487.
4. WHO. *Global Tuberculosis Control, Epidemiology, Strategy, Financing*, WHO Ofset Publication 2009
5. A guide to prevent tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents. II. Society of Rheumatismal Research and Education Consensus Meeting Report (Turkish), 2005.
6. Singh JA, Furst DE, Bharat A. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625-639.
7. Keane J, Gershon S, Braun MM. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002; 346: 623-626.
8. Hochberg MC, Leibold MG, Plevy SE, et al. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 819-836.
9. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med* 2006; 119: 639-646.
10. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1459-1463.
11. Mayardoma L, Marenco JL, Gomez-Mateos J, et al. Pulmonary miliary tuberculosis in a patient with anti-TNF-X treatment. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 44-45.
12. Mohan AK, Cote TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 295-299.
13. Gümüşlü F, Özkan S, Özkan S, et al. Türkiye'de Verem Savaşı 2011 raporu. Verem Savaş Daire Başkanlığı Ankara 2011.
14. Eller in T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti tumor necrosis factor a therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3013-3022.
15. Long R, Gardam M. Tumor necrosis factor-x inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168: 1153-1156.
16. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 61: S221-247.
17. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax* 2005; 60: 800-805.
18. Nicol MP, Pienaar D, Wood K, et al. Enzyme-linked immünospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: Implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis J* 2005; 40: 1301-1308.
19. Bianchi L, Galli L, Moriondo M, et al. Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Ped Infect Dis* 2009; 28: 510-514.
20. Verem Savaş Daire Başkanlığı: Türkiye'de Tüberküloz Kontrolü için Başvuru Kitabı, Ankara, 2003.
21. Hvebner RE, Schein MF, Bass JBJ. The Tuberculin Skin Test. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968-975.
22. Whalen CC. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *JAMA* 2005; 293: 2785-2787.
23. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, et al. Isoniazid intervention for latent tuberculosis among 86 patients with rhermatological disease administered with anti-TNF- α . *Clin Rhermatol* 2007; 26: 1867-1870.
24. Juan J, Gomez R, Loreto C, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127.
25. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chlaros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuber Lung Dis* 2006; 10: 1127-1132.



NOBEL
MEDICUS

Düzeltilmeler

→ Nobel Med 2013; 9(1): 100-105 künyeli sayımızda basılan "Should We Prefer Total to Near-Total Thyroidectomy in Diffuse Thyroid Disorders?" başlıklı

makalenin kabul tarihi ACCEPTED DATE: 11 / 05 / 2010 yerine ACCEPTED DATE: 11 / 05 / 2011 olacak şekilde düzeltilmiştir.