

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANTI-TNF TEDAVİSİ ÖNCESİ
LATENT TÜBERKÜLOZ TARAMASINDA TÜBERKÜLİN DERİ
TESTİ İLE İNTERFERON-GAMA SALINIM TESTİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özkan VARAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2013

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANTI-TNF TEDAVİSİ ÖNCESİ
LATENT TÜBERKÜLOZ TARAMASINDA TÜBERKÜLİN DERİ
TESTİ İLE İNTERFERON-GAMA SALINIM TESTİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Özkan VARAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Sedat KİRAZ
Doç. Dr. Umut KALYONCU**

**ANKARA
2013**

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasım süresince, tecrübeleri ve bilgilerinden faydalandığım HÜTF İç hastalıkları Anabilim dalının değerli öğretim üyelerine ve yan dal araştırma görevlilerine,

Saygı ve sevgi çerçevesinde huzurlu bir uzmanlık eğitim süreci geçirmemde katkıları olan çok değerli çalışma arkadaşlarıma,

Prof.Dr. Sedat KİRAZ ve Doç.Dr. Umut KALYONCU başta olmak üzere Romatoloji Bilim Dalı'nın değerli tüm öğretim üyelerine,

Hayatım boyunca maddi manevi her türlü desteğini yanımda hissettiğim, karşılıksız sevgileri ve destekleri için biricik aileme ve yol arkadaşım, değerli eşim Hacer Doğan Varan'a,

Teşekkür ederim .

Dr. Özkan Varan

ÖZET

ANTI-TNF TEDAVİSİ ÖNCESİ LATENT TÜBERKÜLOZ TARAMASINDA TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ İLE İNTERFERON GAMA SALINIM TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ VE AMAÇ: Anti-TNF ilaçlar tedavide kullanılmaya başlandıktan sonra tüberküloz insidansında artış gözlemlenmiştir. Özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde latent tüberküloz enfeksiyonun reaktivasyonu anti-TNF tedavisi için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Anti-TNF tedaviye başlamadan önce akciğer grafisi, tuberkülün deri testi (TDT), interferon-gama salınım testleri (İGST) ile hastaların taranması genel kabul gören yaklaşımdır. Tarama sonucunda latent tüberküloz düşünülen hastalara İNH profilaksisi başlanması önerilmektedir. İNH ile profilaksinin hepatotoksisite ve nöropati gibi ciddi yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle hastaların gereksiz ilaç maruziyetine neden olmamak amacıyla profilaksi kararı önemlidir. BCG aşısı olanlarda TDT sonucu etkilenmektedir. İnterferon-gama salınım testleri bu etkenlerden daha az etkileneceği için daha güvenilir bir sonuç verebilir. BCG aşısının rutin uygulandığı ülkemizde, İGST ile tarama gereksiz İNH profilaksisi oranını azaltacaktır. Bu çalışmada, anti-TNF tedavi öncesi latent tüberküloz enfeksiyonu taraması için kullanılan TDT ve interferon gama salınım testlerinin sonuçlarının karşılaştırılması planlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM: 2001 ile 2011 yılları arasında TDT ile taranan 781 hasta, 2011 ile 2013 yılları arasında İGST ile taranan 516 hasta olmak üzere anti-TNF tedavi başlanmış toplam 1297 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, romatolojik hastalık, kullandığı tedavi, başlanan anti-TNF tedavi, TDT ve İGST sonuçları Romatoloji Bölümü bünyesinde bulunan HÜR-BİO kayıt sisteminden alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların akciğer grafileri değerlendirildi. İGST ve TDT sonuçları kaydedilerek her grup için İNH profilaksi başlama oranları karşılaştırıldı. TDT ve İGST sonuçları ile yaş, cinsiyet, romatolojik hastalık ve akciğer grafi bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Latent tüberküloz taraması için İGST ve TDT testlerinin birlikte yapıldığı 46 hastada her iki test sonucu arasındaki uyum değerlendirildi. TDT testi montoux yöntemi ile yapılmıştı ve 72 saat

sonra doktor tarafından değerlendirilerek kaydedilmişti. İGST testi için Quantiferon Gold İN Tube kullanılmıştı. Tüberkülin deri testi ile nominal değişkeni grupları arasında Mann-Whitney U testi ve kruskal-wallis testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı. TDT ve İGST grupları arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İGST ve TDT testlerinin uyumu kappa testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: TDT ile taranan hastalarda test sonucu pozitif hasta oranı %71,2 , İGST ile taranan hastalarda test sonucu pozitif hasta oranı %21,3 olarak saptandı. Anti-TNF tedavi öncesi latent tüberküloz taramasında İGST kullanılırsa profilaksi başlanma durumunun anlamlı şekilde daha az olacağı saptandı. 46 hastanın TDT ve İGST sonucu birlikte bulunmaktaydı. TDT ve İGST testleri birlikte değerlendirildiğinde, iki test arasında uyum saptanamamıştır. İGST pozitif hastaların akciğer grafisi bulgularında anlamlı olarak sekel değişiklikleri artmış olduğu saptandı. RA hastalarında, spondiloartropatili hastalara göre TDT ortalamalarının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Erkek hastalarda TDT ortalaması anlamlı şekilde yüksek saptandı. Erkek hastalarda İGST pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. TDT negatif ve İGST pozitif olan hastaların yaş ortalaması daha yüksek saptandı.

SONUÇ: Sonuç olarak, İGST ile taranan hastalarda latent tüberküloz enfeksiyon oranı daha az görülmüştür. Bu özellikle İNH profilaksi başlama durumunu azaltması açısından önemlidir. TDT testinin BCG aşısı uygulanmış kişilerde güvenilirliği tartışmalıdır. BCG aşıları kişilerde İGST testi önerilmektedir.

SUMMARY

COMPARISON OF TUBERCULIN SKIN TEST WITH INTERFERON-GAMMA SWING TEST FOR LATENT TUBERCULOSIS SCREENING BEFORE ANTI-TNF TREATMENT

INTRODUCTION AND BACKGROUND: After initiation of treatment with Anti-TNF drugs, increase of the incidence of tuberculosis was observed. Particularly in countries with a high prevalence of tuberculosis, reactivation of latent tuberculosis infection constitutes a major problem for anti-TNF therapy. Before starting anti-TNF therapy, screening patients with chest X-ray, tuberculin skin test (TST), interferon-gamma release assays (IGST) is generally accepted approach. As a result of the scan, if latent tuberculosis is considered, INH prophylaxis should be started. INH prophylaxis has different severe side effects such as hepatotoxicity and neuropathy. Therefore, in order not to cause unnecessary drug exposure, prophylaxis decision for patients is important. TST results is affected by BCG vaccination. However interferon-gamma release assays is less affected by these factors, so it can give more reliable result. Because BCG vaccine is routinely applied in our country, IGST screening will reduce the rate of unnecessary INH prophylaxis. In this study, comparison of the results of the TST and interferon-gamma release tests are planned for screening latent tuberculosis before initiation of anti-TNF treatment.

PATIENTS AND METHODS: 781 patients scanned with TST between 2001 and 2011 and 516 patients scanned with IGST between 2011 and 2013 were enrolled in this study. Age, gender, diagnosis, current treatment, anti-TNF treatment, TST and IGST results of the patients were obtained from HUR-BIO registry system within the Department of Rheumatology and included in the study. Chest radiographs of the patients were evaluated. IGST and TST results and the rate of initiation INH prophylaxis was compared for each group. Association between the results of the TST, IGST and age, gender, rheumatic disease, and chest radiograph findings were evaluated. In addition, compliance between IGST and TST results was assessed in 46 patients that have both the test results for screening latent tuberculosis. TST test was made by the method of Mantoux and evaluated and recorded by a doctor 72 hours

later. Quantiferon In Gold Tube was used for IGST. Comparison of ordinal variable groups with TST was evaluated by kruskal-wallis test and Mann-Whitney U test. Difference in frequencies between the two groups were compared with chi-square test. Compliance between TST and IGST tests was assessed by kappa test.

RESULTS: 71.2% of patients had a positive TST and 21.3% of patients were found to be positive IGST. We found that if IGST was used for screening latent tuberculosis before anti-TNF therapy, initiation of prophylaxis was significantly less than TST test. There was no concordance between TST and IGST. Chest x-ray findings in IGST positive patients, sequelae changes were significantly increased. In RA patients, average TST was found significantly lower than patients with spondyloarthropathy. TST and IGST positivity rate was significantly higher in male patients. The average age of patients with negative TST and positive IGST was higher .

CONCLUSIONS: As a result, latent tuberculosis infection rates were significantly lower in patients scanned with IGST. This is especially important for reducing INH prophylaxis rates. The reliability of TST is controversial for patients applied BCG vaccine. IGST test should be performed in patients vaccinated with BCG.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR CETVELİ	x
GRAFİK VE TABLO DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Sitokinler	2
2.2 Tümör Nekrozis Faktör	3
2.3 Anti-TNF İlaçlar	5
2.3.1. Klinik Özellikleri ve Etki Mekanizmaları	5
2.3.2 Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri	7
2.3.3 Anti-TNF İlaçlar ve Tüberküloz	8
2.4. Tüberküloz	10
2.4.1. Tarihçe	10
2.4.2. Morfoloji	10
2.4.3. Patogenez	11
2.4.4. Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığı	12
2.4.5. Tanı	13
2.5. Latent Tüberküloz Tanı Yöntemleri	16
2.5.2. İnterferon-Gama Salınım Testleri	19
2.6. BCG Aşısı (BACILLE CALMETTE-GUÉRİN))	21
2.7. Tüberküloz İlaçla Korunma	22
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	24
3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriteri	24
3.2. Klinik Değerlendirme ve Verilerin Toplanması	24
3.3. HÜR-BİO'nun Hikayesi	26
3.4. Biyoistatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1. TDT Sonuçları ve TDT Durumuna Göre İNH Profilaksi Başlanması	29

4.2. İGST Sonuçları ve İGST Durumuna Göre İNH Başlanması	30
4.3. TDT ve İGST Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi	31
4.4. Akciğer Grafisi Bulgu Sonuçları	32
4.5. TDT ve İGST'nin Yaş ile İlişkisi	33
4.6. TDT ve İGST'nin Cinsiyet ile İlişkisi	34
4.7. TDT ve İGST'nin Primer Romatolojik Hastalıklar ile İlişkisi	35
4.8. TDT ve İGST'nin Akciğer Grafisi Bulguları ile İlişkisi	36
5. TARTIŞMA	37
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR CETVELİ

TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
DMARDs	: Disease-modifying antirheumatic drugs
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
�GST	: �nterferon Gama Salınım Testi
RAED	: Romatoloji Araştırma ve Eēitim Derneēi
�NH	: �zoniyazid
RA	: Romatoid Artrit
AS	: Ankilozan Spondilit
PSA	: Psoriatrik Artrit
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
QFT-GIT	: Quantiferon Gold �n Tube
QFT-G	: Quantiferon Gold
QFT T-SPOT	: Quantiferon T-spot TB
CDC	: Center For Disease Control and Prevention
TBC	: Tüberküloz
TST	: Tuberculin skin test
PPD	: Purified Protein Derived

GRAFİK VE TABLO DİZİNİ

Grafik 1. İGST Sonuçları ile İlgili Veriler	31
Grafik 2. İGST ve TDT Uyumunu ile İlgili Veriler	32
Tablo 1. Anti-TNF İlaçlar ve Özellikleri [3]	6
Tablo 2. TDT ve İGST Karşılaştırılması [52]	21
Tablo 3. Yaş, Cinsiyet, İlaçlar ve Primer Romatolojik Hastalık İle İlgili Veriler	29
Tablo 4. TDT Sonuçları ile İlgili Veriler	30
Tablo 5. Akciğer Grafisi Bulguları İlgili Veriler	32
Tablo 6. TDT /İGST ve Yaş ile İlgili Veriler	33
Tablo 7. Cinsiyet ve TDT ile İlgili Veriler	34
Tablo 8. Cinsiyet ve İGST ile İlgili Veriler	34
Tablo 9. TDT ve Primer Hastalıklar ile İlgili Veriler	35
Tablo 10. İGST ve Primer Hastalık ile İlgili Veriler	35
Tablo 11. İGST , TDT ve Akciğer Grafisi Bulguları İlgili Veriler	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

TNF-alfa, birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Son yıllarda giderek artan bir şekilde, TNF-alfa'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden anti-TNF ilaçlar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Anti-TNF ilaçlar, romatolojik hastalıkların tedavisinin temelini oluşturan DMARDs gibi geleneksel tedavilere dirençli durumlarda kullanılan biyolojik tedavilerdir [1]. Diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ajanlarda da etkinliğin yanı sıra yan etkiler açısından güvenilirlik önemli bir konudur. Anti-TNF ilaçların enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı (demiyelinizan hastalık, lupus-benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği, maligniteler) yan etkileri mevcuttur [2].

Anti-TNF ilaçlar tedavide kullanılmaya başlandıktan sonra tüberküloz insidansında artış gözlemlenmiştir. Özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde latent tüberküloz enfeksiyonun reaktivasyonu anti-TNF tedavisi için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle anti-TNF tedavi başlamadan önce tüberküloz enfeksiyon tanısı için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Anti-TNF tedaviye başlamadan önce akciğer grafisi, tuberkülin deri testi (TDT), interferon-gama salınım testleri (İGST) ile hastaların taranması genel kabul gören yaklaşımdır. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) kılavuzuna göre TDT sonucu ≥ 5 mm olan hastalara latent tüberküloz için izoniazid profilaksi başlanması önerilmektedir. İnterferon-gama salınım testi sonucu pozitif gelen hastalarda profilaksi başlanması önerilmektedir. İzoniyazid ile profilaksinin hepatotoksisite ve nöropati gibi ciddi yan etkileri mevcuttur [3]. Bu nedenle hastaların gereksiz ilaç maruziyetine neden olmamak amacıyla profilaksi kararı önemlidir. Özellikle BCG aşısı olanlarda TDT sonucu etkilenmektedir. İnterferon-gama salınım testleri bu etkenlerden daha az etkileneceği için daha güvenilir bir sonuç verebilir [4,5].

Bu çalışmada, anti-TNF tedavi öncesi latent tüberküloz enfeksiyonu taraması için kullanılan TDT ve interferon gama salınım testlerinin sonuçlarının ve profilaksi başlanma oranlarının karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sitokinler

Sitokinler, immün sistem düzenlenmesine yardımcı olan ve mikroorganizmalara karşı gelişen hormon benzeri polipeptitlerdir. Özellikle makrofajlar ve lenfositlerden olmak üzere birçok farklı hücreden üretilirler. Birçok sitokin, biyolojik açıdan birden fazla özellik gösterir ve bir takım fonksiyonları paylaşırlar. Mikrobiyal ürünler ve toksinler immün sistemi uyarır, sonrasında sitokinleri salar, mikroorganizmalara karşı direnç mekanizması aktive olur [6]. İmmün sistemde ilk basamak olan sitokinlerin spesifik immün cevaba etkileri başlangıçtır. Düşük seviyedeki aktivite halleri hastanın sağlığında kararlı durumunun korunmasına yardımcı olur [6]. Sitokinler, diğer sitokinlerin sentez ve etkilerini genellikle değiştirebilir. Uyarılan hücrelerce sentezlenirler, depo edilmezler, sentez ve salgılanmaları geçici ve kısa sürelidir [7].

Sitokinler, 100'den fazla sayıda farklı molekül bulunduran büyük bir gruptur. İnterferon keşfedilen ilk sitokindir. Daha sonra interlökinler bulunmuştur. Aktive T lenfositleri tarafından sentezlenip salınan sitokinlere lenfokin, aktive monosit ve makrofajlardan sentezlenip salınan sitokinlere monokin, lökositler arasında etkileşim yapan sitokinlere interlökin (IL) adı verilir. İnterlökinlerin bir kısmı, lökositlerden başka hücreler tarafından sentezlenir ve lökosit olmayan hücreleri de etkileler. Sitokinler, lenfoid hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlar, immün cevabı regüle eder, inflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive eder ve reaksiyon yerine toplayarak çeşitli biyolojik etkinlik gösterir. Ateş ve akut faz cevabını oluşturur. Antiviral etkinlik gösterir. Kemotaksis yapan 40 kadar sitokin ayrı bir grup oluştururlar ve kemokin adını alırlar. Bunlar lökositleri inflamasyon alanına toplarlar, immün cevabın Th1 ve Th2 yönünde gelişimine katkı yaparlar, graft rejeksiyonuna katılırlar [8].

Sitokinler, immün cevabın gelişim evrelerine göre değişebilen etkiler gösterirler. Güçlü bir immünsüpresif sitokin olarak bilinen TGF-beta, olgunlaşmamış ve istirahat halindeki hücrelerin büyümesini stimüle ettiği halde, aynı hücre popülasyonları aktive olduklarında inhibe etmektedir. IL-6, proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilir ancak önemli anti-inflamatuvar ve immünsüpresif etkinliğe sahip

olduğu ortaya konulmuştur. İmmünolojik olarak aktif hemen bütün sitokinler pleotropik ve çoğul aktivite gösterirler [9].

Sitokinler aynı hücre tipinde farklı etkiler gösterirler, aynı zamanda farklı hücre tiplerine de farklı etkiler gösterebilmektedirler. IL-1'in hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezini, endotelde adezyon moleküllerinin sentezini, makrofajlarda prostanooidlerin ve NO'nun sentezini indükler. Transforming growth faktör-beta (TGF-beta), IL-6 yapımını monositlerde, fibroblastlarda ve sinoviyal hücrelerde supresyona uğratar, intestinal hücrelerde ve keratinositlerde stimüle eder [10].

Sitokinler, inflammatuar yanıtlarda lokal etkilidirler. İmmün sistemin aktivasyonu lokal bir olay olarak ortaya çıkar. Düşük düzeyde antijenik stimülasyon az sayıda T hücresinin sitokin sekrete etmesine neden olabilir. Az sayıda sitokin gerekli immün yanıtın oluşmadığı anlamına gelmez. Çünkü immün sistemin hücreleri, kendi sitokinlerini oldukça büyük miktarlarda sekrete edebilirler. Bir yerde yüksek düzeyde sitokin oluşturan bir hücre parakrin etki yoluyla yakın komşuluk gösteren birçok hücreyi etkileyebilir [10].

Lokal yanıtlar ile sitokinler, periferik kanda yüksek düzeylere ulaşmaz. Sistemik yanıtta sitokin yoğunluğu sistemik inflamasyon sonucu kanda yüksek düzeylere ulaşır. Bu durumun septik şok ve toksik şok sendromu gibi konak için hasarlayıcı patolojilere yol açabilir [10].

2.2 Tümör Nekrozis Faktör

Tümör dokularında hemorajik nekroz yaptıkları nedeniyle tümör nekrozis faktör (TNF) adını almıştır. Prohormon halinde membrana entegre halinde bulunur. Uyarılara yanıt olarak 26 kDa ağırlığında membranöz TNF (mTNF), TNF dönüştürücü enzim tarafından (TACE) tarafından yıkılır ve 17 kDa ağırlığında matür ve solubl form (sTNF) oluşur. TNF-alfa ve beta olmak üzere 2 farklı tipi bulunur. TNF-alfa, lipopolisakkrit inaktive eden bir madde olarak tanımlanmış olup daha sonra kaşektin olarak isimlendirilmiştir. 17 kDa ağırlığındadır, yapısı diğer sitokinlerden farklıdır. TNF-alfa, çoğunlukla aktive makrofajlar ayrıca antijen ile stimüle edilmiş T lenfositleri, aktive NK, mast hücreleri daha az olarak fibroblastlar, glomerüler mesangiyal hücreler endotel hücreleri ve astrositler mikroglialar ve kupffer hücreleri tarafından salınır. Endotoksin, enterotoksin, virüs

mantar, parazitler, mikobakteriller immün kompleksler TNF-alfa sentezini artırır [11,12]. TNF-beta aktif T hücrelerinden salınır ve lenfotoksin olarak bilinir. TNF-alfa ve TNF-beta hücrede aynı reseptöre bağlanmak için yarışır. TNF-alfa ve TNF-beta arasında %30 oranında benzerlik vardır. İki tip TNF reseptörü vardır, bu reseptörler farklı etki gösterirler. TNFRI (p55) sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonu artırır. TNFRII (p75) hücre proliferasyonuna neden olur [11,12].

TNF'nin biyolojik etkileri konsantrasyona bağlıdır. Düşük konsantrasyonda etkisi lokaldır. Lökositler ve endotel hücreleri üzerinde otokrin ve parakrin etki yapar. Bu etkiler mikroorganizmalara verilecek inflamatuvar yanıt açısından önemlidir. Bu etkiler damar endoteline nötrofillerin adezyonunu sağlar. Eozinofiller, fagositler ve lökositlerin mikroorganizmalar öldürülmesini aktive eder [13,14]. TNF-alfa konsantrasyonu yüksek olduğunda endokrin etkisi ortaya çıkar. TNF' nin sistemik etkileri olarak endojen pirojendir. TNF-alfa mononükleer fagosit ve vasküler endotel hücrelerde IL-1 ve IL-6 salınımını, hepatositlerden ise akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. Pıhtılaşma sistemini aktive eder. T lenfosit aktivasyonu ve B lenfosit gelişmesinin indükler [13,14].

TNF-alfa'nın, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsilatum*, Toksoplazma, *Cryptococcus neoformans* gibi patojenlere karşı korunmada önemli rol oynadığını gösterilmiştir [15,16]. Bu organizmalara karşı konak savunması granülom oluşumu ile sağlanır. Granülomlar, merkezde makrofajlar ve multinükleer dev hücrelerinden oluşan bir çekirdek ile makrofajlar ve lenfositlerce çevrelenmiş nekrotik artıklardan oluşur. TNF-alfa, bu hücrelerin devamlılığını ve granülom yapısının korunmasını sağlar [17,18]. Fare deneylerinde TNF-alfa nötralize edildiğinde latent tüberkülozun reaktif olduğu, yine *Histoplasma*, *Listeria*, *Klebsiella* ve *Streptokok* enfeksiyonlarına artmış eğilim olduğu gösterilmiştir [19]. Tüberküloz basiline karşı oluşturulan immün yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Makrofajlar tarafından ortama salınan TNF-alfa'lar hem kendilerini hem de çevresindeki diğer immün sistem hücrelerini aktive etmektedirler. TNF-alfa makrofajlardaki indüklenbilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) aktivasyonuna neden olur ve nitrik oksit (NO) yapımını uyararak makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırır. TNF-alfa makrofajların apoptozuna yol açarak *M. tuberculosis*'in ortama yayılmadan yok edilmesine yardımcı olur. Ayrıca TNF-alfa

çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını arttırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur. Granülom formasyonu oluşur ve granülom içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir [17,20]. Tüberkülozda granülom, lenfositlerin makrofajları uyararak hücre içerisindeki basilleri öldürebilmesi için mikro çevre sağlar. Enfeksiyonun kontrolü için granülomun oluşumu ve devamının sağlanması esastır. Granülom içerisindeki aktive olmuş makrofajlar, TNF-alfa etkisi ile epitelioid hücrelere farklılaşır ve epitelioid hücrelerin füzyon yaparak dev hücre haline gelmelerini sağlar [21].

2.3 Anti-TNF İlaçlar

2.3.1. Klinik Özellikleri ve Etki Mekanizmaları

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), birçok hastalıkta inflamasyonun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle son yıllarda TNF-alfa inhibitörleri, psoriasis, psoriatik artrit, Crohn hastalığı, romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Günümüzde klinik kullanımda olan beş tane anti-TNF-alfa ilaç bulunmaktadır. İnfliksımab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol belli başlı kullanımda olan anti-TNF ilaçlardır. İnfliksımab, insan immünglobülin (Ig) G1 Fc bölgesi ve fare kökenli değişken bölge içeren, kimerik yapıda bir monoklonal antikordur. Etanercept, rekombinant TNF-alfa reseptör (TNFR) füzyon proteindir ve insan IgG1'in Fc parçasına bağlı insan TNFR2'nin iki ekstrasellüler parçasından oluşur. Adalimumab ve golimumab ise insan sabit ve değişken bölgelerini içeren humanize monoklonal anti-TNF antikorlarıdır. Sertolizumab pegol, humanize monoklonal anti-TNF Fab fragmanıdır [22].

Anti-TNF ilaçların farmakolojik özellikleri birbirinden farklılık gösterir. Etanercept sadece trimerik solubl sTNF'yi bağlarken, infliksımab ve adalimumab hem monomerik, hem trimerik sTNF'yi bağlar. Etanercept, sTNF'ye monoklonal antikorlardan daha yüksek afiniteyle bağlanır. Etanercept'in bağladığı TNF'nin %90'ı 2-3 saat içinde serbest hale gelirken, infliksımab çok daha stabil bir kompleks oluşturur. Etanercept'ten farklı olarak, infliksımab transmembran (tm) TNF'yi de oldukça güçlü bağlar. Tm-TNF'lerin etanercept ile bağlanması infliksıma göre

daha düşük afiniteli ve geri dönüşümlüdür ve buna bağlı olarak biyolojik aktivite inhibisyonu daha azdır. Monoklonal antikorlar TNF-alfa'nın hem TNFR1 hem de TNFR2 reseptörüne bağlanmasını önlerken, etanercept ise sadece TNFR2'ye bağlanmayı önleyebilir. Etanercept, TNF-alfa'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin-alfa'yı (LT-alfa) bağlayabilir. Oysa monoklonal antikorlar LT-alfa'yı bağlayamaz. Anti-TNF-alfa ilaçları arasındaki, yapısal farklılıklar ve moleküler düzeydeki etki mekanizmalarındaki farklılıklar, bu ilaçların farklı hastalıklar üzerinde olumlu/olumsuz etkileri ve yan etki profillerindeki farklarını da açıklar niteliktedir [23].

İnfliksimab ve adalimumab'ın etanercept'e göre daha geniş bir kullanım alanı ve aktivite alanı vardır. İnfliksimab ve adalimumab inflamatuvar barsak hastalığı, sarkoidoz, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatrik artrit tedavisinde kullanılırken, etanercept inflamatuvar barsak hastalığı ve sarkoidoz tedavisinde kullanılmaz. Sertozilumab pegol daha çok inflamatuvar barsak hastalığında kullanılır. Golimumab romatoid artrit, psoriatrik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılır [23,24,25].

Tablo 1. Anti-TNF İlaçlar ve Özellikleri [3]

	İnfliksimab	Etanercept	Adalimumab	Sertolizumab	Golimumab
sınıf	Monoklonal antikor	Fc füzyon proteini	Monoklonal antikor	Monoklonal antikor fragmanı	Monoklonal antikor
yapı	Fare/insan kimerik IgG1k	insan sTNFR2-Fc	insan IgG1k	PEG-insan IgG1kFab	insan IgG1k
Molekül ağırlık(kDA)	150	120	150	95	150
TNF ligandı	sTNF,tmTNF	sTNF,tmTNF	sTNF,tmTNF	sTNF,tmTNF	sTNF,tmTNF
LT ligandı		LTα3, LTα2b1			
Spesifite	TNF	TNF/LT-alfa	TNF	TNF	TNF
Nötralize etki sTNF tmTNF	orta güçlü	güçlü orta	orta güçlü	güçlü	

TNF: tümör nekrozis faktör , sTNF: solubl tümör nekrozis faktör, tmTNF: transmembran tümör nekrozis faktör

2.3.2 Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri

Anti-TNF ilaçların kullanımı ile birlikte yan etkiler saptanmıştır. Genel ve fırsatçı enfeksiyonlar yan etkiler içinde ilk sırayı almaktadır. Demyelizan hastalık, lupus-benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği ve özellikle lenfoma olmak üzere maligniteler ise enfeksiyon dışı yan etkileri oluşturmaktadır. Başlıca yan etkileri [25] ;

- injeksiyon giriş yeri reaksiyonları
- infüzyon reaksiyonları
- enfeksiyon
- demyelizan hastalık
- kalp yetmezliği
- malignansi
- otoimmünitenin indüklenmesi
- deri reaksiyonları
- nötropeni
- hepatotoksisite
- intersisyel akciğer hastalığı

Anti-TNF ilaçlara karşı gelişen antikorlar hem ilacın etkinliğini azaltmakta hem de olası ciddi alerjik yan etki riskini arttırmaktadır. Kullanılan anti-TNF ilaç türüne göre antikor gelişme riski değişmektedir [26]. Anti-TNF kullanan kişilerde anti-nükleer antikor (ANA), anti-doluble strained DNA (anti-dsDNA), antifosfolipid antikor ve ilaca karşı antikor gelişme riski artmıştır [27].

Biyolojik ajan olan anti-TNF ilaçlara karşı antikor gelişmektedir. Antikorlar nötralize ve non-nötralize olmak üzere iki şekilde gelişebilmektedir. Değişik ilaç anti-TNF türünün antikor geliştirme riskleri farklıdır. Ayrıca antikor gelişme riskini etkileyen çeşitli faktörler vardır; ilaç dozu, tedavi süresi ve takvimi, genetik, yaş, cinsiyet, hastalık türü ve aktivitesi, ilacın temizlenme hızı, ilacın solulibitesi, beslenme durumu, ek medikal tedavi durumu [27]. Yapılan çalışmalara göre

inflatuar barsak hastalığında %25-40, romatoid artrit hastalarında %12-44 oranında anti-TNF antikor geliştiği gösterilmiştir [27]. Kimerik molekül yapısı nedeniyle infliksimaba karşı daha fazla antikor gelişir. Adalimumab kullanan hastalarda antikor gelişme riski daha azdır. Etanercept kullanan hastalarda non-nötrale antikor geliştiği bildirilmiştir [26].

2.3.3 Anti-TNF İlaçlar ve Tüberküloz

M. tuberculosis'e ilk yant doğal immünite ile başlar. Basiller, aktive pulmoner makrofajlar tarafından fagosit edilerek oksijen radikalleriyle öldürülmeye çalışılır. Ayrıca aktiflenmiş makrofajlar lenfositler ile birlikte granülom oluşturarak basilleri hapseder ve onların yayılmasını önler. Granülom oluşumu ve idamesi TNF-alfa önemli rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında tüberküloz basiline karşı oluşturulan granülom formasyonunda TNFR1'in TNFR2'e göre daha önemli rol oynadığı gösterilmiştir [3]. TNF-alfa, 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. Böylece basiller bu granülom yapısı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir [3].

Etanercept kullanan hastalarda tüberküloz ve diğer granülatöz hastalıkların gelişme riskinin daha az olduğu ortaya konulmuştur. Adalimumab ve infliksimab kullanan hastalarda tüberküloz (Tbc) gelişme riski daha fazla olduğu ortaya konulmuştur [3]. Anti TNF ajanların tüberküloz reaktivasyonuna yol açmalarındaki farklı risk oranları içermelerinin nedenleri konusunda immün açıklayıcı bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir. TNF-alfa monoklonal antikorları, T hücre apoptozisini indükledikleri ve antijen uyarılı IFN-gama üretimini %65-70 inhibe ettiklerinden, latent tbc enfeksiyon riskinin bu grup ajanlarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Adalimumab ve infliksimab'ın, etanercept'in aksine, tbc patogeneğinde önemli olan fagosom maturasyonunu inhibe ettiği, ayrıca CD4 T hücrelerin kompleman bağımlı sitotoksitesini ve interferon gama salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir [3].

Latent tbc reaktivasyon riski nedeniyle tüm hastalar, TNF-alfa inhibitörü tedavisi başlanmadan önce taranmalıdır. Tarama sırasında hastalar medikal öyküleri, fizik muayene bulguları, tüberkülin deri testi (TDT) ve akciğer grafileri ile değerlendirilmelidir. TDT testini doğrulamak amacı ile interferon-gama salınımı ölçümü (İGST) giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Ülkemizde de anti-TNF başlanacak hastalarda tüberküloz gelişim riskini azaltmak amacıyla, Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği (RAED)'nin yayınladığı bir kılavuz vardır . Bu kılavuza göre TDT sonucu ≥ 5 mm olan hastalara 1 ay önce başlamak üzere, 9 ay İNH profilaksisi önerilmektedir. TDT değerleri 0-4 mm arası olan hastalara 1-3 hafta sonra TDT'nin tekrarlanması önerilmektedir. Tekrarlanan TDT 5 mm ve üzerinde çıkarsa, 1 ay önce başlamak ve en az 9 ay devam etmek kaydıyla İNH (300 mg/gün) kullanımı önerilmektedir. Buna karşın, ikinci TDT sonucunun tekrar 0-4 mm çıktığı durumlarda, latent Tbc enfeksiyonu tedavisi gerekli değildir. Bununla beraber, hekim hastası için belirlediği risk durumuna göre, 0-4 mm TDT sonucuna rağmen latent Tbc enfeksiyonu tedavisine başlama kararı verebilir. Aktif Tbc enfeksiyonu tespit edildiği anda TNF-alfa inhibitörü kullanımı kontrendikedir ve tedavi sırasında tüberküloz gelişirse anti-TNF tedavinin hemen kesilmesi gereklidir [3,28].

Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'nin (RAED) Güvenli Anti-TNF Kullanımı Kılavuzu [3]

1. Anti-TNF tedaviler aktif Tbc hastalığı olan hastalara, Tbc tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez.
2. Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hastada, anamnez, akciğer grafisi ve TDT ile latent Tbc varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif Tbc hastalığı kuşkusu varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve Göğüs hastalıkları ve Tbc uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir. Kuşkulu olgularda, akciğer dışı Tbc olasılığı gözardı edilmemelidir.
3. Eğer akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş Tbc ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, geçtiğimiz 1 yıl içinde Tbc'li bir hasta ile yakın temas öyküsü bulunmuyorsa ve TDT negatif (1-4 mm) ise, bu durumda öncelikle tekrar TDT yapılması önerilir. Tekrarlanan TDT yine 1-4 mm çıkarsa, bu hastalara koruyucu tedavi gerekli değildir. Bununla beraber, hastayı izleyen hekim, belirlediği risk

durumuna göre, risk/yarar oranını gözeterek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.

4. Aşağıdaki koşullarda, 9 ay boyunca INH ile Tbc koruyucu tedavisi önerilir:

- a. Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar
- b. Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif Tbc hastalığı dışlanmış hastalar
- c. Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif Tbc'li bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar
- d. Tbc açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar

2.4. Tüberküloz

2.4.1. Tarihçe

İlk kez 1882 yılında Robert Koch tüberküloza neden olan etkeni bulmuştur. 1891 yılında, benzer şekilde Koch fenomenini tanımlamıştır [29]. 1907-1921 yılları arasında çalışan Calmette ve Guérin günümüzde de profilakside en önemli silah olan BCG asısını bulmuşlardır [30,31]. Selman Waksman 1944 yılında Streptomisin'i buldu ve ilaçla tedavi dönemi başlamış oldu. Sonraki yıllarda PAS, INH ve günümüzde ilaçla tedavide kullanılan diğer ilaçlar bulunmuştur [30,31].

2.4.2. Morfoloji

M. Tuberkulozis hareketsiz, kapsülsüz, spor oluşturmeyen 1-4 µm uzunlukta bir basildir. Gram (+) yada (-) olarak sınıflandırılmaz. %95 etil alkol ve %3 hidroklorik asit (asit- alkol) mikobakteri hariç tüm bakterileri dekolarize eder. Mikobakteriler hücre duvarındaki lipid düzeyinin yüksek olmasına bağlı olarak karbolfuksin ile boyandıktan sonra asit ve alkolle dekolarize edilemez. Bu özellik aside dirençli bakteri (ARB) tanımını ortaya çıkarmıştır. Zorunlu aerob olması en önemli biyolojik özelliğidir. İstemli intrasellülerdir. Oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu dokulara yerleşme eğilimindedir. Diğer bir özelliği de yavaş üremesidir. İn vitro üreme süresi 10-20 saattir. Uygun besiyerinde 3-8 haftada üreme saptanabilir. Basilin endotoksini ve ekzotoksini yoktur. Ancak hücre duvarı ve

sitoplazmada değişik yapıda antijenler ıcerdiğinden basil hucresinin parçalanması ile acığa çıkan komponentler toksiktirler ve konakçının yanıtını etkilerler [32,33].

2.4.3. Patogenez

Tüberkulozun en önemli bulaş yolu inhalasyondur. Bulaş sonrası infeksiyon oluşup oluşmaması veya hastalık meydana gelip gelmemesi konağın direnci ile bakteriyel virulans arasındaki dengeye bağlıdır. Aktif tüberkülozlu kişiler çevreye, içinde değişik sayılarda basil bulunan damlacık saçarlar. Sağlıklı kişiler tarafından solunan bu damlacıklar alveollere ulaşır ve alveoler makrofajlarca fagosite edilirler. Mikobakteri taşıyan fagozum çoğunlukla lizozom ile birleşmez. Fagozomun pH'sı 6.5 dolayında kalır. Bu mikobakterinin yaşaması için uygun pH'dır. Ayrıca mikobakterinin duvar yapısında yer alan komponentler, bakterinin, kendisini konağın immun saldırısına karşı korunmasında önemli rol oynamaktadır [34]. Makrofaj aktivitesi yetersiz kalırsa basil, hücre içinde çoğalmaya başlar. İkiye bölünme süresi uzun olduğundan makrofaj içinde yavaş bir şekilde çoğalan M.tuberculosis, akciğerde vazodilatasyon, ödem, lökosit ve fibrinöz eksuda ile karakterize erken konak cevabına neden olur. Konakta, basillerin belli bir sayıya ulaşması ve hücrel immun cevabın ortaya çıkmasına kadar 3 – 8 haftalık bir süre geçer. Hücrel immun cevap ile birlikte aktive olan T-lenfositler ve makrofajlar basilleri çevreleyerek, nonspesifik konak cevabının bir göstergesi olan granülatöz inflamasyon gelişimine yol açarlar. CD4 T hücrelerinden salınan IFN-gama ile lenfokinler, makrofaj ve monositleri aktive eder. Monositlerden köken alan doku makrofajları epiteloid hücrelere dönüşür. Epiteloid hücreler birleşerek çok nükleuslu dev hücrelere dönüşür. Aktive makrofajlar fagozum içindeki basilleri süperoksit anyon, radikal hidroksil ve hidrojen peroksit gibi serbest radikaller ile öldürür. Bakteri fagolizozomda islenerek, MHC klas II molekülleri ile birleştikten sonra makrofajın yüzeyine yapışır [35]. Mikobakteriyel hücrel cevapta dominant olan T lenfositlerinin %90'ı alfa ve beta zincirinden oluşan reseptorleri ile antijeni tanıyarak aktif hale geçer. Makrofajlar tarafından fagosite edilen, ancak öldürülemeyen bakteriler MHC klas I molekülleri ile birleşip CD8 T lenfositlerine sunulur [34].

Hücresel immünite ve gecikmiş tip hipersensitivite T hücreleri ile oluşur. Hücresel immünite enfeksiyon ajanının yok edilmesiyle ilgilidir. Gecikmiş tip hipersensitivite, konak organizmanın enfeksiyona verdiği immunolojik bir cevaptır. Gecikmiş tip hipersensitivite oluştuğunda, lenfositlerden açığa çıkan lenfokinler sadece basilleri öldürmekle kalmaz. Granülomun merkezinde bulunan nekrotik dokularda pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirip, iskemi ve tromboza neden olur. Sonuçta doku yıkımı meydana gelir. Lezyon bölgesindeki aktive makrofajlara ait proteinaz, lipaz, endonükleaz gibi enzimler granülomun ortasında bulunan kazeomu eritir ve likefaksiyona yol açar. Likefiye kazeomun bronşa acılması ile kavitasyon oluşur [36].

2.4.4. Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığı

Tüberküloz iki aşamalı bir hastalıktır. Birinci aşamada, basiller akciğerlere gelmekte ve primer tbc enfeksiyonu veya hastalık kliniği oluşturmaktadır. Primer tbc enfeksiyonunun genelde sessiz seyredip latent döneme girmesinden sonra veya primer tbc hastalığının iyileşmesinden sonra bireyin yeniden hastalandığı ikinci aşama da postprimer tüberküloz olarak kabul edilmektedir [37].

2.4.4.1. Primer Tüberküloz

Kişinin tüberküloz bakterileriyle ilk defa enfekte olmasıdır. Solunum yoluyla alınan tüberküloz basilleri genellikle alt loblarda ve plevra altında yerleşirler. İlk yerleşim yerinde toplanmakta olan makrofajlar epiteloid hücrelere dönüşür. Bunlar birleşerek langhans tipi dev hücreleri oluştururlar, etrafları lenfositlerle çevrilir ve granülom meydana gelir. Bu yapıya ‘Ghon’ odağı denir. Bölgesel lenf bezlerine yayılan basiller burada da aynı granüloamatöz olaya neden olur. Akciğerdeki primer periferik lezyon ve beraberinde büyümüş lenf bezlerine “Ghon kompleksi veya primer kompleks” denir. Genellikle asemptomatiktir. Bölgesel lenf bezlerindeki basiller kan yoluyla vücuda yayılabilir ve menenjit, miliyer tüberküloz gibi hastalığın ağır şekilleri ortaya çıkabilir [38].

2.4.4.2. Postprimer Tüberküloz

Primer enfeksiyonun gecirilmesinden sonra hayatın herhangi bir evresinde genel vücut direncinin bozulduğu anlarda (diabet, beslenme bozukluğu, stresler, mide ameliyatı, pnömokonyoz, immunosupresif ilaçların kullanılması vb.) primer odaktaki dormant basillerin yeniden aktivasyonu ve çoğalması ile tüberküloz hastalığı gelişebilir. Bu duruma postprimer tüberküloz denilmiştir. Burada lezyon apikal ve subapikal bölgelerdeki (daha önce hematogen yayılım odakları, simon odakları) lezyonların bronkojen yolla yayılımı ile gelişir [39]. Reaktivasyon akciğer dışındaki alanlarda olursa ekstrapulmoner tüberküloz tipleri ortaya çıkar. Postprimer tüberkülozun patognomik özelliği erime ve kavite oluşumdur [40].

2.4.5. Tanı

Tüberküloz hastalarının erken tanı ve tedavisi bu hastalıktan toplumun korunmasında en etkili yoldur. Bu nedenle tüberküloza yakalanan hastaların tanılarını kanıtlayacak, duyarlılığı ve spesifitesi yüksek, hızlı sonuç veren, uygulaması kolay ve pahalı olmayan laboratuvar yöntemlerinin günlük kullanıma girmesi önemlidir [41]. Kesin tüberküloz tanısı konabilmesi için uygun şekilde alınan örneğin laboratuvara gönderilmesi, hazırlanan preparatlarda mikobakterilerin görülmesi ve ekim yapılan besiyerlerinde üretilmesi ile mümkün olur [42].

2.4.5.1. Mikrobiyolojik Boyanma Özellikleri

Boyama yöntemlerinde aside dirençli bakteriler ilk uygulanan boyanın rengini alırken, diğer bakteriler dekolarizasyondan sonra uygulanan zıt boyanın rengini alırlar. Hazırlanmış preparatlarda mikobakterileri görmek için iki tür boyama yöntemi kullanılır. Bazik fuksin (karbol fuksin) boyasının kullanıldığı Ziehl-Neelsen boyama yöntemlerinde mikobakteriler mavi zemin üzerinde kırmızı çomaklar şeklinde görülürken, fluorokrom yönteminde kullanılan filtre sistemine göre sarı - portakal rengi floresans verirler [36,43]. Mikroskopik inceleme, yeni olguların tespiti, tedaviye cevabın izlenmesi, ilaca dirençli vakaların ortaya konması ve hastaneden çıkarma gibi birçok konuda değerli ipuçları verir. Tedavi ile önce kültür, sonra yayma negatifleşir. Tedaviye rağmen preparattaki bakteri sayısında azalma olmaması, ilac direncini düşündürür [36].

2.4.5.2 Kùltür

Mikobakteriler zorunlu aerop bir bakteridir. %5–10 CO₂ üremeyi artırır. Optimal ısı 37 °C ve pH 7'dir. Yumurtalı besiyerinde kolonileri 2–3 hafta sonra görölmeye başlar [36].

Radyometrik yöntem (Bactec): Bu yöntemde kùltür şişeleri içerisindeki sıvı besiyerinde, karbon kaynağı olarak ¹⁴C içeren palmitik asit bulunur. Mikobakteriler bu ortamda ürerken palmitik asidi kullanırlar ve bundan radyoaktif CO₂ oluşturlar. Şişedeki radyoaktif gazı saptayan okuyucu üremenin belirlenmesini sağlar. Bu yöntem ile M.tuberculosis'in klinik örneklerde varlığının gösterilmesi ortalama bir haftaya indirilmiştir. Yöntemin önemli bir olumlu yanı, hızlı ve kolay tiplendirme sağlamasıdır. Bu yöntemle kısa sürede antibakteriyel duyarlılık incelemesi de yapılabilmektedir [43,44].

Floresan yöntem: Mikobakteri üremesi, ortamdaki oksijenin tüketilmesine bağılı olarak floresans veren bir madde içeren tüpte (Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT), kùltür yapılarak gösterilir. Besiyerindeki oksijen floresanı engeller. Bakteri tarafından tüketilince floresans oluşur. Üreme ortalama 10 günde saptanabilmektedir. Kontaminasyon oranı Bactec sistemine göre yüksektir [41].

Haberci mikobakteriyofaj: Haberci mikobakteriyofaj, mikobakterileri infekte edebilen ve basil içerisinde kolayca saptanabilen bir ürün oluşturan virüstdür. Tüm mikobakterilerde ya da sadece M.tuberculosis'te çoğalabilen fajlar vardır. Bu yöntem dört saat gibi kısa bir sürede tamamlanabilir [41].

2.4.5.3 Serolojik Yöntemler

İmmunolojik tanı için hem klinik örneklerde mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi, hem de bu antijenlere karşı oluşan antikorların saptanmasına çalışılmaktadır. Geliştirilen yöntemler arasında immunodiffuzyon, pasif hemaglutinasyon, ELİSA fluoresan antikor, solid faz radyoimmunoassay bulunmaktadır [45,46]. Serolojinin yüksek tanı değerine sahip olduğı diğerk hastalıklardan farklı olarak tüberkülozda, klinik kullanım için duyarlı, özgöl ve pratik bir yöntem geliştirme çabaları başarısız kalmıştır.

İmmünolojik tanıda kullanılan testler;

a-Antijen tespitine dayanan testler: Lipoarabinomannan, mikobakterinin hücre duvarında bulunan bir lipopolisakkarittir ve doğal mikobakteri enfeksiyonu sırasında antikor yanıtını indüklediği bilinmektedir. Antijen olarak kord faktörü kullanan ELİSA testinin, akciğer tüberkülozu tanısında duyarlılığı %66,6–74,1 ve özgüllüğü %95,2–99 olarak bulunmuştur [46].

b-Antikor tespitine dayanan testler: Tüberkülozlu hastaların serumunda mikobakteri antijenlerine karşı oluşan antikorlar monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılarak tespit edilebilir. Çevresel mikobakteriler ile çapraz reaksiyonlar nedeniyle yanlış pozitif test sonuçları alınabilmektedir. Ayrıca mikobakteri hastalıklarında ortaya çıkan bağışıklık yanıtları HLA klas II allotipleri ile ilişkili olup farklı hastalarda aynı antijenler tanınmayabilir [46].

c-İnterferon gamma (IFN-gama) üretiminin saptanması: Tüberküloz enfeksiyonunu doğru bir şekilde tespit edebilmek için M. tuberculosis'e karşı duyarlılaşmış T lenfositlerinin invitro kan testleri tespit edilmesine dayalı testler geliştirilmiştir. Periferik kandan elde edilen mononükleer hücreler, invitro şartlarda uyarılır ve duyarlılaşan T lenfositlerinden salınan interferon gama (IFN-gama) üretimi ELİSA veya ELİSPOT ile ölçülür. PPD yanıtından sonra, kanda IFN-gama tespiti yapan testler (QUANTİFERON™ TB/ T-SPOT™.TB testleri) geliştirilmiş ve bunların tüberküloz tanısında yayma ve kültür yerine kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu testlerde M. tuberculosis, M. avium ve M. bovis'den elde edilen PPD'lerle stimulyondan sonra, tam kandaki T lenfositleri tarafından üretilen IFN-gama saptanır. Rekombinant antijenler kullanılarak BCG aşılarında etkileşim engellenmiştir. İn vivo deri testlerinden PPD'ye alternatif olarak kullanılan ESAT-6 (erken salınan tüberküloz antijeni) ve CFP-10 (koloni oluşturan protein) gibi antijenler de, IFN-gama induksiyonu amacıyla kullanılmıştır. Şu anda ön plan ESAT-6 ve CFP-10 gibi antijenler kullanılmaktadır [47].

d-Adenozin deaminaz (ADA): Purin metabolizmasında işlevi olan bir enzimdir. Plevra, periton, perikard ve beyin-omurilik sıvılarında, bu boşluklarda tüberküloz bulunduğu zaman ADA düzeyinin yükselmiş olduğu belirlenmiştir [36].

e- Nukleik asit hibridizasyon yöntemleri: Mikobakterilerin kromozomal DNA veya ribozomal RNA'larının, bunlara özgül olarak bağlanabilen DNA veya RNA probları yardımı ile belirlenebilmektedir. Bu yöntemlerin özgüllüklerinin çok yüksek olmasına karşın duyarlılıkları için aynı şey söylenemez. Prob olarak kullanılan moleküllerin örneğe yeterince bağlanabilmesi için örnekte önemli miktarda nukleik asit bulunması gerekir [41].

f-Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Klinik örneklerde proba bağlanamayacak kadar az miktarda nukleik asit bulunabilir. Prob tarafından tanınabilen küçük DNA'nın özgül nukleotid sıraları polimeraz enzimi kullanılarak çoğaltılır. Hedef DNA'nın tek zinciri ile ilişkili olan primerler polimeraz reaksiyonun başlama noktasını oluştururlar. PCR'ın duyarlılığı %94, özgüllüğü %99 olarak bildirilmektedir [41,42, 48].

2.5. Latent Tüberküloz Tanı Yöntemleri

2.5.1.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT)

Tüberkülin deri testi tüberküloz enfeksiyonunu gösteren bir testtir. Tüberkülin deri testi (TDT), kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterir. Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olur. TDT tüberküloz enfeksiyonu veya hastalığı geçiren kişilerde tedavi sonrası negatifleşmez ve tedavi başarısını değerlendirmekte kullanılmaz. Son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs enfeksiyonu geçirmiş ya da canlı virüs aşısı olanlarda, bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda ve bağışıklığı baskılayan ilaç kullananlarda TDT yanlış negatif olarak bulunabilir. Atipik mikobakteriler ile duyarlanma ve BCG aşısı TDT'nin pozitif olmasına neden olabilir [49]. Tüberkülin deri testinin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberkül basili ile enfekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yapmasıdır. PPD (saflaştırılmış protein türevi = “purified protein derivative”), tüberkül basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile

izole edilir. Kültür filtresinde bulunan ve ‘‘t berk linler’’ denilen antijenik   geleri içerir. Bu reaksiyon geç tip bir aşırı duyarlılık yanıtıdır. Hücresel bir yanıtır. İnfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmı tır. Tüberkülin deri testi yapılan yere bu duyarlılaşmı  T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte ba lar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır [49].

Sol önkolun 2/3 üst kısmında i  yüzüne, deri içine yapılır. Kullanılacak alanda deri lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. PPD’nin 5 T ’nden 0,1 ml doz deri içine verilir. Mantoux yöntemi olarak adlandırılır. Test uygulanan kişi daha önce tüberküloz basili ile kar ıla mı sa (basil ile doğal kar ıla ma veya BCG açısı ile), 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi ve endürasyon oluşur. Hipereminin  apı önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan end rasyonun çapı önemlidir [49].

2.5.1.2. TDT’nin Yorumu [49]

BCG’lilerde

0-4 mm* Negatif kabul edilir.

5-14 mm* BCG’ye ya da tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı olabilir.

15 mm ve  zeri Pozitif kabul edilir.

BCG’sizlerde

0-4 mm* Negatif kabul edilir.

6-9 mm* Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı olabilir.

10 mm ve  zeri Pozitif kabul edilir.

Ba ı ıklı ı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.**

* Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın s nmesi söz konusu olabileceğinden TDT yanıtı BCG’lilerde 1-14, BCG’sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir.

** **Ba ı ıklı ı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış ve ba ı ıklı ı

baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelyal sistem malignitesi olanlardır.

2.5.1.3. Yalancı Pozitif Reaksiyon

Yalancı pozitifliğe neden olan, çoğunlukla diğer mikobakterilerle enfeksiyona bağlı oluşan antijenik benzerliktir. “Cross” reaksiyona neden olan bu antijenlerin olası kaynağı, tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu ve BCG ile aşılama. BCG’ye bağlı PPD reaksiyonunun genellikle 15 mm’den küçük olduğu kabul edilmektedir, fakat bu kesin bir sınır değildir. BCG’ye bağlı pozitiflik 3-5 yılda genellikle kaybolmakta ve 10 yıldan daha fazla sürmemektedir. Buna bağlı TDT pozitifliği zamanla azalır. Bu kişilerde TDT negatif çıkabilir, eğer test 1 hafta sonra tekrarlanır ise pozitifliğe dönebilir. Bu olaya booster reaksiyonu denilmektedir ve kişinin TDT’nin gerçekte pozitif olduğunu gösterir [50,51]

- Tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü varsa,
 - Endurasyon büyükse (10 mm ve üzeri gibi)
 - Ailede tüberküloz öyküsü varsa ya da yüksek tüberküloz insidansı ve prevalansına sahip ülkede yaşama geçmişi varsa,
 - Aşılama ile TDT arasında geçen süre 10 yılın üzerinde ise oluşan reaksiyon M. Tuberculosis enfeksiyonuna bağlı olarak değerlendirilebilir. [50,51]
- Öyküde BCG aşılması olması TDT için kontrendikasyon değildir .

2.5.1.4. Yalancı Negatif Reaksiyon

Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkulin cilt testinin dörtte birinin yalancı negatif olduğu görülmüştür. Yalancı negatiflik, beslenme ve genel sağlık durumunun kötü olmasına, yaygın hastalığa, bağışıklığın baskılanmasına bağlı bulunmuştur [50,51]

Yalancı negatiflik nedenleri

Kişiye ait olanlar [50,51]:

- Enfeksiyonlar; Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV), bakteriyel (tifo, tifus, brusella, boğmaca, yaygın tüberküloz, tüberküloz plörezi), fungal, canlı virus asılları (kızamık, kabakulak, polio, suciceği)
- Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği)
- Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi)
- Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (lenfoma, lösemi, sarkoidoz)
- İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer birçok bağışıklığı baskılayıcı ilaç)
- Yas (yenidoğanlar, “azalmıs” duyarlılığı olan yaşlı hastalar)
- Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)

Uygulamaya ait olanlar [50,51]:

- Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet)
- Uygunsuz sulandırmalar
- Kimyasal denaturasyon
- Kontaminasyon
- Yapışma
- Çok az antijen enjekte etmek
- Cilt altına enjeksiyon
- Enjektöre cektikten sonra gec uygulama
- Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
- Deneyimsiz okuyucu
- Kayıt hataları

2.5.2. İnterferon-Gama Salınım Testleri

İnterferon gama (IFN-gama), M. tuberculosis enfeksiyonuna hücresel bağışıklık yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. İnterferon-gama salgınım testleri (İGST) ile M. tuberculosis antijenlerine yanıt olarak ortaya çıkan IFN-gama salgınımını ölçerek M. tuberculosis bağışıklık yanıtının olup olmadığını gösterir. Böylece kişinin enfekte olup olmadığı anlaşılır. Bu testler latent Tbc enfeksiyonu tanısı, temaslı taraması ve sağlık çalışanlarında tüberküloz enfeksiyonunun taranması

gibi amaçlarla kullanılabilir [49]. Kullanılan antijenler, erken salınan antijenik hedef-6 (ESAT-6) ve kültür filtrat proteini-10 (CFP-10) *M. tuberculosis*'de bulunur fakat BCG suşlarında ve TB dışı mikobakterilerin çoğunda bulunmaz. ESAT-6 ve CFP-10 *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. marinum*'da bulunmaktadır; bu mikobakterilerle olan enfeksiyonlarda İGST'ler pozitif olabilir [49].

İki firma tarafından piyasaya 4 tane test sunulmuştur. QuantiFERON-TB testi (QFT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Avustralya) daha sonra aynı firma tarafından geliştirilerek QuantiFERONTB Gold test (QFT-G) ve son olarak da QuantiFERON-TB Gold In Tube test (QFT-GIT) haline gelmiştir. QFT-GIT testi, önceki QFT ve QFT-G testlerine göre canlı beyaz kürelerin olduğu taze kan kullanımı zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır. Önceki iki testte ESAT-6 ve CFP-10 kullanılırken, QFT-GIT için ayrıca TB 7.7 antijeni de eklenmiştir. Bu testte, salınan IFN-gama'nın miktarını ölçmede enzime bağlı immunosorbent testi (ELISA) kullanılır(49). Dördüncü test ise T-SPOT.TB test (T-Spot) (Oxford Immunotec Limited, Abingdon, İngiltere) sunulmuştur. Bu testte de ESAT-6 ve CFP-10 kullanılmaktadır. Amerikan Besin ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından QFT 2001'de, QFT-G 2005'te, QFT-GIT 2007 Ekiminde ve T-Spot 2008 Temmuzunda onaylanmıştır [49].

Tablo 2. TDT ve İGST Karşılaştırılması [52]

Tüberkülin deri testi (TDT) ve IFN-γ araştırmasına dayanan testlerin performans ve işlevsel özellikleri.		
Performans ve işlevsel özellikler	TDT	IFN-γ araştırmasına dayalı testler
Duyarlılık	%75-90	%80-95
Özgüllük	%70-95	%95-100
BCG ile çapraz reaksiyon	Var	Daha az
NTM'ler ile çapraz reaksiyon	Var	Daha az
Test pozitifliği ile izlem sürecinde aktif Tbc gelişim riski ilişkisi	Orta-güçlü ilişki	Yetersiz veri
Tbc ile temas ilişkisi	Var	Var
Güvenilirlik	Var	Kanıt yok
Booster etkisi	Var	Yok
Yan etki	Nadir	Nadir
Hasta viziti	İki	Bir
Maliyet	Düşük	Yüksek
Laboratuvar alt yapısı	Gerekmez	Gerekli
Testin sonuçlanma hızı	2-3 gün	1-2 gün
Personel ihtiyacı	Var	Var

2.6. BCG Aşısı (BACILLE CALMETTE-GUÉRIN))

Fransa'da Calmette ve Guérin 1920'li yıllarda BCG aşısını ürettiler. Üretilen basillerin, insanlarda hastalık yapmadığı, fakat tüberküloz basiline karşı insan organizmasında bir direnç oluşturduğu belirlendi. Bu şekilde virulansı azaltılmış, canlı, yani hastalık yapmadan direnç kazandıran basile, basilin ve bulucularının isimlerinin baş harfleri alınarak kısaca BCG ismi verilmiştir. BCG aşısı, ısı ve ışığa çok dayanıksızdır. Doğumdan itibaren uygulanabilir. BCG, kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden miliyer, menenjit tbc gibi durumların ortaya çıkışını azaltır [49]

BCG aşısı 1 ml'lik, bir kullanımlık enjektörlerle sol omuz deltoid bölgesine intradermal uygulanır. Aşı yerinde oluşan 5-6 mm çapındaki papül 20-30 dakikada

kaybolur. Daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmamış olan kimselerde, aşı yapıldıktan 3-4 hafta sonra, aşı yerinde bir nodül oluşur. Bu nodül kızarır ve 6. haftaya doğru hafif bir şekilde akar, 8. haftada kabuk bağlar ve sonraki birkaç haftada kabuk düşerek yerinde bir skar bırakır ve yaşam boyu kaybolmaz [49].

BCG aşısı, yan etkileri az olan bir aşıdır. Aşıdan sonra görülen komplikasyonlar daha çok aşının dozu, aşılama yeri ve derinliği, aşılanan kişinin yaşı ve bağışıklık sisteminin durumuyla ilgilidir. En sık görülen komplikasyonlar, aksiller ve servikal adenopatilerle, lokal apselerdir. Adenopatiler genellikle aşıdan 1-2 ay sonra meydana gelmektedir. Bir tedavi uygulamak gerekmez [49].

Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde doğumdan 2 ay sonra BCG aşısı yapılması önerilir. BCG aşısı yapılmış çocuklara, skar olsun olmasın BCG tekrar yapılmaz. BCG yapılmamış üç aylık ve daha büyük çocuklarda, 6 yaşa kadar önce TDT yapılır ve bunun sonucuna göre aşılama yapılıp yapılmayacağına karar verilir. Altı yaşından sonra BCG aşısı önerilmemektedir [49].

2.7. Tüberküloz İlaçla Korunma

Primer korumada amaç yeni alınan basillerin henüz daha TDT pozitiflesmeden yok edilmesidir. Sekonder koruma ise, tuberkulin pozitif kişilerin ilaçla korunmasıdır ve inaktif basillerin reaktivasyonla hastalık oluşturmalarını önlemeyi amaçlamaktadır. Her iki durumda da olay aslında subklinik, latent enfeksiyonun tedavisidir. İlacın koruyucu etkisi organizmada bulunan ancak henüz daha hastalık tablosu oluşturmamış basillerin yok edilmesi veya sayılarının azaltılması yolu ile olur [49].

Profilaksi için izoniyazid (INH) erişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg) 6 ay süreyle verilir. HIV pozitifler, silikozis olanlar, bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlar 9 ay önerilmektedir. Tüberküloz hastalarının temaslılarına koruyucu tedavi verilirken, hastaya verilen tedavi süresinden daha uzun olmamasında yarar vardır. Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan, o kaside tüberküloz hastalığı olmadığı gösterilmelidir. Bunun için hastanın tıbbi öyküsü alınır, akciğer filmi, fizik muayene ile hasta tüberküloz hastalığı düşündüren bulgu saptanırsa, bakteriyolojik inceleme yapılır. Tüberküloz hastalığı varsa ve değerlendirilir, eğer saptanmazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir [49].

Türkiye’de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gereken risk grupları [49];

-15 yaşından küçük TDT pozitif çocuklar

Çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur ve yeni enfeksiyonda tüberküloz hastalığı gelişme riski yüksektir.

-TDT konversiyonu

Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TDT’nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.

-Tüberküloz riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler*

Bu grup hastada TDT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.

-Bulaştırıcı tüberküloz hastası temaslı ve 35 yaşından daha genç olanlar

*** Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış, anti-TNF tedavi alanlar, retikuloendotelial sistem malignitesi olanlar.

İzoniiazid ilacı kullananlarda bazı yan etkiler görülmektedir. Karaciğer enzimlerinde artış, hepatoksisite, periferik nöropati, hipersensitivite reaksiyonları ve gastrit gibi yan etkiler görülmektedir [49]. İlaça bağlı olarak hepatit gelişmesi durumunda ilacın kesilmesi önerilmektedir. Transaminaz değerlerinde 5 kattan daha fazla yükselme olması durumunda ilacın kesilmesi önerilmektedir [49].

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalında yapıldı. Çalışmanın tamamı retrospektif olarak dosya taraması şeklinde gerçekleştirildi, kırtasiye malzemeleri dışında gider olmaması nedeniyle maddi kaynak gerektirmedi. Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde 01.01.2001-01.08.2013 tarihleri arasında anti-TNF tedavi başlanmış 1297 hasta çalışmaya dahil edildi. 2001 yılından 2011 yılına kadar anti-TNF tedavi öncesi latent tbc taraması için romatoloji polikliniğinde TDT kullanılmaktaydı. TDT kullanılan 781 hasta çalışmaya dahil edildi. 2011 yılından itibaren anti-TNF latent tbc taraması için İGST testi kullanılmaya başlanmıştır. İGST testi kullanılan 516 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriteri

-18 yaş üstü erişkin 01.01.2001-01.08.2013 tarihleri arasında romatoloji polikliniğinde anti-TNF tedavi başlanan hastalar

-TDT veya İGST sonucuna ulaşamayan veya dosyasında eksik bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Klinik Değerlendirme ve Verilerin Toplanması

2005 yılı RAED kılavuzuna göre anti-TNF tedavi öncesi latent tbc taraması önerilmektedir. Latent tbc taraması için TDT yapılması önerilen hastaların TDT sonucu >5 mm olması durumunda pozitif kabul edilip İNH profloksisi başlanması ve 9 ay kullanması önerilmektedir.

2001 yılından 2011 yılına kadar erişkin romatoloji polikliniğinde anti-TNF tedavi öncesi hastaların latent tbc taraması açısından TDT testi kullanılmıştır. 2011 yılından itibaren İGST testi de kullanılmaya başlanmıştır. RAED kılavuzuna göre İNH profilaksisi başlanmıştır.

Anti-TNF tedavi başlanması planlanan hastalar romatoloji polikliniğinde görevli personel tarafından kayıt altına alınmaktadır. HÜR-BİO kayıt sisteminde başlanan tedavi, tanı, yan etki gibi bulgular kayıt edilmektedir. Ayrıca hastaların TDT ve/veya İGST sonuçları kaydedilmektedir.

Çalışmamızda anti-TNF tedavi öncesi latent tbc açısından taranan hastalarda TDT ve İGST test sonuçları arasındaki farklar ve profilaksi başlanma oranı karşılaştırılması amaçlandı. Ayrıca TDT ve İGST aynı anda bakılmış hastalarda testleri sonuçları arasında farklılığa göre uyum karşılaştırılması planlandı.

Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde 01.01.2001-01.08.2013 tarihleri arasında anti-TNF tedavi başlanmış 1297 hasta çalışmaya dahil edildi. 1297 hastanın arasında TDT kullanılan 781 hasta, İGST testi kullanılan 516 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Biyolojik Kayıt Sistemi' den (HÜR-BİO) elde edildi. Yaş, cinsiyet, tanı tarihi, primer romatolojik hastalığı kaydedildi. TDT ve İGST sonuçları kaydedildi. İNH profilaksisi başlanıp başlanmadığı kaydedildi, başlandı ise başlanma tarihi kaydedildi. Hastaların çekilmiş akciğer grafileri aynı kişi tarafından değerlendirildi, akciğer grafi değerlendirme bulguları kaydedildi.

TDT ve İGST adı altında iki grup oluşturuldu. TDT testi yapılan hastalar TDT grubuna, İGST yapılan hastalar İGST grubuna dahil edildi. TDT sonucu ≥ 5 mm üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi. < 5 mm olan sonuçlar negatif olarak kabul edildi. Gruplar kendi içinde test sonuçları, yaş, cinsiyet, tanı, başlanan tedavi, akciğer grafisi bulgularına göre karşılaştırılarak değerlendirildi. Ayrıca İGST grubunda TDT sonucu bilinen 46 hasta değerlendirildi. 46 hastanın TDT ve İGST sonuçları karşılaştırılarak uyum değerlendirildi.

TDT uygulama tekniği mantoux yöntemi, sol kolun iç yüzüne 0,1 ml ppd deri altına enjekte edilmesi, uygulanmıştır. PPD verildikten 72 saat sonra doktorlar tarafından değerlendirilmiştir. İGST olarak QUANTİFERON TB GOLD İN TUBE (QFT-GİT) testi kullanılmıştır. QFT-GIT testi özel düzen laboratuvarında çalıştırılmaktadır. Test sonuçları 24-48 saat sonra çıktıktan sonra kayıt sistemine kaydedilmektedir.

3.3. HÜR-BİO'nun Hikayesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında ilk biyolojik ajan 2001 yılında başlamıştır. Sağlık Bakanlığının biyolojik ilaç tedavilerinin etki ve yan etkilerini saptamak amacıyla (farmakovijilans) geliştirdiği ilaç güvenlik izlem formları aynı zamanda bizim hastalarımızı düzenli takip etmemiz için de bir fırsat oluşturmuştur. İlaç güvenlik izlem formlarının son nüshası bilindiği gibi doktorda kalmaktadır. Bizim üniversitemizde bir sağlık personeli bu bilgilerin takibiyle sorumlu tutulmuştur. 2005 yılına girildiğinde ilaç güvenlik izlem formlarının son nüshasından elimizde yaklaşık 150 tane vardı. Bir romatoloji fellow'u (UK) bu formları geriye dönük olarak bir excel dosyasına kaydetti. Takibinde, 2005 yılından günümüze kadar bu excel dosyasına Hacettepe Üniversitesi'nde biyolojik ajan başlanan tüm hastaların bilgileri kaydedilmeye başlanmıştır. Bu dosyada hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi, tanıları (takip eden asıl doktorun tanısı), tüberküloz/malinite öyküleri ve latent tüberküloz tarama sonuçları, laboratuvar sonuçları [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif protein (CRP) düzeyi, romatoid faktör (RF), anti-CCP değerleri], ilk başlanan biyolojik ajan ve tarihi, takipler sırasında varsa biyolojik ajanlar arasında değişimler, değişim nedenleri (etkisizlik ve/veya yan etkiler) kaydedilmiştir. Bu veriler kaydedilirken dikkat edilen en önemli özellik şu olmuştur. Hastanın mevcut bilgilerine yönelik takip eden doktorun istemleri dışında ek test veya bilgi istenmemiştir. Romatoloji uzmanının yanı sıra toplam 3 sağlık memuru/hemşire de bu kayıt sisteminden sorumludur. Ayrıca iki hemşire de infüzyonla verilen biyolojik tedavilerin uygulamasından sorumlu tutulmuşlardır.

Sonuçta başta bölüm başkanı ve kurucumuz Prof. Dr. Meral Çalgüneri (HÜR-BİO başlangıcı 2001-2011) olmak üzere, Prof. Dr. İhsan Ertenli, Prof. Dr. Sedat Kiraz, Prof. Dr. Şule Apraş Bilgen, Doç. Dr. Umut Kalyoncu, Doç. Dr. Ömer Karadağ, Öğretim Görevlisi Dr. Ali Akdoğan'ın bu sisteme katkıları olmuştur. Bu sistemin kaydedilmesinden ve devamından Dr. Umut Kalyoncu sorumludur. 2013 yılında biyolojik kayıt sistemimize isim verilmesi düşünülmüştür. *Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı Biyolojik* kayıt sisteminin kısaltması olan **HÜR-BİO** bu tarihten itibaren kabul edilmiştir. HÜR-BİO hem üniversitemizin kısaltmasıyla uyumludur hem de genel olarak çağrıştırdığı üzere hiçbir ulusal/uluslar

arası firmadan kurulması aşamasından günümüze kadar maddi destek almamasıyla “bağımsız” bir biyolojik kayıt sistemidir.

3.4. Biyoistatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Tüberkülin deri testi ile ordinal değişkeni grupları arasında Mann-Whitney U testi ve kruskal-wallis testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı. TDT ve İGST grupları arasında, sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığını saptamak için ki-kare testi kullanıldı. İGST ve TDT testlerinin uyumu kappa testi ile değerlendirildi. p-değerinin 0,05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi erişkin romatoloji polikliniğinde 2001 ile 2013 yılları arasında anti-TNF tedavi başlanmış 1297 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 575'i (%44,3) erkek, 722'si (%55,7) kadın idi. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması $42,5 \pm 13,0$ idi. Hastaların 803'ü (%61,9) ankilozan spondilit, 401'i (%30,9) romatoid artrit, 82'si (%6,3) psoriatrik artrit tanısı mevcuttu. 11 hasta (%0,8) juvenil romatoid artrit tanısı ile izleniyordu. Anti-TNF tedavi olarak hastaların 402'sine (%30,9) adalimumab, 397'sine (%30,6) infliksimab, 439' na (%33,8) etanercept başlanmıştı. 15 hastaya (%1,1) golimumab tedavisi başlanmıştı.

Çalışmaya dahil edilen 1297 hastanın 781'i (%60,2) latent Tbc taraması için TDT testi ile taranmıştı. 2001 ile 2011 yılları arasında başlanan tedavileri kapsayan 781 hastanın 348'si (%44,6) erkek, 433'ü (%55,4) kadın idi. TDT ile taranan hastaların yaş ortalaması $43,8 \pm 13,0$ idi. TDT ile taranan hastaların 494'nün (%63) ankilozan spondilit, 243'nün (%31,1) romatoid artrit, 37'sinin (%4,7) psoriatrik artrit tanısı mevcuttu. 7 hasta (%0,8) juvenil romatoid artrit tanısı ile izleniyordu. Anti-TNF tedavi olarak hastaların 211'ne (%27) adalimumab, 264'ne (%33,8) infliksimab, 306'sına (%39,2) etanercept başlanmıştı.

Çalışmaya dahil edilen 1297 hastanın 516'sı (%39,8) latent Tbc taraması için interferon-gama salınım testi (İGST) ile taranmıştı. 2011 yılından itibaren başlanan tedavileri kapsayan 516 hastanın 227'si (%44) erkek, 289'u (%56) kadın idi. İGST ile taranan hastaların yaş ortalaması $40,5 \pm 12,8$ idi. İGST ile taranan hastaların 309'nun (%59,9) ankilozan spondilit, 158'nin (%30,6) romatoid artrit, 45'nin (%8,7) psoriatrik artrit tanısı mevcuttu. 4 hasta (%0,8) juvenil romatoid artrit tanısı ile izleniyordu. Anti-TNF tedavi olarak hastaların 191'ne (%37) adalimumab, 133'ne (%25,8) infliksimab, 177'sine (%34,3) etanercept başlanmıştı. 15 hastaya (%2,9) golimumab tedavisi başlanmıştı. İlgili veriler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Yaş, Cinsiyet, İlaçlar ve Primer Romatolojik Hastalık İle İlgili Veriler

		TDT		İGST		Toplam	
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	kadın	433	55,4	289	56	722	55,7
	erkek	348	44,6	227	44	575	44,3
İlaç	adalimumab	211	27,0	191	37	402	30,9
	infliksimab	264	33,8	133	25,8	397	30,6
	etanercept	306	39,2	177	34,3	439	33,8
	golimumab	0	0	15	2,9	15	1,1
Primer Romatolojik hastalık	AS	494	63,2	309	59,9	803	61,9
	RA	243	31,1	158	30,6	401	30,9
	JRA	7	0,8	4	0,7	11	0,8
	PSA	37	4,7	45	8,7	82	6,3

AS:ankilozan spondilit, RA:romatoid artrit, JRA:juvenil romatoid artrit , PSA:psoriatrik artrit , TDT:tüberkülin deri testi, İGST:interferon salınım testi

4.1. TDT Sonuçları ve TDT Durumuna Göre İNH Profilaksi Başlanması

TDT ile taranan 781 hastanın TDT sonuçları değerlendirildi. Hastaların 87'sinin (%11,1) TDT sonucu 0 mm olduğu saptandı. Hastaların 591'nin (%71,2) TDT sonucu 5mm ve üzerinde olduğu saptandı. Hastaların 138'nin (%17,7) 1-4 mm arasında, 126'sının (%16,1) 5-9 mm arasında, 231'nün (%27,3) 10-14 mm arasında olduğu saptandı. 217'sinin (%27,8) ise TDT sonucu 15 mm ve üzerinde olduğu saptandı. TDT ile taranan hastaların 635'ne (%81,3) İNH profilaksisi başlandığı saptandı. İlgili veriler Tablo 4'de sunulmuştur.

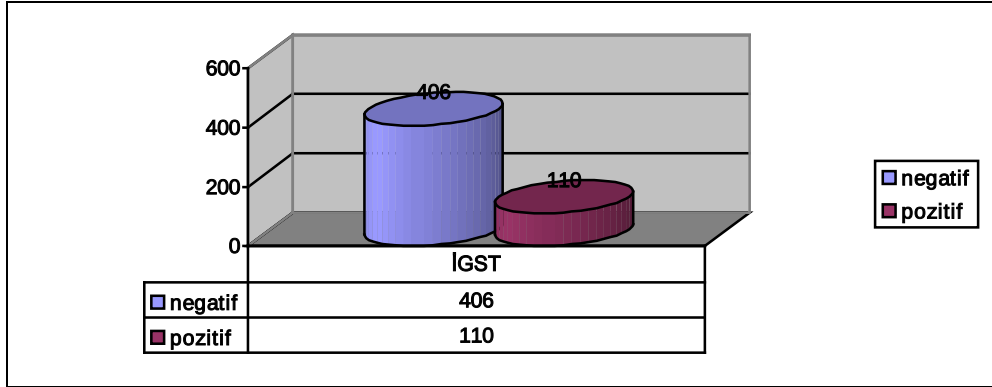
Tablo 4. TDT Sonuçları ile İlgili Veriler

	Tüberkülin deri testi	
	Sayı (n)	Yüzde %
0 mm	87	11,1
1-4 mm	138	17,7
5-9 mm	126	16,1
10-14 mm	213	27,3
≥15 mm	217	27,8

4.2. İGST Sonuçları ve İGST Durumuna Göre İNH Başlanması

İGST ile taranan 516 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların %78.7 sinin (N=406) İGST sonucu negatif olduğu saptandı. Hastaların %21,3 'ünün (N=110) ise İGST sonucu pozitif olduğu saptandı. İGST ile taranan hastaların 255' ine (%49,6) İNH profilaksisi başlandığı saptandı. İNH profilaksisi başlanan hastaların İGST sonucu öğrenildikten sonra, İGST sonucuna göre aldığı profilaktik tedavi 1 ay içinde kesilmiştir. İlgili veriler Grafik 1'de sunulmuştur.

Anti-TNF öncesi latent tbc taraması açısından kılavuz önerilerine göre TDT ve İGST sonuçları karşılaştırıldığında, TDT ile taranan hastaların %71,2 sinin sonucu 5 mm ve üzerine olduğu , İGST sonuçlarına göre ise %21,3 'ünün sonuçları pozitif olarak saptanmıştı. Böylece latent tbc profilaksi başlama durumu açısından İGST ile taranan hastaların ilaç endikasyonu anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür.

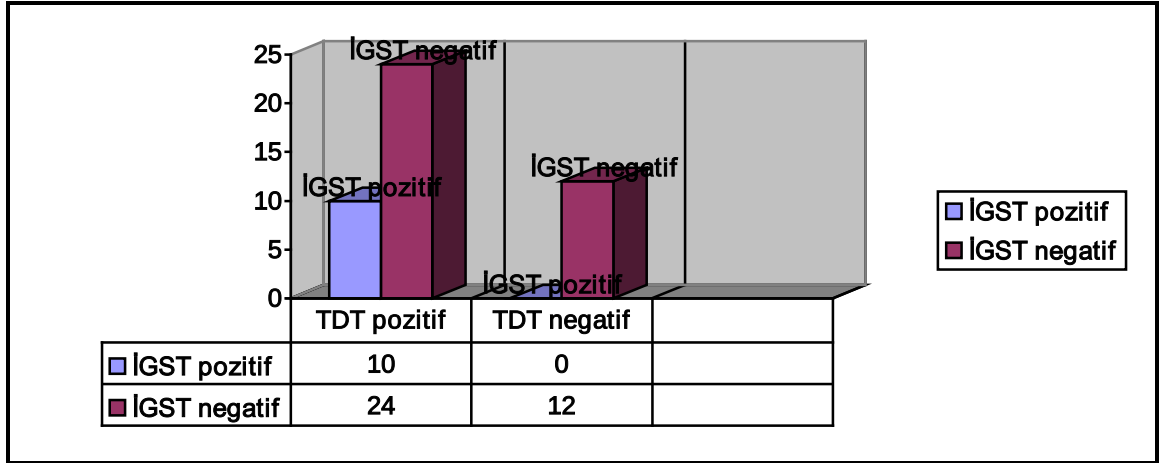


Grafik 1. İGST Sonuçları ile İlgili Veriler

İGST: interferon gama salınım testi

4.3. TDT ve İGST Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi

46 hastanın TDT ve İGST sonuçlarının ikisinde bulunmaktaydı. TDT ve İGST sonuçları birlikte değerlendirildi. 46 hastanın 10'nun (%21,7) sonucu pozitif , 36'sının (%78,3) negatif idi. 46 hastanın 33'nün (%71,7) TDT sonucu ≥ 5 mm idi. TDT sonucu 0 mm olan 10 hastanın tamamının İGST sonucu negatif olduğu saptandı. TDT sonucu pozitif (≥ 5 mm) ve İGST sonucu negatif olan 24 hasta (%52,1) saptandı. TDT sonucu negatif (< 5 mm) ve İGST sonucu pozitif olan hasta saptanmadı. TDT pozitif ve İGST pozitif hasta sayısı 10 (%21,7) olarak saptandı. TDT negatif ve İGST negatif hasta sayısı 12 (%26,2) olarak saptandı. Her iki testin toplam uyumu oranı %47,9 olarak saptandı. Her iki testin uyumu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,066$, $kappa=0,179$). İlgili veriler Grafik 2'de sunulmuştur.



Grafik 2. İGST ve TDT Uyumu ile İlgili Veriler

İGST:interferon gama salınım testi, TDT:tüberkülin deri testi

4.4. Akciğer Grafisi Bulgu Sonuçları

1297 hastanın çekilen akciğer grafileri değerlendirildi. 1106 hastanın çekilmiş akciğer grafisi vardı. 1106 hastanın 966'sının (%87,3) akciğer grafisi bulguları normaldi. Hastaların akciğer grafilerinin 95'inde (%8,5) nodül, 43'ünde (%3,8) fibrotik sekel değişiklikler saptandı. TDT testi ile taranan hastaların 559'nun (%85,2) , İGST ile taranan hastaların 407'sinin (%90,4) akciğer grafi bulgularının normal olduğu saptandı. İlgili veriler Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Akciğer Grafisi Bulguları İlgili Veriler

Akciğer grafisi	TDT		İGST		Toplam	
	Sayı (N)	Yüzde %	Sayı (N)	Yüzde %	Sayı (N)	Yüzde %
Normal	559	85,2	407	90,4	966	87,3
Nodül	68	10,3	27	6	95	8,5
Fibrotik sekel değişiklik	27	4,1	16	3,6	43	3,8
Plevral efüzyon	2	0,4	0	0	2	0,1

TDT: tüberkülin deri testi, İGST: interferon-gama salınım testi

4.5. TDT ve İGST'nin Yaş ile İlişkisi

TDT ve İGST test sonuçlarının yaş ile ilişkisi değerlendirildi. TDT sonucu >5mm üzerinde olan hastaların yaş ortalaması $42,9 \pm 12,7$, ortanca yaş değeri 42 (18-81) olarak saptandı. TDT sonucu <5 mm altında olan hastaların yaş ortalaması $45,8 \pm 13,3$, ortanca yaş değeri 46 (19-80) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p < 0,005$). QFT-GİT sonucu pozitif olan hastaların yaş ortalaması $46,3 \pm 13,0$, ortanca yaş değeri 48 (19-85) olarak saptandı. QFT-GİT sonucu negatif olan hastaların yaş ortalaması $38,8 \pm 12,3$, ortanca yaş değeri 37 (17-79) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p < 0,001$). İlgili veriler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. TDT /İGST ve Yaş ile İlgili Veriler

	Yaş		
	Ortalama $\pm$ ss	Ortanca (min-max)	P değeri
İGST pozitif	$46,3 \pm 13,0$	48 (19-85)	<0,005
İGST negatif	$38,8 \pm 12,3$	37 (17-79)	
TDT <5mm	$45,8 \pm 13,3$	46 (19-80)	<0,001
TDT >5mm	$42,9 \pm 12,7$	42 (18-81)	

TDT: tüberkülin deri testi , İGST :interferon-gama salınım testi

4.6. TDT ve İGST'nin Cinsiyet ile İlişkisi

TDT sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildi. TDT ile taranan erkek hastaların TDT sonucu ortalaması $11,2 \pm 6,5$, ortanca değeri 12(0-38) olarak saptandı. TDT ile taranan kadın hastaların TDT sonucu ortalaması $8,4 \pm 6,6$, ortanca değeri 8(0-35) olarak saptandı. Erkek hastaların TDT sonuçları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı($p < 0,001$). İlgili veriler Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Cinsiyet ve TDT ile İlgili Veriler

	Tüberkülin deri testi		
	Ortalama $\pm$ ss	Ortanca (min-max)	P değeri
Erkek	$11,2 \pm 6,5$	12 (0-38)	<0,001
Kadın	$8,4 \pm 6,6$	8 (0-35)	

İGST ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildi. Test sonucu pozitif gelen erkek hastaların sayısı 53 (%26,6) , kadın hastaların sayısı 37 (%14,3) olarak saptandı. Test sonucu negatif gelen erkek hastaların sayısı 146 (%73,4) , kadın hastaların sayısı 214 (%85,7) olarak saptandı. Erkek hastalarda pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı($p < 0,005$). İlgili veriler Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Cinsiyet ve İGST ile İlgili Veriler

	Erkek		kadın		
	sayı	Yüzde	sayı	yüzde	P değeri
pozitif	53	26,6	37	14,3	<0,005
negatif	146	73,4	214	85,7	

4.7. TDT ve İGST'nin Primer Romatolojik Hastalıklar ile İlişkisi

TDT ile primer romatolojik arasındaki ilişki değerlendirildi. RA hastalarında TDT sonucu ortalaması $7,6 \pm 6,5$, ortanca değeri 7 (0-35) , AS hastalarında ortalama $10,6 \pm 6,5$, ortanca değeri 12 (0-38) , PSA hastalarında ortalama $10,8 \pm 6,4$, ortanca değeri 12 (0-21) olarak saptandı. AS ve PSA hastalarında TDT sonucu anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). İlgili veriler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. TDT ve Primer Hastalıklar ile İlgili Veriler

	Tüberkülin deri testi		
	Ortalama $\pm ss$	ortanca (min-max)	P değeri
RA	$7,6 \pm 6,5$	7 (0-35)	<0,001
AS	$10,6 \pm 6,5$	12(0-38)	
PSA	$10,8 \pm 6,4$	12(0-21)	

RA: romatoid artrit, AS:ankilozan spondilit, PSA:psoriatrik artrit, ss:standart sapma

İGST ile primer romatolojik hastalıklar arasındaki ilişki değerlendirildi. RA hastalarında pozitif test sonucu %76,6, AS hastalarında %79,9, PSA hastalarında %75,6 oranında görüldüğü saptandı. İstatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,47$). İlgili veriler Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. İGST ve Primer Hastalık ile İlgili Veriler

	Pozitif		Negatif		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	P değeri
AS	62	20,1	247	79,9	0,47
RA	37	23,4	121	76,6	
PSA	11	24,4	34	75,6	

RA:romatoid artrit, AS:ankilozan spondilit, PSA:psoriatrik artrit

4.8. TDT ve İGST'nin Akciğer Grafisi Bulguları ile İlişkisi

TDT ve İGST ile akciğer grafisi bulguları karşılaştırıldı. TDT sonucu 0 mm olan hastalarda akciğer grafisi normal olan hasta oranı %87,3 , >15 mm olan hastalarda % 83,4 oranında olduğu saptandı. Akciğer grafisi ile TDT arasında anlamlı ilişki saptanmadı($p=0,47$). QFT-GIT sonucu pozitif olan hastalarda akciğer grafisi normal olan hasta oranı %81,1, negatif olan hastalarda %92,8 oranında olduğu saptandı. Test sonucu negatif olan hastalarda akciğer grafisi normal yüzdesi anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0,005$). İlgili veriler Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. İGST , TDT ve Akciğer Grafisi Bulguları İlgili Veriler

	Normal		Nodül		Fibrotik sekel		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	P değeri
0 mm	65	87,3	6	8,5	3	4,2	0,47
1-4 mm	98	83,1	14	11,9	6	5,1	
5-9mm	96	88,9	9	8,3	2	1,9	
10-14mm	147	83,4	14	8,1	11	6,4	
>15 mm	156	83,4	25	13,4	5	2,7	
pozitif	73	81,1	11	12,2	6	6,7	<0,005
negatif	334	92,8	16	4,4	10	2,8	

5. TARTIŞMA

TNF-alfa, birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF-alfa'nın biyolojik aktivitelerini antagoneze eden anti-TNF ilaçlar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başladıktan sonra tüberküloz insidansında artış gözlemlenmiştir. Özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu anti-TNF tedavisi için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Anti-TNF tedavi başlamadan önce akciğer grafisi, tuberkülin deri testi (TDT), interferon-gama salınım testleri (İGST) ile hastaların taranması genel kabul gören yaklaşımdır. RAED kılavuzuna göre TDT sonucu ≥ 5 mm olan hastalara latent tüberküloz için izoniyazid profilaksi başlanması önerilmektedir [28]. İnterferon-gama salınım testi sonucu pozitif gelen hastalarada profilaksi başlanması önerilmektedir [3].

Latent tüberküloz taraması için TDT ve İGST testleri kullanılmaktadır. TDT ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. İGST için laboratuvar şartlarının oluşması gereklidir. Aynı zamanda TDT'ye göre pahalı bir yöntemdir. Ancak TDT sonuçlarını etkileyen birçok etken bulunmaktadır. Özellikle BCG aşısı TDT sonuçlarını etkilemektedir [53,54] TDT' nin uygulamasında, testi değerlendirmek için hastanın geri gelmesi, testin uygulanmasının ve değerlendirilmesinin değişkenlik göstermesi ve yorum farklılıkları içermesi gibi zorluklar içermektedir. Ayrıca BCG aşılması ve tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarından kaynaklanan yanlış pozitif sonuçlar nedeniyle BCG ile capraz reaksiyon vermeyecek antijenlerin bulunması ve İGST testlerinin uygulanmaya başlaması bu açıdan önemlidir. İGST daha pahalı bir test olmasına rağmen tek vizitte tamamlanması, dış etkenlerden az etkilenmesi, BCG ve diğer mycobacterium türlerinden daha az etkilenmesi nedeniyle yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı daha azdır. Ayrıca TDT için doğrulama amacıyla tekrar yeni testler gerekebilir, böylece maliyet artabilir [53,54] CDC'nin 2010 yılında yayınlana kılavuzunda BCG aşının yaygın olarak uygulandığı ülkelerde tüberküloz enfeksiyon taraması için İGST kullanılması önerilmektedir [55]. TDT sonuçlarının etkilenmesi nedeniyle gereksiz profilaksi başlanmakta ve ilaç yükü artmakta yan etkilere maruz kalınmaktadır. Ülkemizde BCG aşısı rutin aşı programında yer almaktadır. BCG aşıları hasta sayısının yüksek olduğu göz önünde bulundurulursa İGST testinin kullanılması mantıklı bulunabilir [53,54]. Bu çalışmada, anti-TNF tedavi öncesi latent tüberküloz

taramasında İGST ve TDT testlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. TDT ve İGST testlerinin, BCG ile aşılamanın yaygın olduğu ülkemizde, latent tbc taraması sonuçlarına etkisi ve profilaksi başlama oranı açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda, TDT sonucu ≥ 5 mm olan hasta oranı %71,2, İGST pozitif olan hastaların oranı % 21,3 olarak saptandı. RAED kılavuzuna, göre anti-TNF öncesi latent tbc profilaksisi başlama endikasyonu TDT ile taranan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. BCG aşılamanın yüksek olduğu ülkemizde aradaki farkı bu aşının oluşturduğu düşünülmüştür. İki testin arasındaki uyum değerlendirildiğinde, iki test arasındaki toplam uyumun %62,7 olduğu saptandı. İstatistiksel olarak uyum saptamadı. BCG aşılamanın yüksek olduğu ülkemizde, bu uyumsuzluğunun nedeninin BCG aşısı olduğu düşünülmüştür.

İspanya’da TST ve İGST testlerinin latent tbc tanısı açısından değerlendiren bir çalışmada, 214 otoimmünite ile ilişkili inflamatuvar hastalık tanısı olan 214 hasta ve 100 sağlıklı kontrol hastası dahil edilmiştir. İnflamatuvar hastalarda TST pozitiflik oranı %24,3, İGST pozitiflik oranı %21, kontrol hastalarında TST pozitiflik oranı %23, İGST pozitiflik oranı %16 olarak saptanmıştır. İnflamatuvar hasta grubunda TST ve İGST birlikte negatiflik oranı %69,5, birlikte pozitiflik oranı %14.2 olarak saptanmıştır. Kontrol hasta grubunda, birlikte negatiflik oranı %83,8 ve birlikte pozitiflik oranı %14,2 olarak saptanmıştır. [56].

Yapılan bir meta-analizde, Quantiferon T-spot TB testinin duyarlık oranı %90, Quantiferon –TB GOLD testinin %78, Quantiferon-TB GOLD IN TUBE (QFT-GIT) %70, TST %77 oranında olduğu belirtilmiştir. Quantiferon testinin spesifitesi BCG aşısızlarda %99, BCG aşıllılarda %93, TST tsetinin spesifitesi BCG aşısızlarda %97, BCG aşıllılarda %59 olduğu belirtilmiştir [57].

Anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz gelişme sıklığını araştıran Türkiye’de yapılan bir çalışmada, TDT ≥ 5 mm olan hasta oranı %70,5 ve ortalama TDT değeri ise 10.9 mm olarak saptanmıştır. Takip edilen hastaların 2’sinde (%1.1) anti TNF-alfa tedavisi başlandıktan sonra tüberküloz tanısı konulmuştur [58].

CDC’nin yaptığı derlemede tüberküloz enfeksiyonu saptamadaki duyarlılık, QFT-GIT ile %81, QFT T-Spot ile %91 bulunmuştur [55]. QFT-GIT ile TDT’yi karşılaştıran çalışmalarda bu iki testin sırasıyla %83 ve %89 duyarlı olduğu saptanmıştır. T-Spot ve TDT’yi karşılaştıran çalışmalarda da bu iki testin sırasıyla

%90 ve %89 duyarlı olduğu saptanmıştır. Üç testin karşılaştırıldığı çalışmalarda TDT, QFT-GIT ve T-Spot'un duyarlılığı sırasıyla %95, %84 ve %91 bulunmuştur [55]. Yapılan bir çalışmada, üç test sırasıyla %95, %83 ve %94 duyarlı bulunmuş, QFT-GIT'in daha az duyarlı olduğu saptanmıştır [61]. Bu testlerin özgüllükleri karşılaştırıldığında, QFT-GIT ile TDT'nin sırası ile %99 ve %85 özgül olduğu, T-Spot ile TDT'nin sırasıyla %88 ve %86 özgül oldukları saptanmıştır [55].

Mycobacterium tuberculosis taramasında İGST kullanımının değerlendirilen Amerika'da yapılan çalışmaya 4218 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %82'sinin test sonucu negatif, %15' sinin pozitif , %3'ünün ise indetermine olarak saptanmıştır [60].

Ling ve ark. yaptığı çalışmada, tüberküloz insidansının yüksek olduğu Güney Afrika'da iki İGST testi olan QFT-GIT ve QFT T-spot TB karşılaştırılmıştır. QFT-GIT testinin sensitivitesi %76 , spesifitesi %42, QFT T-spot TB testinin sensitivitesi %84, spesifitesi %47 olarak saptanmıştır [61].

İtalya'da yapılan bir çalışmada 92 inflamatuvar barsak hastasında anti-TNF öncesi İGST ve TDT taraması karşılaştırılmıştır. Hastaların %79,4'ünde İGST ve TDT pozitif, % %9,8'inde negatif olarak saptanmıştır. Her iki testin uyumlu olduğu hasta oranı %89,2 olarak saptanmıştır [62].

Shahidi ve ark. inflamatuvar barsak hastalarında yaptığı meta-analize göre, TDT ve QFT-GIT testi arasında %85 oranında uyum saptanmıştır. TDT ve QFT T-spot testi arasında %72 oranında uyum saptanmıştır [63].

Polonya'da romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında yapılan çalışmada anti-TNF tedavi öncesi tüberküloz taraması açısından İGST ve TDT testleri karşılaştırılmıştır. 90 AS ve RA hastası ve 20 tane kontrol hastaya çalışmaya dahil edilmiş ve tüm hastalar BCG aşısı olan hastalardan seçilmiştir. Hasta grubunda TDT pozitiflik sınırı değeri 5mm ve kontrol grubunda 10 mm olarak saptanmıştır. Hasta grubunda TDT pozitiflik oranı %28,9, kontrol grubunda %55 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda İGST pozitiflik oranı %22,2, kontrol grubunda %20 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda her iki testinde pozitif olduğu hasta oranı % 16,7 ve her iki testin negatif olduğu hasta oranı %62,2 olarak saptanmıştır [64].

Ülkemizde BCG aşısı rutin uygulanmaktadır. BCG aşılı kişi sayısının fazla olması nedeniyle ülkemizde TDT testinin yorumlanması ile ilgili sıkıntılar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda, TDT ile taranan hastalara daha fazla pozitiflik saptandı. Bunun nedeninin BCG aşısına bağlı olduğu düşünülmüştür. BCG aşısı TDT sonuçlarını etkilemektedir. Patogenez olarak taşıdıkları ortak antijenler düşünülmüştür. PPD’de birçok antijen karışımının olması ve M. Tuberculosis, M. Bovis, BCG ve nontuberkuloz mikobakteri (NTM) ile aynı antijenleri taşımaktadır. Pozitif TDT gerçek M. Tuberculosis enfeksiyonunu gösterebildiği gibi BCG veya tüberküloz dışı mikobakteriye bağlı pozitifliği de gösterebilir. Ayrıca bağışıklığı baskılanmış kişilerde anerjiye bağlı olarak, sensitivitesi azalabilir [65] RD1 gen bölgesi ESAT-6, CFP-6 gibi antijenik yapıları kodlamaktadır. BCG suşunda bu gen bölgeleri delesyona uğramaktadır. Bu nedenle iGST testleri ile BCG ortak taşımazlar ve birbirlerini etkilemezler [66].

Yapılan bir çalışmada, tümü BCG aşılı olan hastaların %10,3’ ünün QFT sonucu pozitif, %50,5’inin TDT sonucu pozitif olarak saptanmıştır. TDT pozitif sınır olarak 10 mm ve üzeri kabul edilmiştir. İki testin biribiri ile uyumu zayıf olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da uyum düşük saptanmıştır [67].

Menzies ve ark. yaptığı 2007 yılındaki meta-analize göre, Quantiferon-TB Gold testinin spesifitesi %97, Quantiferon T-spot TB testinin %92 ve TDT testinin %66 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar BCG aşılı olması nedeniyle TDT spesifitesinde düşüşe neden olmaktadır [4].

Jiang ve ark. yaptığı çalışmada, BCG aşılı HIV hastalarında tüberküloz enfeksiyon taraması açısından TDT ve QFT T-spot TB testleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak T-spot testinin immun sistemi baskılanmış kişilerde tüberküloz enfeksiyonunu belirlemede daha değerli olduğu saptanmıştır. iGST testlerinin immunsupresyondan etkilenmediği belirlenmiştir [68].

Çalışmamızda, TDT ve iGST sonuçları ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Erkek hastaların kadın hastalara göre, TDT ortalaması daha yüksek ve iGST pozitiflik oranı daha yüksek olduğu saptandı. İspanya’da 2010 yayınlanan bir çalışmada, erkek hastalarda TDT ve iGST pozitiflik oranı bizim çalışmamıza benzer olarak daha yüksek bulunmuştur [56]. Bu duruma neden olarak, erkeklerin sosyal

hayata daha fazla katılımı olması nedeniyle tüberküloz ile daha sık temas halinde bulunduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda, TDT ve İGST sonuçları ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildi. TDT sonucu <5 mm olan hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İGST sonucu pozitif olanların yaş ortalaması ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu. İspanya’da yapılan çalışmada 55 yaş üzeri hastalarda TDT ve İGST pozitiflik oranı daha yüksek oranda bulunmuştur [56].

Çalışmamızda, TDT ve İGST sonuçları akciğer grafisi bulguları karşılaştırıldı. TDT ile akciğer grafisi bulguları arasında anlamlı ilişki saptanamadı. İGST sonucu negatif olan hastalarda akciğer grafisi bulgularının normal olma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz gelişme sıklığını araştıran Türkiye’de yapılan bir çalışmada akciğer grafisi normal olan hastaların oranı %74,9 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda % 87,3 olarak saptandı [58]. Bu iki benzer sonuç Türkiye’de alınması nedeniyle, BCG aşısının etkisinden söz edilebilir. BCG aşısı nedeniyle TDT sonuçları güvenilir bir tarama aracı olamayabilir. Bu nedenle İGST tarama için daha güvenilirdir. İGST pozitif olanların akciğer grafisi bulgularındaki anlamlı farklılık bu düşüncüyü desteklemektedir.

Çalışmamızda, TDT ve İGST sonuçları ile primer romatolojik hastalık arasındaki ilişki değerlendirildi. AS ve PSA hastalarının TDT ortalamaları RA hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İGST sonuçları açısından herhangi bir anlamlı bir fark saptanamadı. Yapılan bir çalışmada, spondiloartropati hastalarında TDT pozitiflik oranı %37,8, İGST pozitiflik oranı %31, RA hastaların TDT pozitiflik oranı %18,7 , İGST pozitiflik oranı %19,8 olarak saptanmıştır. Fransa’da yapılan bir çalışmada, spondiloartropati hastalarına %42,5 oranında İNH profilaksisi başlanırken romatoid artrit hastalarına %21,1 oranında başlandığı tespit edilmiştir [56,69]. 2009 yılında İnanç ve ark. yaptığı bir çalışmada, RA ve AS hastalarında TDT ve İGST testleri karşılaştırılmıştır. İGST pozitifliği RA hastalarında %37, AS hastalarında %32 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç bulunmuştur. TDT pozitifliği (≥ 5 mm) RA hastalarında %55, AS hastalarında %82 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç bulunmuştur. 2005 yılında Peru’da yapılan bir çalışmada RA hastalarında TDT

pozitiflik durumu değerlendirilmiştir. RA hastalarında TDT negatifliği %70,6 oranında saptanırken, kontrol hastalarında %26 olarak saptanmıştır. Hastalık süresi , hastalık aktivitesi, immunsupresif tedavi alımı süresi ile TDT test sonuçlarının etkilenmediği saptanmıştır [71].

Romatoid artrit hastalarının TDT sonuçlarındaki farklılık hücresel immünite fonksiyonunda meydana gelen farklılaşmadan kaynaklandığı düşünülebilir. Ayrıca RA hastalarında kullanılan DMARDs ve steroid gibi tedavilerde TDT sonuçlarını etkileyebilir. Tüm faktörler birlikte değerlendirildiğinde, tüberküline karşı gelişen geç tip hipersensivite reaksiyonun etkilendiği ve bunun sonucunda TDT sonuçlarında yanlış negatif sonuçlar olabileceği düşünülmektedir [70,71]. European respiratory society rehberi, primer hastalığa özel latent tüberküloz taraması önermemektedir, tüm hastalıklara benzer yaklaşımda bulunulması önerilmektedir [5].

Ülkemizde 2011 yılında anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz sıklığını araştıran bir çalışma yapılmıştır. 10 romatoloji merkezinde 5878 hasta üzerinde tüberküloz gelişme sıklığına bakılmıştır. Çalışmaya alınan 5878 hastadan 39 hastada (%0,66) tüberküloz geliştiği saptanmıştır. İnfilksimab kullanan 21/2235 hastada (%0,93) , etanercept kullanan 8/2305 hastada (%0,34) , adalimumab kullanan 10/1338 hastada (%0,74) tüberküloz geliştiği saptanmıştır [72].

Ülkemizde 2008 yılında Hanta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, oluşan 192 hastanın 3 yıllık takibinde 3 hastaya tüberküloz tanısı konulmuş ve bu çalışmadaki aktif tüberküloz gelişme oranı %1.5 olarak bulunmuştur [73]. 2009 yılında Çağatay ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada, anti TNF tedavi alan 702 hasta takip edilmiş ve 6 hasta aktif tüberküloz teşhisi konulmuştur [74]. Ülkemizdeki tüberküloz hastalık insidansı sağlık bakanlığının verilerine göre 2005 yılında yüz binde 26, 2007 yılında ise yüz binde 25.2'dir [75]. Bu sonuçlarda anti-TNF ilaçların tüberküloz prevalansını artırdığı görülmektedir.

Ülkelere göre latent tüberküloz taraması için farklı öneriler bulunmaktadır. Fransa'da tüm hastalara TDT yapılması önerilmektedir ve >10 mm üzerini sınır kabul etmektedir. Almanya'da sadece kuvvetli tbc teması olanlara TDT önerilmektedir, bunun dışında İGST yapılması önerilmektedir. Portekiz ve İspanya'da iki kez TDT yapılması önerilmektedir ve sınır >5mm olarak kabul edilmektedir. Amerika ve İngiltere'de TDT yapılması önerilmektedir. İngiltere'de

BCG aşıllılar için sınır >15 mm, BCG aşısızlar için sınır >5 mm olarak kabul edilmektedir. Amerika'da immunsupresifler için sınır >5 mm, tbc risk faktörü olanlar için >10 mm , az riskli olanlar için >15 mm olarak kabul edilmektedir [5].

European Respiratory Society BCG aşıllı hastalarda tarama için TDT kullanılmamasını, İGST testinin kullanılmasını önermiştir. Rehber , TDT testi için HIV dışındaki immünsupresif durumlar için 10mm sınırını önermektedir. Ülkemizde yayınlanan RAED kılavuzu sınırı 5 mm olarak önermektedir [5,28].

CDC'nin önerisine göre, yeni temaslılar ve mesleki yüksek kişilerde her iki testte kullanılabilir. Hızlı sonuç alınması gereken kişilerde İGST yapılması önerilmektedir. 5 yaş altı çocuklar için TDT önerilmektedir. Her iki test için, ilk test negatif ve risk yüksek ise iki testinde yapılması, ilk test pozitif ve risk düşük ise yine her iki testin yapılması önerilmektedir [49].

Anti-TNF tedavi öncesi latent tüberküloz enfeksiyonu taraması için kullanılan TDT ve İGST testlerini karşılaştıran bu çalışma , BCG aşı oranının yüksek olduğu ülkemizde, İNH profilaksisi başlanması açısından değerli bilgiler vermektedir. TDT pozitif saptanan hasta oranı %71,2 olarak saptanırken, İGST pozitif hasta oranı %21,3 olarak saptandı. Böylece RAED kılavuzu önerisine göre, TDT ile tarananalara %71,2 oranında profilaksi başlamak gerekirken, İGST ile tarananlara %21,3 oranının profilaksi başlanması gerektiği çalışmamızda ortaya konulmuştur. İNH profilaksinin getireceği ek ilaç yükünün yanında, hepatotosisite, periferik nöropati gibi ciddi yan etkilerden korunulması açısından bu durumun önemli olduğu düşünülmektedir. BCG aşılama oranının yüksek olduğu ülkemizde, İGST ile taramanın, gereksiz İNH profilaksi başlanma oranını düşüreceğini göstermesi açısından çalışmamız önemli bir değer taşımaktadır.

Çalışmamızda, hastaların takibi yapılmadığı için anti-TNF tedavi başlanan hastalarda tüberküloz gelişme durumu belirlenememiştir. TDT ve İGST ile latent tbc ile taranan hastalarda hangi oranda tbc reaktivasyonu geliştiği belirlenememiştir. Bu durum çalışmamızın eksikliğidir. Tbc hastalığı gelişme oranını belirleyecek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, anti-TNF tedavisi öncesi tüm hastaların latent tbc açısından taranması gereklidir. Tarama için TDT ve İGST testleri kullanılabilir. Literatürde her iki testin duyarlılığının birbirine yakın olduğu görülmektedir. BCG aşısızlarda

özgüllük değerleri de birbirine yakın olduğu görülmektedir. Ancak BCG aşılılar TDT'nin özgülüğü ve güvenilirliği düşmektedir. Ayrıca BCG aşısı TDT sonucunu etkilemektedir. Bu nedenle birçok rehber BCG aşısı olanlarda İGST kullanımını önermektedir. Ayrıca anti-TNF tedavi gibi immunsupresif durumlarda İGST'nin tercih edilmesinin daha doğru olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, İGST ile taranan hastalara daha düşük oranda latent tbc açısından pozitiflik saptanmıştır. Bu nedenle hastalara gereksiz profilaksi başlandığı görülmektedir. Ülkemiz gibi yüksek aşı oranı olan ülkelerde aşidan daha az etkilenen İGST testinin tercih edilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

7-SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmamızda, TDT ile taranan hastalarda test sonucu pozitif olan hastaların oranı %71,2, İGST ile taranan hastalarda test sonucu pozitif hasta oranı %21,3 olarak saptandı, bu durumda İGST ile taranan hastalarda latent tüberküloz oranı daha düşük olduğu görülmektedir. Anti-TNF tedavi öncesi latent tüberküloz taramasında İGST kullanılırsa profilaksi başlanma durumunun daha az olacağı saptanmıştır. Böylece hastalar, İNH profilaksisinin gereksiz ilaç yükü ve ciddi yan etkilerinden korunmuş olmaktadır.
- 2- BCG aşısı TDT sonucunu etkilemektedir ve testin güvenilirliğini azaltmaktadır. İGST BCG aşısı ile herhangi etkileşime girmemektedir. Bu nedenle, BCG aşısının rutin uygulandığı ülkemizde latent tbc taramasında İGST'nin kullanılmasının daha güvenilir olduğu düşünülebilir.
- 3- Çalışmamızda, TDT ile İGST arasında uyum saptanamamıştır. Literatürde de BCG aşısı olan kişilerde her iki testin uyumu zayıf bulunmuştur.
- 4- İGST pozitif hastaların akciğer grafisi bulgularında anlamlı olarak sekel değişiklikleri artmış olduğu saptandı. Bu durumda, İGST'nin latent tbc hastalarını belirlemede daha değerli olduğunu düşünülebilir.
- 5- Bu çalışma, BCG aşısının rutin uygulandığı ülkemizde, latent tüberküloz taramasında TDT ve İGST karşılaştırması yapması ve İGST ile taranan hastalarda latent tüberküloz enfeksiyon saptanma oranının daha az olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Böylece hastalara daha az oranda profilaksi başlanma zorunluluğu getirmesi açısından önemlidir.
- 6- Çalışmamızda hasta takibi yapılmaması nedeniyle, anti-TNF tedavi başlanan hastalarda hangi oranda tüberküloz geliştiği değerlendirilmemiştir. Bu açıdan TDT ve İGST testlerinin sonuçlarını tüberküloz gelişme sıklığı açısından karşılaştıracak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann RheumDis* 2010;69(6):964-75.
- 2- PAY S, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:430-440
- 3- Kalfa M, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavisi ve enfeksiyon RAED Dergisi 2011;3(3-4):49-56
- 4-Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340e54.
- 5- Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010
- 6-Tramont EC. General or nonspecific host defense mechanisms. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE (eds). 6th edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 34-42.
- 7-Kelso A. Cytokines: Principles and prospects. *Immunol Cell Biol* 1998;76:300-317.
- 8-Kılıçturgay K. Sitokinler. In: Immünoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2000;175-215.
- 9-Luger TA, Bohm M. Cytokines with immunosuppressive capacities. In: Burg G, Dummer RG, (eds). Strategies for Immunointerventions in Dermatology. Springer Verlag, Berlin1997:101-17.
- 10-Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med*. 2004;10(12 Suppl):S110-21.
- 11-Beutler BA.: The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999 May;26 Suppl 57:16-21
- 12-Wanidworanun C, Strober W: Predorminant role of TNF-a in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993;151:6853-61

- 13-Arai K, Lee F, Miyajama A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines: Coordinators of Immune and Inflammatory Responses. *Annu Rev BiocHern* 1990; 59:783-836.
- 14-Aydıntuğ O. Sitokinler. In: Tokgöz G, (Klinik immunoloji. 1. baskı , Ankara: Antıp A. . Yay nlar , 1997: 85-100
- 15-Allendoerfer R, Deepe Jr GS. Blockade of endogenous TNFalpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms. *J Immunol* 1998;160:6072-82.
- 16-Mehrad B, Strieter RM, Standiford TJ. Role of TNF-alpha in pulmonary host defense in murine invasive aspergillosis. *J Immunol* 1999;162:1633-40.
- 17-Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
- 18-Rothe J, Lesslauer W, Lotscher H, et al. Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature* 1993;364:798-802.
- 19-Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:189-93.
- 20-Stenger S, Modlin RL. Control of *Mycobacterium tuberculosis* through mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2002;14:452-7.
- 21-David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt. *Immunology* (7th Edition) Çeviri: Turgut İmir, Ankara, Palme yayıncılık, 2008, 129-130,485-7.
- 22-Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-11.
- 23-Serio RN. Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann Pharmacother* 2003; 37:577.
- 24-Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124:177.

- 25-Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121:1088.
- 26- Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Induction of antibodies, autoantibodies, and autoimmune diseases, Eriřim: http://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-induction-of-antibodies-autoantibodies-and-autoimmune-diseases?source=see_link. Tarih: 12.08.2013
- 27-F. Atzeni, R. Talotta Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy *Autoimmunity Reviews* 12 (2013) 703–708
- 28-Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, ve ark. TNF- α engelleyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değeriendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. RAED II.Uzlaş Toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005, izmir.
- 29-Tüberküloz. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi, Ocak-Oubat-Mart 2001; Cilt 4 Sayı 1.
- 30-Kocabas A. Gunumuzde tüberküloz sorunu. In: Tüberküloz kliniğı ve kontrolu Kocabas A. (ed.) Emel matbaası, Adana. 1991; 3-32.
- 31-Yazıcıoğlu S. Tüberküloz Teshis ve Tedavisi. Diyarbakır Universitesi Tıp Fakultesi Yayınları 1981; 1-112.
- 32-Iseman M. D. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu Ceviri: Nobel Tıp Kitapevleri 2002; 63-96.
- 33-Ozdemir N. Tüberküloz. Anadolu Solunum Derneğı, Eskisehir. 1997; 71-85
- 34-Kılıçturgay K. Tüberkülozda immunopatogenez. infeksiyon Derg 1997; 11 (4: Ek yayın): 7–10
- 35-Samuelson J. Infectious Diseases. Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Philadelphia, 1999: 349–351.
- 36-Kıyan M. Mycobacteriaceae. Ustacelebi S, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Gunes Kitabevi, 1999: 419–437.
- 37-Klinik Gelisim Dergisi. İstanbul Tabip Odası Eylül-Ekim 1998, cilt 11, sayı 9-10 596-599.

- 38-Balcı K. Göğüs hastalıkları: Plevra hastalıkları. 3. Baskı. Konya: Atlas Kitabevi, 1993: 495–525.
- 39-Smitt D. W. , Weigeshaus, What animal models can teach us about the pathogenesis of tuberculosis in humans *Rev Infect Dis* 1989; II (supp 2). 385-393.
- 40-Topcu WA, Soyletir G, Doğanay G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri 1996; 404-425.
- 41-Kocagoz T. Yeni laboratuvar yöntemleri ile tuberkuloz tanısı. *infeksiyon Derg* 1997;11(4:Ek yayın): 29-33
- 42-Kasımoğlu O. Tuberkuloz tanısında yeni gelişmeler. Anđ O, Uzun M eds. Tuberkuloz tanı, direnc, tedavi. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:26, 1996:11–15
- 43-Roberts GD, Koneman EW, Kim YK. Mycobacterium. In: Hausler Wj, Herrmann KL, Isenberg HD, ShadomyHJ, eds. Manuel of Clinical Microbiology. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991: 304–332
- 44-Witebsky FG, Conville PS. The laboratory diagnosis of Mycobacterial diseases. *Infec Dis Clin North Amer* 1993; 7 (2): 359.
- 45-Schlossberg D. Tuberkuloz. Bilimsel ve Teknik Yazı Ceviri Vakfı 1995: 39–47
- 46-Khomenko AG, Bayensky AV, Chernousova LN, Kulikovskaya NV, Demianenko NV, Litvinov VI. Serodiagnosis of tuberculosis: detection of mycobacterial antibodies and antigens. *Tuber Lung Dis*. 1996 Dec;77(6):510–5.
- 47-Charpin D, Herbault H. Value of ELISA using A60 antigen in diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*, 1990, 142: 380–4.
- 48-Clarridge JE, Shawar RM, Shinnick TM et al. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in a routine mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2049–2056.
- 49-Sağlık bakanlığı, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2011, sayfa 127-136
- 50-Bass JB: The Tuberculin Skin Test. Tuberculosis in the Workplace. The National Academy of Sciences (serial online). 2000.

- 51-American Thoracic Society. The Tuberkulin skin test. *Am Rev Respr Dis* 1981; 124: 356-363.
- 52-Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 15-8
- 53- Gerald H. Mazurek, MD, John Jereb, MD, Andrew Vernon, MD . Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection --- United States, 2010 June 25, 2010 / 59(RR05);1-25
- 54- Barnes PF. Diagnosing Latent Tuberculosis Infection: Turning Glitter to Gold. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 5-6.
- 55- Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection - United States, 2010. *MMWR* 2010;59(No. RR-5):1-26.
- 56- Susana Casas, Ana Andreu, Xavier Juanola. Diagnosis of tuberculosis infection by tuberculin skin test and a whole-blood interferon- γ release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 71 (2011) 57–65
- 57- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177–84.
- 58- Coşkun Doğan, Nesrin Kırıl. Anti TNF-Alfa Kullanan Hastalarda Tüberküloz Sıklığı. *Türk Toraks Dergisi* 2012; 13: 93-8
- 59- Chee CB, Gan SH, Khinmar KW, Barkham TM, Koh CK, Liang S, Wang YT. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2008 Jun;46(6):1935-40.
- 60-Terri Simpson, PhD, Screening for Mycobacterium tuberculosis Using an Interferon-Gamma Release Assay *J Public Health Management Practice*, 2012, 18(4), E19–E25

- 61- Ling D.I., M. Pai, V. Davids, L. Brunet, L. Lenders, R. Meldau, G. Calligaro, B. Allwood, R. van Zyl-Smit, J. Peter, E. Bateman, R. Dawson and K. Dheda. 2011. Are interferon-gama release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? *Eur. Respir. J.* 38: 649–656.
- 62- Gianluca Andrisani, Alessandro Armuzzi. Comparison of QuantiFERON-TB Gold versus Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Inflammatory Bowel Disease Patients *J Gastrointest Liver Dis*, March 2013 Vol. 22 No 1: 21-25
- 63- Shahidi N, Fu YT, Qian H, Bressler B. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2034-2042.
- 64- Jolanta Paluch-Oleś, Agnieszka Magryś. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF- α agents. *Arch Med Sci* 2013; 9, 1: 112-117
- 65- Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: Interferon- γ assays in the diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis infection. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2005; 3: 151-158.
- 66- Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacterium bovis BCG. *Infect Immun.* 1996 Jan; 64(1): 16-22.
- 67-Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1177-82.
- 68-Jiang W, Shao L, Zhang Y, Zhang S, Meng C, Xu Y, et al. High-sensitive and rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by IFN-gamma release assay among HIV-infected individuals in BCG-vaccinated area. *BMC Immunol* 2009;10:31.
- 69- Bray MG, Poulain C, Dougados M, Gossec L. Frequency and tolerance of antituberculosis treatment according to national guidelines for prevention of risk of

tuberculosis due to tumor necrosis factor blocker treatment. *Joint Bone Spine* 2010;77(2):135–41.

70- INANC N, AYDIN S. Agreement Between Quantiferon-TB Gold Test and Tuberculin Skin Test in the Identification of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36;2675-2681

71- Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1360-1.

72- Kısacık B, Onat A. Anti-Tnf kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı. Çok merkezli Türkiye deneyimi. *RAED dergisi* 2011 ekim; cilt 3 sayfa 63.

73- Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti TNFTherapy: Experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1083-6.

74- 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;30:1459-63.

75- Gümüşlü F, Özkara Ş, Özkan S, ve ark. Türkiyede verem Savaşı 2007 raporu. Verem Savaş Daire Başkanlığı Ankara 2007.