



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TNF-ALFA ANTAGONİSTİ TEDAVİSİ ALAN İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARINDA LATENT VE AKTİF TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU SIKLIĞI

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Saida DASHDAMIROVA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali İbrahim HATEMİ

İSTANBUL - 2019

ÖNSÖZ

Tez öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım Prof. Dr. Ali İbrahim HATEMİ'ye, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi DEMİRELLİ'ye, her daim en güncel bilgileri, tecrübeleri ile harmanlayarak biz asistan hekimlerine binbir emek ile iç hastalıkları hekimliğinin inceliklerini öğreten tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi iç hastalıkları öğretim üyeleri ve uzman hekimlerine, beraber anılarımı paylaştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma, verilerin işlenmesi ve yazının düzenlenmesi sürecinde desteklerini esirgemeyen sevgili dostlarım Dr.Ahmet Ersin YASSA 'ya, Dr.Ece VURAL 'a bu çalışma için gerekli desteği veren ve sabır gösteren sevgili aileme, teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla
Dr. Saida DASHDAMIROVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU	3
2.2. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMASI.....	3
2.2.1. Tüberkulin Deri Testi	4
2.2.2. Interferon Gama Salınım Testleri.....	5
2.3. TNF-ALFA TEDAVİSİ ÖNCESİ LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMASI VE KORUMA TEDAVİSİ	5
2.4. TÜBERKÜLOZ VE TNF-ALFA	6
2.5. TNF-ALFA ANTAGONİSTLERİ VE TÜBERKÜLOZ.....	6
2.6. İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI VE TNF-ALFA ANTAGONİSTİ TEDAVİSİ	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
3.1. HASTA GRBU VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	9
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ	9
4. BULGULAR	10
4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	10
4.2. TÜBERKÜLOZ GEÇİRME ÖYKÜSÜ VE MARUZİYET.....	11
4.3. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMA SONUCU VERİLERİ.....	12
4.4. BCG SKARI.....	13
4.5. AKCİĞER GÖRÜNTÜLEMESİ	14

4.6. İZONİAZİD PROFİLAKSİSİ İLE İLGİLİ VERİLER	14
4.7. İZONİAZİD YAN ETKİSİ	16
4.8. TÜBERKÜLOZ GELİŞEN HASTALARIN ÖZEELLİKLERİ	17
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ.....	32
7. KAYNAKLAR.....	33



KISALTMALAR

BCG	: <i>Bacille-Calmette-Guerin</i>
CFP-10	: <i>Culture filtrate protein-10</i>
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECDC	: <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ESAT-6	: <i>Early secretory antigen target-6</i>
IGST	: İnterferon gama salınım testleri
INH	: İzoniazid
LTBE	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
MTB	: <i>Micobacterium tuberculosis</i>
NTM	: Non-tüberküloz mikobakteriler
PPD	: <i>Purified protein derivative</i> (saflaştırılmış protein türevi)
QTF-GT	: <i>Quantiferon TB Gold In-Tube</i>
TDT	: Tüberkülin deri testi
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör-alfa
TNFR	: <i>Tumor necrosis factor receptor</i>
5-ASA	: 5-Amino Salisilik Asit
AZA	: Azatiopurin
IFX	: İnfliksimab
ADA	: Adalimumab
KS	: Kortikosteroid

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı (n=349).....	10
Tablo 2: Crohn ve ÜK hastalarının tutulum alanlarının dağılımı	11
Tablo 3: Hastalarda PPD ölçüm değerlerinin dağılımı.....	12
Tablo 4: Hastalarda ölçülen PPD boyutuna göre Quantiferon sonucunun dağılımı	13
Tablo 5: Hastalarda PPD boyutu ve Quantiferon sonucuna göre BCG skarı varlığının karşılaştırılması.....	14
Tablo 6: Hastalarda ölçülen PPD boyutuna göre INH profilaksisi alma durumunun dağılımı	15
Tablo 7: Hastalarda ölçülen PPD boyutu ve Quantiferon sonucuna göre INH Profilaksi alma durumunun dağılımı	15
Tablo 8: Hastalarda INH'ye bağlı görülen yan etkilerin dağılımı	16
Tablo 9: Tüberküloz tanısı alan hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı ..	18
Tablo 10: Tüberküloz gelişen hastaların bazı klinik özelliklerinin dökümü	19
Tablo 11: Hastalarda TBC tanısı alma durumuna göre yaş ve TNF kullanma sürelerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 12: Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerine göre TBC tanısı alma durumunun karşılaştırılması.....	21
Tablo 13: Hastaların bazı ilaç kullanma durumlarına göre TBC tanısı alma durumunun karşılaştırılması.....	22

ÖZET

TNF-ALFA ANTAGONİSTİ TEDAVİSİ ALAN İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARINDA LATENT VE AKTİF TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU SIKLIĞI

Amaç: TNF-alfa antagonisti alan inflamatuvar bağırsak hastalarında retrospektif inceleme ile aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonu sıklığını belirlemek.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısıyla takip edilen ve 1998-2018 yılları arasında TNF-alfa antagonisti tedavisi alan 349 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, inflamatuvar bağırsak hastalığının tipi ve tutulum alanı, daha önce kullanmış olduğu ve mevcut tedavileri, latent tüberküloz tarama sonuçları, izoniazid profilaksisi verilme süresi, gelişen yan etkiler, akciğer görüntüleme sonuçları, saptanan aktif tüberküloz enfeksiyonu hakkında bilgiler hastaların dosyalarından ve hastanemizin elektronik veri sisteminden elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 349 hastanın %56,4'ü (n=197) erkek %43,6'sı (n=152) kadın, yaş ortalaması 42±14 yıl ve ortalama hastalık süreleri 10±6 yıl olarak hesaplandı. Hastaların %76,5'i (n=267) Crohn hastalığı, %21,8'i ise (n=76) ülseratif kolit tanısı ile takip edilmektedir. Bazı hastaların birden çok TNF-alfa antagonisti almış olması kaydıyla, çalışmaya alınan hastaların % 77'si (n=269) infliksimab, % 48,1'i (n=168) adalimumab, %5,7 'si (n=20) sertolizumab, % 5,4'ü (n=19) vedolizumab, %1,1'i (n=4) golimumab tedavisi almıştı. Toplamda 171 (%48.9) hastanın (157 PPD sonucu > 5 mm olan ve 14 Quantiferon testi pozitif olan) latent tüberküloz enfeksiyonu taraması pozitif saptandı. Bu hastaların %96,4'ü (n=165) izoniazid profilaksisi almıştı. PPD pozitifliği saptanarak izoniazid tedavisi başlama oranı % 53,8 (153/284) iken, Quantiferon testi ile izoniazid başlama oranı % 20 (29/145) idi. Aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişme oranı % 1,7 (n=6) olarak saptandı. Aktif tüberküloz gelişmiş bu 6 hastanın 2'si izoniazid profilaksisi almıştı, profilaksi almamış olan 4 hastadan 2'sinde latent tüberküloz enfeksiyonu taraması negatif

sonuçlanmıştı, 2 hastada eksik tarama uygulanmıştı. Üç hastada ekstrapulmoner tüberküloz bulgusu akciğer enfeksiyonuna eşlik ediyordu. Daha önce tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş ve tedavisi tamamlanmış olan 8 hastada TNF-alfa antagonisti sonrasında tüberküloz reenfeksiyonu gelişmemişti.

Sonuç: 1998-2018 yıllarında TNF-alfa antagonisti verilen 349 inflamatuvar bağırsak hastasında %1,7 oranında (n=6) aktif TBC enfeksiyonu saptandı. Ekstrapulmoner tutulum 6 hastanın 3'ünde tespit edildi. Cinsiyet, yaş, tanı tipi , kullanılan TNF-alfa antagonisti ajanı ve diğer immünsupresif tedaviler ile tüberküloz gelişmesi arasında ilişki saptanmadı. PPD ile yapılan taramanın Quantiferon testi ile yapılan taramaya göre daha fazla hastanın izoniazid profilaksisi almasına sebep olduğu gösterildi. Geçirilmiş TBC öyküsü olan ve tedavisi tamamlanmış hastalara TNF-alfa antagonisti başlandıktan sonra hiçbirinde tüberküloz enfeksiyonu gelişmemesi bu hastalarda tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra TNF-alfa antagonistlerinin güvenli biçimde kullanılabileceğini gösterdi.

ABSTRACT

LATENT AND ACTIVE TUBERCULOSIS INFECTION RATES IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS RECEIVING TNF-ALPHA ANTAGONIST TREATMENT

Aim: To determine the rate of latent and active tuberculosis infection in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF therapy with retrospective review

Materials and methods: 349 patients diagnosed with inflammatory bowel disease who received TNF-alpha antagonist treatment from 1998 to 2018 were included in the study. Information about the demographic data of patients, type and involvement of inflammatory bowel disease, additional diseases, previous and current treatments, latent tuberculosis screening results, duration of isoniazid prophylaxis, side effects, lung imaging results, information about detected active tuberculosis infection was obtained from patients' files and electronic data system of our hospital.

Results: Of the 349 patients included in the study, 56.4% (n = 197) were male, 43.6% (n = 152) were female, the mean age was 42 ± 14 years, and the mean disease duration was 10 ± 6 years. 76.5% (n = 267) of the patients were diagnosed with Crohn's disease and 21.8% (n = 76) with ulcerative colitis. Taking into account that some of the patients had received more than one type of anti-TNF alpha agent; 77% of the patients (n = 269) received infliximab, where 48.1% (n = 168) received adalimumab, 5.7% (n = 20) received certolizumab, 5.4% (n = 19) received vedolizumab, 1.1% (n = 4) received golimumab. In total, latent tuberculosis infection (LTBI) screening of 171 (48.9%) patients (157 PPD results > 5 mm and 14 positive Quantiferon test results) was found to be positive. 96.4% (n = 165) of these patients had received isoniazid prophylaxis. Percentage for the initiation of isoniazid prophylaxis with a positive PPD test was 53,8 % (153/284) whereas initiation with a positive Quantiferon test was done in % 20 (29/145). Incidence of active TB development was 1.7% (n = 6) Two out of 6 patients who developed active tuberculosis infection had received isoniazid prophylaxis. Two out of 4 patients who hadn't received

isoniazid prophylaxis had negative latent tuberculosis screening results. The remaining two patients were inadequately screened. In three patients, pulmonary tuberculosis was accompanied with extra-pulmonary infection findings. Eight patients who had a previously treated tuberculosis infection hadn't developed a reinfection after receiving Anti-TNF alpha antagonist treatment.

Conclusion: Active TB infection was detected in 1.7% (n = 6) of the 349 inflammatory bowel disease patients who were given TNF-alpha antagonist from 1998 to 2018. Extra-pulmonary involvement was shown in 3 out of 6 patients. No association was found between the risk of developing tuberculosis and gender, age, disease type, type of TNF-alpha antagonist agent used and concomitant immunosuppressive therapies used. PPD screening was shown to result in more patients receiving isoniazid prophylaxis compared to screening with the Quantiferon test. The fact that none of the patients who had a history of tuberculosis infection and a previously completed tuberculosis treatment regimen had a tuberculosis infection showed that TNF-alpha antagonists could be safely used in such patients after tuberculosis treatment completion.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

TNF-alfa antagonistleri inflamatuvar bağırsak hastalarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda TNF-alfa antagonistlerinin Crohn ve ülseratif kolit hastalıklarında klinik remisyonun sağlanmasında ve devamlılığında plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir [1, 2].

TNF –alfa polipeptid yapıda proinflamatuvar bir sitokin olup; septik şok, diğer sitokinlerin indüklenmesi, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, nekroz ve apoptoz gibi çeşitli hücreyel olaylarda önemli rol oynar. Esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenmektedir [3, 4]. TNF-alfa üretimi mikobakterilerin yayılmasını engelleyen granülomların oluşması için elzemdir ve bu etkiyi TNFR1 (Tumor necrosis factor receptor 1) reseptörüne bağlanarak göstermektedir [5, 6]. Sonuç olarak TNF-alfa antagonisti tedavisi alan hastalarda TNF-alfa aktivitesinin önlenmesi granülomatoz inflamasyonu baskılayarak granülom oluşumunu ve devamlılığını aksatarak Mycobacterium Tuberculosis'in çoğalmasına neden olmakta ve tüberküloz gelişme riskini artırmaktadır.

Latent tüberküloz enfeksiyonu Mycobacterium Tuberculosis antijenleri tarafından indüklenen, klinik olarak tezahür eden aktif tüberküloz bulguları bulunmayan, kalıcı immün yanıt durumudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) TNF-alfa antagonisti tedavisi verilecek hastalara latent tüberküloz enfeksiyonu taramasının yapılmasını önermektedir [7]. Ülkemizde de TNF-alfa antagonisti tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesi latent tüberküloz taraması yapılmakta ve hastaların tedavisi süresince tüberküloz gelişme olasılığına karşı takibi devam etmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi, TNF-alfa antagonisti başlanacak hastalara tedavi öncesinde latent tüberküloz taraması yapılmasını (tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım testleri ile (IGST)), latent tüberküloz taraması pozitif hastalara koruma tedavisinin başlanmasını; tarama negatif hastalara yıllık tarama tekrarı yapılmasını, tüm hastaların asemptomatik olsalar bile tüberküloz

hastalığı açısından 6 ayda bir kontrol edilmesini önermektedir. TNF-alfa antagonisti alacak hastalarda TDT 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. Endurasyonu 5 mm'nin altında olan olgularda 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (pekiştirici doz uygulaması) ve ya İGST yapılır, ikinci testi 5 mm'nin üzerinde olan hastalara koruma tedavisi başlanır [8].

Günümüzde dünya nüfusunun %23'ü, yani yaklaşık 1,7 milyar insanda latent tüberküloz enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Küresel Tüberküloz Kontrolü 2018 Raporu verilerine göre 2017 yılında dünyada yaklaşık 6,4 milyon kişide tüberküloz (TBC) gelişmiş ve 1,6 milyonu bu hastalık nedeniyle ölmüştür. Ülkemizde ise 2017 yılında 12,046 TBC hastası bildirimi olmuştur [9].

Bu çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde TNF-alfa antagonisti alan inflamatuvar bağırsak hastalarında retrospektif inceleme ile aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonu sıklığını belirlemeyi, latent tüberküloz vakalarında profilaktik tedavinin etkinliğini ve izoniazid (INH) profilaksisi ile meydana gelen komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

Tüberküloz hastalığı etkeni *M. Tuberculosis*, *Mycobacterium* cinsi, *Actinobacteria* sınıfının, *Actinomycetales* takımının, *Mycobacteriaceae* ailesine dahildir. *M. tuberculosis* aerobik, hareketsiz, spor oluşturmayan; 0,2-0,6 mikron genişliğinde 1-10 mikron uzunluğunda hafif kıvrımlı veya düz bir basildir. Tüberküloz basilinin hücre duvarı diğer bakterilere göre çok daha kalındır, yüksek oranda lipid içerir ve dıştan içe doğru mikolik asit, arabinogalaktan ve peptidoglikandan oluşmuştur. Mikolik asit adı verilen yağ asidi asit-dirençli özellikten sorumludur. Tüberküloz basili Robert Koch tarafından 1882'de tanımlanmıştır. Dünya nüfusunun üçte birinin *Micobacterium tuberculosis* (MTB) ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Bunların %3-%5'inde aktif enfeksiyon, geri kalanlarda ise latent tüberküloz enfeksiyonu gelişmektedir. LTBE gelişen insanların da ilerde %3-%5'inde reaktivasyon tüberkülozu gelişmektedir ve bu risk immünsuprese hastalarda daha yüksektir [10]. Latent tüberküloz enfeksiyonu *Mycobacterium Tuberculosis* antijenleri tarafından indüklenen, klinik olarak tezahür eden aktif tüberküloz bulguları bulunmayan kalıcı immün yanıt durumudur. TNF-alfa antagonisti tedavisi verilecek hastalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve aynı zamanda T.C Sağlık Bakanlığı'nın Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre de latent tüberküloz enfeksiyonu taraması ve profilaktik tedavi uygulanması gereken risk grupları arasında yer almaktadır [8].

2.2. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMASI

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) taramasında altın standart test yoktur, bununla birlikte tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım testleri (IGST) kullanılmaktadır.

2.2.1. Tüberkülin Deri Testi

Tüberkülin deri testinin esası basil ile enfekte kişilerde basilin belirli antijenik bileşenlerine karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuna dayanmaktadır. Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettikleri PPD, PPD-S olarak adlandırılır ve bu uluslararası standart olarak kullanılmaktadır. Ticari PPD solüsyonlarındaki standart test dozu, PPD-S'teki 5 tüberkülin ünitesine (TÜ) biyolojik olarak eşdeğer dozdur. Sol önkolun 2/3 üst kısmında iç (volar) yüzüne, deri içine yapılır. PPD'nin 5 TÜ'nden 0,1 ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır. Test yapıldıktan 48-72 saat sonra endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür. Ülkemizde TDT reaksiyonu değerlendirme kriterlerine göre 0-5 mm negatif, BCG (*Bacille-Calmette-Guerin*) aşısı yapılanlarda 15 mm, aşısı bulunmayanlarda 10 mm üzeri pozitif kabul edilir. Aşıhlarda 6-14 mm, sonuçlanırsa bu BCG veya NTM (Nontüberküloz Mikobakteriler)'e bağlı olarak düşünülür. BCG aşısı bulunmayanlarda 5-10 mm ölçülürse NTM'lere bağlı olabilir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. Bağışıklığı baskılanmış hasta tanımı içine ; HIV pozitifliği, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid (2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizolon dozuna eşdeğer) kullanımı, diğer bağışıklığı baskılayan tedavilerin kullanımı veya bu tedavileri alması planlananlar dahil edilmektedir. Kullanılan antijen özellikleri, saklanma şartları, uygulanma tekniği, okunma ve kayıt ile ilgili ve test yapılan kişiye ait faktörler TDT'nin yalancı negatif sonuçlanmasına sebep olabilir. Test yapılan hasta ile ilgili faktörlere aktif viral, bakteriyel, mantar enfeksiyonu, canlı aşılar, immüsupresyon yapan ilaç kullanımı, malnutrisyon, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik maligniteler, yenidoğan, ileri yaş, stres durumu, sarkoidoz, protein malnutrisyonu, yaygın TBC enfeksiyonu dahildir [11]. M. Tuberculosis ile enfekte olduktan sonra testin pozitifleşmesi 8 haftaya kadar uzaya bileceğinden yeni alınmış enfeksiyonda da PPD negatif olabilir. PPD negatif sonuçlanan bazı hastalara (M.tuberculosis ile enfekte) ikinci test uygulandığında immün yanıt etkisi güçleniyor ve pozitif sonuç alınmıyor, bu pekiştirici etki (booster efekt) olarak adlandırılıyor. İlk testten 1-3 hafta sonra yapılması önerilmektedir.

2.2.2. Interferon Gama Salınım Testleri

İGST ile M. Tuberculosis antijenlerine yanıt olarak ortaya çıkan interferon gama salınımını ölçülmektedir. Bu testlerde kullanılan antijenler, erken salınan antijenik hedef-6 (early secretory antigenic target-6, ESAT-6) ve kültür filtrat proteini-10 (culture filtrate protein-10, CFP-10) M. Tuberculosis'de bulunur fakat BCG suşlarında ve NTM'nin çoğunda bulunmaz. İGST olarak 2 test kullanılmaktadır; Quantiferon-TB Gold In Tube test (QFT-GIT) ve T-Spot TB test (T-Spot) .

2.3. TNF-ALFA TEDAVİSİ ÖNCESİ LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMASI VE KORUMA TEDAVİSİ

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi'ne göre TNF-alfa antagonisti alacak hastalarda TDT 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir ve profilaksi başlanır. Endurasyonu 5 mm'nin altında olan olgularda 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (pekiştirici) veya İGST yapılır, ikinci test 5 mm ve üzeri olan hastalara koruma tedavisi başlanır. İGST veya ikinci TDT negatifse koruma tedavisi için klinik karar verilir. İlk test olarak İGST yapıldığında sonuç pozitifse koruma tedavisi verilir, belirsiz sonuçlandığında İGST tekrarı ve TDT yapılır, negatif olduğu durumlarda klinik karar verilir. Koruma tedavisi olarak 9 ay INH tedavisi verilir, verilemediği durumlarda ise 4 ay rifampisin verilmesi önerilir. Tedavinin TNF-alfa antagonisti tedavisinden en az 1 ay önce başlanması önerilmektedir. Fakat hasta tedavi almaktayken LTBE saptanırsa koruma tedavisi hemen başlanılır. TNF-alfa antagonisti tedavisi kesilse bile koruma tedavisi tamamlanmalıdır. Koruma tedavisini terk eden hastada aktif hastalık dışlandıktan sonra koruma tedavisi tekrar başlanılır. Latent tüberküloz enfeksiyonu saptanmayan hastaların yıllık LTBE taraması yapılması uygundur. LTBE negatif hastalara da uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir. LTBE pozitif hastalarda tekrar tarama yapılmaz. TNF-alfa antagonisti tedavisi başlanan hastalar asemptomatik olsalar bile tüberküloz hastalığı açısından anamnez, fizik muayene, radyolojik görüntüleme ile 6 ayda bir kontrol edilmelidir.

2.4. TÜBERKÜLOZ VE TNF-ALFA

TNF-alfa proinflamatuvar bir sitokin olup viral enfeksiyonlar, gram negatif ve gram pozitif patojenler gibi çeşitli uyaranlara cevap olarak aktive olmuş monositler ve makrofajlar tarafından üretilir. TNF-alfa aynı zamanda T lenfositler, B lenfositler, doğal katil hücreler ve tümör hücreleri tarafından da sentezlenmektedir. TNF-alfa salınımı makrofajların fagositer etkinliğini artırmaktadır. Mikobakterileri sekestre ederek yayılmasını önleyen granülomun oluşması için TNF-alfa salınımının gerçekleşmesi zorunludur [6]. TNF-alfa etkisini TNFR1 ve TNFR2 reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda granülom oluşumunda TNFR1'in TNFR2'ye göre daha önemli rol oynadığı gösterilmiştir [12]. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda akciğerlerde TNF-alfa salınımının blokajının granülom oluşumunun bozulmasına, inflamasyonun artmasına ve erken ölümle sonuçlanmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak kesin mekanizmalar net olarak açıklanamamakla beraber MTB enfeksiyonunda etkin immün cevabın oluşması, bakterinin yayılmasının engellenmesi ve granülom oluşumunun sağlanması için TNF-alfa üretiminin gerekli olduğu gösterilmiştir.

2.5. TNF-ALFA ANTAGONİSTLERİ VE TÜBERKÜLOZ

TNF-alfa antagonistlerinin etki mekanizmasını infliksimab üzerinde anlatacak olursak, infliksimab TNF-alfa'ya yüksek bağlanma afinitesi göstererek monomerik ve trimerik olarak çözünür, TNF ve transmembran TNF ile stabil kompleksler oluşturur. İnfliksimabın transmembran TNF-alfaya bağlanması antikör ve kompleman aracılı sitotoksite ile monosit ve makrofajların lizisine sebep olmaktadır. Bunun dışında infliksimaba özgü olarak ilaç aracılı apoptozis ve monositopeni gelişmektedir.

TNF-alfa antagonistlerinin kullanımı sonrası tüberküloz riskinin arttığını gösteren ilk yayın 2001'de Keane ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olup, çalışmada 1998-2001 yılları arasında infliksimab tedavisi verilen yaklaşık 147,000 hasta içerisinde tüberküloz geliştiği bildirilen 70 vaka incelenmiştir. Bu 70 vakadan 18'i Crohn Hastalığı tanısı ile tedavi almıştı. Tüberküloz gelişmesi ile ilaç başlandıktan sonra geçen süre 1-

52 hafta arasında değiştiği bildirilmiştir (ortalama 12 hafta). Hastaların 56'sında ekstrapulmoner tüberküloz bildirilmiştir. Vakaların bildirildiği ölkelerde tüberküloz insidansı dūřuk olup, 20/100,000'den az olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada infliksimab tedavisinin tüberküloz sıklığını belirgin biçimde arttırdığı ve tüberküloz vakalarında kliniğin olağandışı olduğu bildirilmiştir (sıklıkla ekstrapulmoner ve yaygın hastalık) [13] . Wallis ve arkadaşları yaptığı çalışmada 1998 -2002 yılları arasında infliksimab kullanan hasta sayısının yaklaşık 233,000 olduğunu ve bu hastalardan 335'inde tüberküloz geliştiğini bildirmiştir. Aynı zamanda her iki çalışmada infliksimabın etanercepte göre tüberküloz riskini daha fazla arttırdığı gösterildi [14]. Bu çalışmalardan sonra TNF-alfa antagonisti kullanan hastalara LTBE taraması yapılması ve pozitif saptanan hastalara profilaksi verilmesi önerilmeye başlandı [15].

2.6. İNFLAMATUVAR BAğIRSAK HASTALIğI VE TNF-ALFA ANTAGONİSTİ TEDAVİSİ

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde TNF-alfa antagonistlerinden infliksimab, adalimumab, sertolizumab, golimumab yaygın olarak kullanılmaktadır.

İnfliksimab kimerik (%25 fare ve %75 insan) monoklonal antikör olup inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde ilk onay almış TNF-alfa antagonistidir. İntravenöz olarak kullanılmaktadır, başlangıç dozu 5mg/kg olup 0, 2 ve 6. haftalarda indüksiyon dozu, daha sonra ise 8 haftada bir idame dozu yapılmaktadır

Adalimumab tamamen insan monoklonal antikördür ve İmmünoglobulin G1 (IgG1) yapısındadır. Cilt altı kullanılmakta olup indüksiyon dozu 160 mg, 2 hafta sonra 80 mg yapılmaktadır. İdame dozu ise 2 haftada bir 40 mg olarak devam etmektedir.

Sertolizumab PEG ile konjuge edilmiş FAB (*Fragment Antigen Binding*) olup indüksiyon dozu 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg, idame olarak da 4 haftada bir 400 mg cilt altı olarak yapılmaktadır.

Golimumab inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'nın kullanımında 2013'te onay almış olup tamamen insan monoklonal antikördür, indüksiyon dozu 200 mg, 2 hafta sonra 100 mg idame dozu ise 50 mg ve ya 100 mg (<80 kg veya > 80 kg) 4 haftada bir

cilt altı olarak yapılmaktadır.

İnflamatuvar bağırsak hastalarında TNF-alfa antagonistlerinin kullanıma dair ilk çalışma 1997’de Targan ve arkadaşları tarafından yapılmış olup çalışmaya alınan şiddetli Crohn hastalarının %65’inde infliksimabın ilk dozundan sonra klinik yanıt elde edildiği bildirildi ve sonuç olarak infliksimabın plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiş oldu [16] . 2005’te Schreiber ve arkadaşları sertolizumabın , 2007’de Hanauer ve arkadaşları adalimumabın plaseboya üstünlüğünü yaptıkları çalışmalarla gösterdi [17, 18]. 2014’te Stidham ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde inflamatuvar bağırsak hastalarında TNF-alfa antagonisti kullanımı ile ilgili olan 503 çalışmayı inceleyerek infliksimab, sertolizumab, adalimumabın İBH’da klinik remisyonun sağlanmasında ve idamesinde plaseboya göre üstünlüğünü göstermiş oldu [1, 2].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRBU VE VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısıyla takip edilen ve TNF-alfa antagonisti tedavisi alan 349 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, inflamatuvar bağırsak hastalığının tipi ve tutulum alanı, ek hastalıkları, daha önce kullanmış olduğu ve mevcut tedavileri, latent tüberküloz tarama testi sonuçları, izoniazid profilaksisi verilme süresi, gelişen yan etkiler, akciğer görüntüleme sonuçları, saptanan aktif tüberküloz enfeksiyonu hakkında bilgiler hastaların dosyalarından ve hastanemizin elektronik veri sisteminden elde edildi.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

- İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan ve TNF-alfa antagonisti tedavisi alan ya da almış olan hastalar

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

- Eksik veri nedeniyle çalışmadan çıkarılan hastalar, TNF-alfa antagonisti indüksiyon dozunu tamamlamamış olan hastalar.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi bilgisayar ortamında, SPSS 21 (IBM) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ile sürekli değişkenler ise normal dağılım gösteriyor ise ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermiyor ise ortanca-sınır değer şeklinde ifade edildi. Kategorik nitelikteki değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Toplam 349 hasta çalışmaya alındı. Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre hastaların %56,4'ü (n=197) erkek %43,6'sı (n=152) kadın, yaş ortalaması 42±14 yıl ve ortalama hastalık süreleri 10±6 yıldır. Hastaların %76,5'i (n=267) Crohn Hastalığı (CH), %21,8'i ise (n=76) ülseratif kolit (ÜK) tanısı ile takip edilmektedir.

Tablo 1: Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı (n=349)

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	197	56,4
Kadın	152	43,6
Yaş (yıl)	Ort±SS: 42±14, Med: 40 Min: 20, Max: 86	
Tanı süresi (yıl)	Ort±SS: 10±6, Med: 9 Min: 1, Max: 35	
Tanı		
Crohn Hastalığı	267	76,5
Ülseratif Kolit	76	21,8
Gastrointestinal Behçet Sendromu	3	0,9
İndetermine kolit	3	0,9

Hastaların birden çok TNF-alfa antagonisti almış olması kaydıyla, hastaların % 77'si (n=269) infliksimab, % 48,1'i (n=168) adalimumab, %5,7 'si (n=20) sertolizumab, % 5,4'ü (n=19) vedolizumab, % 1,1'i (n=4) golimumab tedavisi almıştı.

Tablo 2'de CH ve ÜK hastalarının tutulum alanlarının dağılımı verilmiştir. Buna göre CH hastalarında sıklık sırasıyla ileokolonik (%60,7), ileal (%18) ve kolonik bölgelerde tutulum, ÜK hastalarında sıklık sırasıyla pankolit (%46,1), sol kolon (%39,5) ve ekstansif (%13,2) tutulum mevcuttur.

Tablo 2: Crohn ve ÜK hastalarının tutulum alanlarının dağılımı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Crohn Tutulum Alanı (n=267)		
İleokolonik	162	60,7
İleal	48	18,0
Kolonik	38	14,2
Jejunum+İleokolonik	7	2,6
Üst gastrointestinal sistem	5	1,9
Perianal Hastalık	5	1,9
Jejunum+İleum	2	0,7
Ülseratif kolit Tutulum Alanı (n=76)		
Pankolit	35	46,1
Sol kolon	31	40,6
Ekstansif	10	13,2

4.2. TÜBERKÜLOZ GEÇİRME ÖYKÜSÜ VE MARUZİYET

Hastaların 8'inde geçirilmiş tüberküloz (TBC) enfeksiyonu öyküsü mevcuttu .Bu hastaların hiç birinde TNF-alfa antagonisti tedavisi başlandıktan sonra reenfeksiyon gözlenmedi, 14 hastada tedavi başlanmadan önce TBC maruziyeti olduğu biliniyordu ve bunlardan 2'sinde TNF-alfa antagonisti tedavisi altında TBC gelişti. Maruziyeti olan ve TBC gelişen hastalardan birinde INH profilaksisi verilmişti. Bir hastada ise dosyada birinci derece akrabasının TBC geçirdiğine dair bilgi mevcuttu, ancak maruziyetle TNF-alfa antagonisti başlanması arasındaki süre hakkında bilgiye ulaşılamadı, sözü geçen hasta izoniazid (INH) profilaksisi kullanmamıştı.

4.3. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMA SONUCU VERİLERİ

Hastalarda PPD ölçüm değerlerinin dağılımı Tablo 3'de verilmiştir. Ölçülen PPD değerleri sınıflandırıldığında hastaların % 40,1'inin (n=114) PPD boyutu 0 mm, %4,6'sının (n=13) 0-5 mm arası, %55,2 'sinin (n=157) PPD boyutu 5 mm ve üzeri olarak ölçülmüştür.

Tablo 3: Hastalarda PPD ölçüm değerlerinin dağılımı

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
PPD Boyutu (n=284)		
PPD = 0 mm	114	40,1
0 < PPD < 5 mm	13	4,6
10 ≥ PPD ≥ 5 mm	60	21,1
15 > PPD > 10 mm	51	18,0
PPD ≥ 15 mm	46	16,2

Tablo 4'te hastalarda ölçülen PPD boyutuna göre Quantiferon sonuçlarının dağılımı verilmiştir. Buna göre bütün ölçüm gruplarında Quantiferon testinin sıklıkla negatif olduğu rapor edilmiştir. PPD 5 mm'nin üzerinde olanların %30,9'unda (n=17), 0 mm olanların %12,7'sinde (n=7) Quantiferon testi pozitif olarak sonuçlanmıştır. PPD ölçümü 0 ve 5 mm arasında olanlarda ise Quantiferon pozitifliğine rastlanmamıştır.

Tüm grupta PPD bakılan 284 hastadan PPD > 5 mm olan hasta sayısı 157 idi (%55,2). Tüm grupta Quantiferon bakılan 145 hastadan 31'inde test pozitif (%21,3) saptandı.

Toplamda 171 (%48,9) hastanın (157 PPD sonucu > 5 mm olan ve 14 Quantiferon testi pozitif olan) latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) taramasının pozitif olduğu saptandı.

Tablo 4: Hastalarda ölçülen PPD boyutuna göre Quantiferon sonucunun dağılımı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
PPD \geq 5 mm		
Quantiferon negatif	36	65,5
Quantiferon pozitif	17	30,9
Quantiferon belirsiz	2	3,6
0 < PPD < 5 mm		
Quantiferon negatif	5	83,3
Quantiferon pozitif	-	-
Quantiferon belirsiz	1	16,7
PPD = 0 mm		
Quantiferon negatif	43	78,2
Quantiferon pozitif	7	12,7
Quantiferon belirsiz	5	9,1

4.4. BCG SKARI

Hastalarda PPD boyutu ve Quantiferon sonucuna göre BCG skarı varlığının karşılaştırılması Tablo 5'te verilmiştir. Buna göre hastalarda ölçülen PPD boyutu ve Quantiferon sonucu ile BCG skarı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5: Hastalarda PPD boyutu ve Quantiferon sonucuna göre BCG skarı varlığının karşılaştırılması

Değişkenler	BCG SKARI				X ²	p**
	Yok		Var			
	Sayı (n)	Yüzde(%) *	Sayı(n)	Yüzde(%)*		
PPD boyutu						
PPD = 0 mm	92	81,4	21	18,6	1,0	0,8 1
5 > PPD > 0 mm	10	76,9	3	23,1		
10 ≥ PPD ≥ 5 mm	49	81,7	11	18,3		
PPD > 10 mm	82	85,4	14	14,6		
Quantiferon durumu						
Negatif	64	77,1	19	22,9	1,2	0,3 9
Pozitif	21	87,5	3	12,5		

*Satır Yüzdesi

** Ki-kare testi

4.5. AKCİĞER GÖRÜNTÜLEMESİ

Hastalardan 130'unda TNF-alfa antagonisti tedavisi öncesinde akciğer görüntülemesi ile TBC bulgusu olmadığı gösterilmiştir. TBC sekeli saptanmış 1 hastada geçirilmiş TBC enfeksiyonu anamnezi vardı.

4.6. İZONIAZİD PROFİLAKSİSİ İLE İLGİLİ VERİLER

Toplamda 208 hasta INH profilaksisi almıştı, 126 hastada tedavi 9 aya tamamlanmış, 22 hasta 9 aydan daha kısa süre tedavi almış, 60 hastanın kaç ay tedavi aldığı bilinmemekteydi. Hastalarda ölçülen PPD boyutuna göre INH profilaksisi alma durumunun dağılımı Tablo 6'da verilmiştir. Buna göre PPD ölçümü 5 mm ve üzeri olan hastaların %97,3'ü (n=146), 5 mm'nin altında olan 2 hasta (%15,4) ve PPD ölçümü 0 mm olanların %28,1'i (n=32) INH profilaksisi almıştır. PPD 5 mm'in üzeri olduğu halde INH profilaksisi almayan 4 hasta (%2.7) saptandı. Toplamda 15 hastanın (bu hastaların 7'sinde PPD pozitifliği mevcuttur) INH profilaksisi alma durumu hakkında bilgiye ulaşılamadı.

Tablo 6: Hastalarda ölçülen PPD boyutuna göre INH profilaksisi alma durumunun dağılımı

Değişkenler	INH PROFILAKSİSİ			
	Almayan (-)		Alan (+)	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bütün hastalar	126	36,1	208	59,6
PPD boyutu				
PPD = 0 mm	82	71,9	32	28,1
0 < PPD <5 mm	11	84,6	2	15,4
PPD ≥ 5 mm	4	2,7	146	97,3

Tablo 7'de hastalarda ölçülen PPD boyutu ve Quantiferon sonucuna göre INH profilaksisi alma durumunun dağılımı verilmiştir. Buna göre PPD ölçümü 5 mm ve üzeri olan hastalarda Quantiferon bulgusu farketmeksizin tamamı INH profilaksisi almıştır. PPD 0 mm ve Quantiferon pozitif olan 5 hasta (%71,4) INH profilaksisi alırken, PPD ölçümü 5 mm'den küçük olan hastaların hiçbirisi INH profilaksisi almamıştır. PPD'si 0 mm ve Quantiferon pozitif olduğu halde INH almayan 2 hasta saptandı. Bu hastalardan birinin geçirilmiş TBC enfeksiyonu öyküsü mevcuttu.

Tablo 7: Hastalarda ölçülen PPD boyutu ve Quantiferon sonucuna göre INH Profilaksi alma durumunun dağılımı

Değişkenler		INH PROFILAKSİSİ			
		Almayan (-)		Alan (+)	
		Sayı (n)	Yüzde (%)*	Sayı (n)	Yüzde (n)*
PPD = 0 mm	Quantiferon negatif	39	90,7	4	9,3
	Quantiferon pozitif	2	28,6	5	71,4
	Quantiferon belirsiz	3	60,0	2	40,0
0 < PPD <5 mm	Quantiferon negatif	5	100,0	-	-
	Quantiferon belirsiz	1	100,0	-	-
PPD ≥ 5 mm	Quantiferon negatif	-	-	34	100,0
	Quantiferon pozitif	-	-	16	100,0
	Quantiferon belirsiz	-	-	2	100,0

* Satır Yüzdesi

PPD pozitifliği saptanarak INH tedavisi başlama oranı % 53.8 (153/284) iken, Quantiferon testi ile INH başlama oranı % 20 (29/145) di.

LTBE pozitif olup INH kullanma endikasyonu olan, fakat kullanmayan 5 hastanın hiçbirinde TBC gelişmedi.

4.7. İZONIAZİD YAN ETKİSİ

Tablo 8'de INH kullanımı sırasında yan etki konusunda kayıtlarda verisi bulunan 162 hastanın yan etki dağılımı verilmiştir. Buna göre en sık görülen yan etki karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği (%4,3) olmuştur. Toplamda 10 hastada yan etki gelişmiş, 7 hastada karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği, 1 hastada döküntü, 1 hastada nöropati, 1 hastada miyozit geliştiği saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği gelişenlerden 2 hastanın tedavisi 9 aya tamamlanmış, bir hastada 6 ay , bir hastada 5 ay, bir hastada 3 ay ve bir hastada 1 ay sonra tedavi kesilmiştir, 1 hastada ise veri eksikliğinden dolayı tedavinin ne zaman kesildiği belirlenemedi. Döküntü gelişen hastanın tedavisinin kaç ay sürdüğü bilgisine ulaşılamadı. Miyozit ve nöropati gelişen hastaların tedavisi 9 aya tamamlanmıştı.

Tablo 8: Hastalarda INH'ye bağlı görülen yan etkilerin dağılımı

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yan Etki		
Karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği	7	4,3
Döküntü	1	0,6
Nöropati	1	0,6
Miyozit	1	0,6

4.8. TÜBERKÜLOZ GELİŞEN HASTALARIN ÖZEELLİKLERİ

Toplam 6 hastada tüberküloz gelişmiştir. Tablo 9 ve 10'da tüberküloz gelişen hastaların özellikleri özetlenmiştir. Bu hastaların 2'si, 6 ve 9 ay INH kullanmıştı. Her iki hasta da tüberküloz geliştiğinde TNF-alfa antagonisti tedavisine ek olarak AZA kullanıyordu. Altı ay tedavi almış olan hasta daha önce eşinin TBC olması nedeniyle TNF-alfa antagonisti tedavisi almadan yaklaşık 6 ay önce 6 ay INH tedavisi almıştı. Diğer hasta 9 ay INH profilaksisi kullanmıştı.

Tüberküloz gelişen 4 hasta INH tedavisi almamıştı. Bu hastalardan 2 tanesinde latent tüberküloz taraması negatif (PPD ve Quantiferon negatif) sonuçlanmıştı, dolayısıyla INH tedavisi kullanma endikasyonu mevcut değildi. Bir hastada PPD 0 mm bulunmuştu ancak pekiştirici doz uygulanması ve Quantiferon testi yapılmamıştı. Bir hastada ise Quantiferon testi belirsiz olup ve PPD testinin sonucuna ulaşamadı.

Tablo 9: Tüberküloz tanısı alan hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	4	66,7
Kadın	2	33,3
Yaş (yıl)	Ort±SS: 39±16, Med: 38,5 Min: 20, Max: 66	
TBC geliştiğindeki hastalık süresi (ay)	Ort±SS: 43±32, Med: 54 Min: 3, Max: 72	
TBC geliştiğindeki TNF-alfa antagonisti alma süresi (ay)	Ort±SS: 18,5±21, Med: 7 Min: 2, Max: 48	
Tam		
Crohn	5	83,3
Ülseratif Kolit	1	16,7
TBC tanısı aldığındaki ilaç kullanımı		
KS	1	16,7
AZA	5	83,3
5-ASA	2	33,3
Daha önce aldığı medikal tedavi		
KS	2	33,3
AZA	6	100,0
5-ASA	5	80,3
PPD yapıldığı zaman aldığı tedavi		
KS	4	66,6
AZA	4	66,6
5-ASA	3	50,0
TNF-alfa antagonisti ajanı		
IFX *	4	66,6
ADA	3	50,0
IFX sonrasında ADA*	1	16,7
INH profilaksisi alan	2	33,3
Ortalama INH profilaksisi süresi	Ort±SS: 7,5±2,1, Med: 7,5 Min: 6, Max: 9	
PPD boyutu (n=5)		
PPD = 0 mm	3	60,0
PPD ≥ 5 mm	2	40,0
Quantiferon durumu		
Negatif	4	80,0
Belirsiz	1	20,0
Anti-TNF öncesi görüntülemeye TBC dışlanması**	5	83,7

*Bir hastada infliksimab sonrasında adalimumab tedavisine geçilmiştir.

** Üç hastaya postero-anterior akciğer grafisi, bir hastaya bilgisayarlı toraks tomografisi, bir hastaya postero-anterior akciğer grafisi ve bilgisayarlı toraks tomografisi, çekilmiştir. Bir hastada ise görüntüleme ile ilgili veriye ulaşılamamıştır.

Tablo 10: Tüberküloz gelişen hastaların bazı klinik özelliklerinin dökümü

	Tanı tarihi	Tanı	TBC tanısı aldığındaki tedavisi	INH profilaksisi	PPD (mm)	Quantiferon	PPD sırasında aldığı tedavi	Tedavi öncesi Akciğer görüntülemesi	TNF-alfa antagonisti başlanması ndan TBC gelişene kadar olan süre(ay)	TB tutulum alanı	TBC maruziyeti	TBC öyküsü	Tbc tedavisi
1	2011	ÜK	AZA KS 5-ASA ADA	Almadı	0	Negatif	AZA 5-ASA	Normal*	7	Akciğer+periton +dalak	Var ¹	Yok	9 ay
2	2011	CH	AZA ADA	9 ay	6	Negatif	AZA 5-ASA	Normal*	48	Akciğer	Yok	Yok	6 ay
3	2012	CH	5-ASA IFX	Almadı	0	Negatif	AZA 5-ASA	Normal*	44	Akciğer	Yok	Yok	7'ci ayda devam etmekte
4	2012	CH	AZA IFX	Almadı	Veri yok	Belirsiz	KS	Normal**	2	Akciğer	Yok	Yok	12 ay
5	2008	CH	AZA IFX	Almadı	0	Yok	KS, AZA	Normal***	7	Akciğer+lenf nodu	Yok	Yok	9 ay
6	2018	CH	AZA ADA	6 ay	9	Yok	İlaçsız	Veri yok	3	Akciğer+dalak	Var	Yok	7'ci ayda devam etmekte

1 dosyada birinci derece akrabasının TBC geçirdiğine dair bilgi var, ancak maruziyetle TNF-alfa antagonisti başlanması arasındaki süre hakkında bilgiye ulaşılamadı

* Postero-anterior akciğer grafisi

**Bilgisayarlı toraks tomografisi

*** Postero-anterior akciğer grafisi ve bilgisayarlı toraks tomografisi

Bir hasta 6 ay, 2 hasta 9 ay anti-TBC tedavi aldı. İki hastanın tedavisi 7. ayında ve hala devam etmektedir. Hastaların birinde tedavi 1 yıla tamamlandı. Hastaların inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) açısından tedavilerine 2 hastada 5-Amino Salisilik Asit (5-ASA) bir hastada azatiopurin (AZA) ve 5-ASA ile devam edildi, bir hasta ilaçsız takip edilmektedir. 2 hastada ise tekrar TNF-alfa antagonisti başlandı (1 hastaya tüberküloz tedavisi tamamlandıktan 3,5 yıl, 1 hastaya da 4,5 yıl sonra TNF-alfa antagonisti başlanmıştır).

Hastalarda TBC tanısı alma durumuna göre yaş ve TNF kullanma sürelerinin karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir. Buna göre TBC tanısı alma durumu ile TNF kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,04$). TBC tanılı hastalarda TNF-alfa antagonisti kullanma süresi tanı almayanlarınkinden anlamlı düzeyde daha düşüktür. Araştırmada TBC tanısı olanlarla olmayan gruplar arasında yaş dağılımı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark kaydedilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 11: Hastalarda TBC tanısı alma durumuna göre yaş ve TNF kullanma sürelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	TBC TANISI				Z*	p*
	Pozitif (+)		Negatif (-)			
	Sayı (n)	Median/DA	Sayı (n)	Median/DA		
Yaş	6	38,5/46	343	40/66	-	0,57
TNF kullanma süresi	6	7/46	343	30/184	-	0,04

*Mann Whitney U testi

DA: Dağılım aralığı

Tablo 12 ve 13'te hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri ve aldıkları ilaç türüne göre TBC tanısı alma durumunun karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre araştırmada cinsiyet, hastalığın tipi, PPD boyutu, Quantiferon sonucu, INH profilaksisi alma ve profilaksi süresi, eş zamanlı kortikosteroid, azatiopurin veya kortikosteroid ve azatiopurin kombinasyonu tedavisi alma durumu, kullanılan TNF-alfa antagonisti ajanı ile TBC tanısı alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$)

Tablo 12: Hastaların bazı demografik ve klinik özelliklerine göre TBC tanısı alma durumunun karşılaştırılması

Değişkenler	TBC TANISI				X ²	p**
	Pozitif (+)		Negatif (-)			
	Sayı (n)	Yüzde (%)*	Sayı (n)	Yüzde (%)*		
Cinsiyet						
Erkek	4	2,0	192	98,0	0,3	0,70 ^f
Kadın	2	1,3	151	98,7		
Crohn Hastalığı						
Yok	1	1,2	81	98,8	0,2	1,0 ^f
Var	5	1,9	262	98,1		
Ülseratif Kolit						
Yok	5	1,8	268	98,2	0,1	1,0 ^f
Var	1	1,3	75	98,7		
Behçet Sendromu						
Yok	6	1,7	340	98,3	<0,1	1,0 ^f
Var	-	-	3	100,0		
İndetermine kolit						
Yok	6	1,7	340	98,3	<0,1	1,0 ^f
Var	-	-	3	100,0		
PPD boyutu						
PPD = 0 mm	3	2,6	111	97,4	--	--
0 < PPD < 5 mm	-	-	13	100,0		
PPD ≥ 5 mm	2	1,3	155	98,7		
Quantiferon durumu						
Negatif	4	3,9	99	96,1	1,2	0,57
Pozitif	-	-	31	100,0		
INH kullanma süresi						
9 aydan kısa ¹	1	4,5	21	95,5	2,0	0,28
En az 9 ay	1	0,8	125	99,2		
INH tedavisi						
Almadı	4	3,2	122	96,8	2,2	0,20
Aldı	2	1,0	206	99,0		

*Satır Yüzdesi

** Ki-kare testi

¹ Toplamda 82 hasta 9 aydan az bir süre INH tedavisi almıştı, bu hastalardan 22'sinin tedavi süresi biliniyordu, 60 hastanın kaç ay tedavi aldığı bilinmemekteydi.

Tablo 13: Hastaların bazı ilaç kullanma durumlarına göre TBC tanısı alma durumunun karşılaştırılması

Değişkenler	TBC TANISI				X ²	p*
	Pozitif (+)		Negatif (-)			
	Sayı (n)	Yüzde (%)*	Sayı (n)	Yüzde (%)*		
Eşzamanlı Kortikosteroid Kullanımı						
Yok	4	2,8	138	97,2	1,7	0,23
Var	2	1,0	205	99,0		
Eşzamanlı AZA Kullanımı						
Yok	-	-	29	100,0	0,6	1,0
Var	6	1,9	314	98,1		
Eşzamanlı KS+AZA kullanımı						
Yok	4	2,5	153	97,5	1,2	0,42
Var	2	1,0	190	99,0		
Eşzamanlı metotreksat kullanımı						
Yok	6	2,1	286	97,9	1,2	0,59
Var	-	-	57	100,0		
IFX Kullanımı						
Yok	2	2,5	78	97,5	0,4	0,62
Var	4	1,5	265	98,5		
ADA kullanımı						
Yok	3	1,7	178	98,3	<0,1	1,0
Var	3	1,8	165	98,2		
IFX+ADA						
Yok	5	2,0	250	98,0	0,3	1,0
Var	1	1,1	93	98,9		
Sertolizumab kullanımı						
Yok	6	1,8	323	98,2	0,4	1,0
Var	-	-	20	100,0		
Vedolizumab kullanımı						
Yok	6	1,8	324	98,2	0,4	1,0
Var	-	-	19	100,0		
Golimumab kullanımı						
Yok	6	1,7	339	98,3	0,1	1,0
Var	-	-	4	100,0		

*Satır Yüzdesi

5. TARTIŞMA

TNF-alfa antagonistleri 20 yıldır inflamatuvar bağırsak hastalarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. TNF-alfa antagonisti tedavisi alan hastalarda TNF-alfa aktivitesinin önlenmesi granülomatoz inflamasyonu baskılayarak granülom oluşumunu ve devamlılığını aksatarak Mycobacterium Tuberculosis'in çoğalmasına neden olmakta ve tüberküloz gelişme riskini arttırmaktadır. TNF-alfa antagonistlerinin TBC sıklığını arttırdığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda TNF-alfa antagonisti tedavisi alan inflamatuvar bağırsak hastalarında latent ve aktif TBC sıklığını belirlemeyi planladık.

Türkiye'de TBC insidansı T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu "Türkiye'de Verem Savaşı 2017" Raporu'na göre 2015 yılında 100,000'de 16,2'dir. Bizim çalışmamızda median TNF-alfa antagonisti kullanma süresi 30 ay olan 349 hastada TBC gelişme oranı % 1,7 olarak saptandı, polikliniğimizde TNF-alfa antagonisti kullanan tüm hastalar takip süresi göz önüne alınmadan çalışmaya dahil edildiği için bu grupta TBC insidansı konusunda bilgi verilemez ancak saptanan bulgular TNF-alfa antagonisti kullanan inflamatuvar barsak hastalarında TBC riskinin arttığı yönündedir.

TNF-alfa antagonistlerinin kullanımı sonrası tüberküloz riskinin arttığını gösteren ilk yayın 2001'de Keane ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olup, bu çalışmada 1998-2001 yılları arasında yaklaşık 147,000 hastaya infliksimab tedavisi verildiği ve bu hastalar içerisinde 70 hastada tüberküloz geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada vakaların bildirildiği ülkelerde tüberküloz insidansı düşük olup, 20/10,00'den azdır [13]. Hanta ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada romatolojik tanılarla TNF-alfa antagonisti verilen 179 hastada 3 yıllık takip süresince 3 hastada TBC gelişmiş olup, oran %1,5 olarak saptanmıştır [19]. Çağatay ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada içerisinde 33 ülseratif kolit hastasının bulunduğu, çoğunluğu ise romatolojik

tanılı hastalardan oluşan ve TNF-alfa anatagonisti tedavisi alan 702 hasta incelenmiş olup, takip süresince 6 hastada TBC gelişmiştir (%0,85) [20]. Doğan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada TNF-alfa antagonisti tedavisi alan 179 hastadan 2'sinde TBC saptanarak TBC gelişme oranı %1,1 olarak saptanmıştır ve bu oran toplumla karşılaştırıldığında 23 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir [21]. Çekiç ve arkadaşlarının çalışmasında TNF-alfa antagonisti tedavisi alan 76 inflamatuvar barsak hastası değerlendirilmiş ve 3 hastada aktif tüberküloz enfeksiyonu (%3,9) bildirilmiştir [22]. Börekçi tarafından 2015 yılında TNF-alfa antagonisti alan 1964 hasta değerlendirilmiş, çalışmaya dahil edilen 16 hastada tüberküloz geliştiği ve bu toplumla karşılaştırıldığında TBC sıklığının 21 kat arttığı bildirilmiştir [23]. Kim ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan çalışmasında inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve TNF-alfa antagonisti tedavisi alan 376 hasta değerlendirilmiş ve 16 hastada aktif tüberküloz enfeksiyonunun geliştiği saptanmış ve TNF-alfa antagonistlerinin tüberküloz sıklığını belirgin biçimde arttırdığı gösterilmiştir (%4,2) [24].

Byun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 525 inflamatuvar bağırsak hastası değerlendirilmiş. Hastalardan 160'ı TNF-alfa antagonisti tedavisi almış, 365'i ise diğer tedavilerle takip edilmiş. Takip süresince 6 hastada tüberküloz gelişmiş. Bu hastalardan 5'inin tedavi alan gruptan 1'inin ise tedavi almayan gruptan olduğu görülmüş ve bu çalışma ile TNF-alfa antagonisti tedavisinin tüberküloz riskini artırdığı gösterilmiştir [25]

TNF-alfa antagonisti tedavisi TBC riskini artırdığından tedavi başlanmadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) taraması yapılması ve LTBE pozitif saptanan hastalara profilaktik tedavi verilmesi önerilmektedir. LTBE taraması için altın standart test bulunmamakla beraber tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testleri (IGST) kullanılmaktadır. LTBE taramasında kullanılan PPD ve IGST'nin gelişecek aktif TBC hastalığını öngörmede birbirine üstünlüğünün olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. PPD testinin BCG yapılmayan toplumlarda LTBE tanısı için spesifitesi yüksekken (%97), BCG yapılan toplumlarda spesifitesi belirgin olarak azalmaktadır. IGST'nin ise spesifitesinin yüksek olduğu ve BCG'den etkilenmediği gösterilmiştir. Bu iki testin sensitivitesi konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. T-spot.TB testinin sensitivitesi ise bu iki teste oranla daha yüksek

saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2018 önerilerine göre her iki test de taramada kullanılabilir. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) 5 yaş altı çocuklarda ve TBC hastası ile teması olanlarda PPD testini, BCG yapılmışlarda, PPD negatif sonuçlanmış immüsuprese hastalarda ise İGST yapılmasını önermektedir. Yüksek gelirli toplumlarda İGST'nin ilk tercih edilecek test olabileceği belirtilse de düşük ve orta gelirli toplumlarda bu önerilmemektedir. Hangi testin seçileceğini testin ulaşılabilirliği ve maliyeti de etkilemektedir. İGST testi daha maliyetlidir ve özel laboratuvar gerektirmektedir ancak tek vizitte ve kısa sürede sonuç alınmaktadır. PPD testi 48-72 saat sonuç vermekte, iki ziyaret ve okunması için tecrübeli sağlık personeli gerektirmektedir, fakat maliyeti daha düşüktür. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre ülkemizde başlangıç taramanın PPD ile yapılması, İGST'nin ise pekiştirici doz sonrası PPD testi negatif olan veya TBC kuvvetle düşünülen bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi verilecek kişilerde tercih edilmesi önerilmektedir.

Kim ve arkadaşlarının 2015 yılında yayımlanan çalışmasında LTBE pozitiflik oranı %8 olarak belirtilmiştir [24]. 2012 senesinde Jauregui-Amezaga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 423 inflamatuvar bağırsak hastası incelenmiş ve LTBE pozitiflik oranı %6,9 olarak saptanmıştır [26] . Kore ve İspanyada yapılan bu iki çalışmada LTBE pozitiflik oranı düşük olsa da ülkemiz endemik bölge olduğundan yapılan çalışmalarda bu oran genelde yüksek saptanmıştır. Çekiç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LTBE taraması pozitif hasta oranı %56,2'dir (30 hasta TDT, 13 hasta İGST) [22]. Doğan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada incelenen 179 hastanın 127'sinde (%70.9) TDT pozitif saptanmıştır [21]. Çağatay ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada çalışmaya dahil edilen 702 hastadan 464 ünde TDT pozitif saptanmıştır (%61,8) [20].

Bizim çalışmamızda hastaların % 48,9'unda LTBE taraması pozitif saptandı (157 PPD sonucu > 5 mm olan ve 14 Quantiferon testi pozitif olan toplam 171 hasta). Çalışmamızda LTBE oranı PPD ile %55,2 saptanırken, Quantiferon ile %21,3 olarak bulundu. Daha önce kliniğimizin romatoloji bölümünde yapılan çalışmada da benzer sonuç alınmıştır.(PPD ile %57,7, Quantiferon ile %30) [27]. Çalışmamız BCG yapılan bir toplumda gerçekleştirildiğinden PPD pozitiflik oranı yüksek bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda BCG skarı ile PPD arasında ilişki saptanmasa da bunun BCG skarı

hakkındaki veri eksikliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda PPD sonucu pozitif saptanan ve INH tedavisi planlanan hastalara Quantiferon testi yapıldığında hastaların sadece % 30,9'unda Quantiferon pozitif sonuçlanmıştır. Çalışmamızdaki hasta grubunda PPD pozitifliği saptananlarda Quantiferon testi istenme oranı düşüktür (55/157, %35). Yine de ülkemizde tarama yapılanlarda sadece PPD testine göre INH profilaksisi kararı verilmesinin, profilaksi verilme oranında artışa sebep olabileceği düşünülebilir. Bunun yanında Quantiferon testinin de %14,1'e kadar yalancı negatif sonuç verdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [28]. Bu nedenle bu testlerin hiçbirisi TBC profilaksisi tedavisi verilmesi kararında altın standart olarak kabul edilemez.

Çalışmamıza alınan 349 hastanın 284'nün PPD verisine ulaşıldı (% 81.3), PPD testinin < 5 mm olan hasta oranının % 44,7 olduğu saptandı, 13 (% 4,6) hastanın PPD sonucunun 0-5 mm arasında olduğu, 114 (%40,1) hastada PPD sonucunun 0 mm olduğu saptandı. PPD < 5 mm olan hastalar takibinde en çok güçlük yaşanan grubu oluşturmaktadır. PPD negatif saptanan hastalardan 32'sinde (%27,3) pekiştirici doz veya Quantiferon istenmemiştir. Quantiferon testinin ücretli olması, teste ve sonucuna ulaşmanın zor olması, pekiştirici dozun istenmesinin ihmal edilmesi hastaların takibinde zorluklara ve LTBE taramasının eksik yapılmasına sebep olmaktadır.

Çalışmamızdaki hasta grubunda BCG yapılmış olması nedeni ile PPD pozitiflik oranı yüksek ancak IGST pozitifliği oranı düşüktür. TNF-alfa antagonisti başlanmasına kadar geçen süreçte diğer immüno-supresif tedavilerin (azatiopurin, kortikosteroid) kullanılmış olması PPD'nin negatif sonuçlanma oranını artırıyor olabilir. Bu nedenle LTBE taramasında tek başına PPD testininin kullanılmasının yeterli olmadığını düşünmekteyiz. 2008 yılında Lalvani ve arkadaşları PPD ve IGST testlerini kıyaslayan çalışmaları değerlendirmiştir. PPD testinin BCG yapılmışlarda düşük spesifite ve immüno-supresyondan kaynaklı düşük sensitivitesi nedeniyle LTBE taramasında kullanılmasının uygun olmadığını, IGST'nin ise bu konuda daha çok umut vaat ettiğini, fakat taramada sadece bu testlerin kullanılmasını kesin olarak önermek için daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir [29].

Çalışmamızda TBC saptanan 6 hastada TNF-alfa antagonisti tedavisi

başlanmasından TBC gelişmesine kadar geçen median süre 7 ay olarak belirlenmiştir. TBC gelişen ve profilaksi almış iki hastadan biri TNF-alfa antagonisti başlanmadan önce maruziyet nedeniyle 6 ay INH almıştı. Bu hasta TNF-alfa antagonisti başlandıktan 3 ay sonra pulmoner ve ekstrapulmoner (dalak) TBC tanısı aldı. INH alan diğer hastanın profilaksisi 9 aya tamamlanmıştı, bu hasta TNF-alfa antagonisti başlandıktan 48 ay sonra pulmoner TBC tanısı aldı. LTBE taraması negatif olan ve profilaksi almayan hastalardan biri tedavi başlangıcından 7 ay sonra pulmoner, peritoneal ve dalak tutulumlu TBC tanısı aldı, diğer hasta ise tedavi başlangıcından 44 ay sonra pulmoner TBC tanısı aldı. Quantiferon sonucu belirsiz olan ve PPD sonucu verisine ulaşamayan 1 hasta tedavi başlangıcından 2 ay sonra pulmoner TBC tanısı aldı. PPD sonucu negatif olan pekiştirici doz uygulaması veya Quantiferon yapılmayan 1 hasta 7 ay sonra pulmoner ve ekstrapulmoner (lenf nodu) TBC tanısı aldı.

Çalışmamızın sonucuna göre %50 hastada izole pulmoner, %50 hastada ise pulmoner ve ekstrapulmoner TBC gelişti. Türkiyede Verem Savaşı 2017 Raporu'na göre hastalığın tutulum yerinin dağılımı pulmoner TBC %59,5, ekstrapulmoner TBC %35,6, pulmoner ve ekstrapulmoner TBC %4,9 olarak bildirilmiştir [30]. Byun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TNF-alfa antagonisti tedavisi alan 873 inflamatuvar bağırsak hastası değerlendirilmiş ve 25 hastada TBC saptanmıştır. Bu hastaların %84'ünde pulmoner TBC gelişmiş [25]. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 821 hasta değerlendirilmiş ve 10 hastada TBC gelişmiştir. Hastaların hepsinde pulmoner tutulum saptanmıştır, %80 hastada izole pulmoner TBC, %20 hastada ise pulmoner ve eşzamanlı ekstrapulmoner TBC saptanmıştır [31]. Börekçi ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yaptığı çalışmada TBC gelişen hastalardan % 31,2'ünde pulmoner TBC, % 68,8'inde ekstrapulmoner TBC gelişmiş [23]. Keane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBC saptanan 70 hastadan %57'sinde ekstrapulmoner TBC, %31'inde pulmoner TBC gelişmiş [13]. TNF-alfa antagonisti kullanan ve TBC gelişen hastalarda ,bazı çalışmalarda hastalığın tutulum dağılımında bu tedaviyi kullanmayan ve TBC gelişen hastalarinkine göre fark olmadığı gösterilse de ekstrapulmoner tutulumun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamız ise TNF-alfa antagonist kullanan hastalarda gelişen TBC hastalığında ekstrapulmoner tutulumun %50 olduğu görüldü, tüm hastalarda eşlik eden akciğer tüberkülozu vardı.

Çalışmamızda TBC gelişen hastalarda TNF-alfa antagonisti başlanmasından TBC gelişene kadar geçen median süre 7 ay, ortalama süre 18,5 ay olarak saptandı. Bu süre TBC gelişmeyen hastalarla kıyaslandığında TBC gelişen hastalarda anlamlı düzeyde daha düşüktü. Ancak tüberküloz gelişen hasta sayısının az olduğu ve istatistik hesabının ortanca değer üstünden yapıldığı dikkate alınmalıdır. TBC gelişen 6 hastanın 4'ünde TNF-alfa antagonisti kullanımı 7 aydan kısaydı, sözü geçen bu 4 hastada muhtemelen reaktivasyon tüberkülozu meydana gelmişti. Geri kalan 2 hastada ise TBC gelişme süresi 44 ve 48 ay olup bu hastalarda denovo TBC enfeksiyonu olma ihtimali daha yüksektir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TNF-alfa antagonisti başlanmasından TBC enfeksiyonu gelişmesine kadar olan median süre 28,7 hafta olarak saptanmış olup, hastaların %25'inde bu sürenin 1 yılın üstünde olduğu bildirilmiştir [24]. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla oldukça benzerdir. Çekiç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBC saptanan 3 hastadan birinde TBC gelişene kadar olan süre 1 yılın üstündedir [22]. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında TBC saptanan 10 hastadan 3'ünde TBC saptanan kadar geçen süre 1 yılın üzerindedir [31]. Börekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi başlangıcından TBC gelişene kadar olan süre 1 yılın üstünde olan hasta oranı daha yüksek saptanmıştır (%81.2) [23]. Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda TNF-alfa antagonisti verilen hastalarda TBC reaktivasyonu ile beraber denovo enfeksiyon da gelişebileceği anlaşılmaktadır ve bu nedenle özellikle TBC enfeksiyonun yaygın olduğu ülkelerde TNF-alfa antagonisti verilen hastalarda TBC maruziyetinin titizlikle sorgulanması gerekmektedir.

Hastalarımızın 8'inde geçirilmiş tüberküloz (TBC) enfeksiyonu öyküsü mevcuttu .Bu hastaların hiç birinde TNF-alfa antagonisti tedavisi başlandıktan yeni TBC enfeksiyonu gözlenmedi. Benzer biçimde Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da değerlendirilen 174 hastadan 5'inde geçirilmiş TBC enfeksiyonu öyküsü vardı ve hiçbirinde yeni TBC enfeksiyonu gelişmemişti [21]. Geçirilmiş TBC öyküsü olan ve tedavisi tamamlanmış hastalara TNF-alfa antagonisti başlandıktan sonra hiçbirinde TBC gelişmemesi bu hastalarda TBC tedavisi tamamlandıktan sonra TNF-alfa antagonistlerinin güvenli biçimde kullanılabilceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda toplam 14 (%4) hastada tedavi başlanmadan önce TBC maruziyeti olduğu biliniyordu, bunların %50'si INH profilaksisi almıştı. Profilaksi

almayanların maruziyet tarihi hakkında bilgiye ulaşılmadı. Maruziyeti olan hastalardan 2'sinde anti-TNF tedavisi altında TBC gelişmişti. Maruziyeti olan ve TBC gelişen hastalardan birinde 6 ay INH profilaksisi verilmişti. Bir hastada ise dosyada birinci derece akrabasının TBC geçirdiğine dair bilgi mevcuttu, ancak maruziyetle TNF-alfa antagonisti başlanması arasındaki süre hakkında bilgiye ulaşılamadı, sözü geçen hasta INH profilaksisi kullanmamıştı.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 269'unda infliksimab, 168'inde adalimumab, 20'sinde sertolizumab, 19'unda vedolizumab, 4'ünde ise golimumab kullanılmıştı (bazı hastalar birden çok ajan kullanılmıştır). Bizim çalışmamızda sadece infliksimab ve adalimumab alan hastalarda aktif TBC gelişti, sertolizumab, golimumab vedolizumab alanlarda aktif TBC izlenmedi. Ancak Infliksimab ve adalimumab dışı biyolojik ajan alanların hastaların ancak % 12.3 ünü oluşturduğu göz önüne alınmalıdır. TBC saptanan 6 hastadan 3'ü infliksimab, 2'si adalimumab, 1'i ise infliksimab ve adalimumab almıştı. Börekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBC gelişen 16 hastadan 9'u infliksimab, 3'ü adalimumab, Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 hastadan 9'u infliksimab, 1'i adalimumab, Byun ve arkadaşlarının çalışmasında 5 hastanın hepsi infliksimab alıyordu [24] [25]. Bizim çalışmamızda TBC gelişen ve gelişmeyen hastalar kullanılan TNF-alfa antagonisti açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Börekçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer sonuç alınmış ve TBC gelişmesi ile TNF-alfa antagonisti ajanı arasında ilişki saptanmamıştır [23]. İnfliksizimab ve adalimumabın etanercepte göre TBC riskini daha fazla artırdığı gösteren çalışmalar mevcuttur [32, 33]. Çalışmamızda infliksimab alanlarda TBC gelişme oranı %1,4 olup Börekçi ve arkadaşlarının çalışmasıyla (%1,31) benzer sonuçlanmıştır, adalimumab alanlarda ise TBC oranı %1,7 olup bu çalışmaya göre daha yüksek saptanmıştır [23]. Vedolizumab kullanan hastalar daha önce TNF-alfa antagonisti kullanmış olan hastalardır ,bu hasta grubunda TBC gelişmiş hasta mevcut değildir, vedolizumab ile TBC gelişimi riski konusunda medikal literatürde yeterli veri mevcut değildir [34].

Çalışmamızda aktif TBC saptanan hastalar tanı aldıklarında 6 hastadan 5'i (%83,3) eşzamanlı olarak azatiopurin, bunlardan 1'i de (%16.6) azatiopurin ve steroid alıyordu, 1 hasta ise hiçbirini almıyordu. TBC enfeksiyonu gelişene kadar geçen sürede

hastaların hepsi azatiopurin, 2'si kortikosteroid almıştı. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TBC geliştiğinde hastaların %87,5'i azatiopurin alıyordu ve sonuç çalışmamızla oldukça benzerdir [24]. Yapılan bir meta analiz çalışmasında TNF-alfa antagonisti ile beraber azatiopurin kullanımının TBC riskini belirgin artırdığı gösterilmiştir [35]. Bizim çalışmamızda ise TBC gelişen ve gelişmeyen hastalar azatiopurin ve steroid kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamıza alınan hastaların % 48,9'unda LTBE taraması pozitif saptandı (157 PPD sonucu > 5 mm olan ve 14 Quantiferon testi pozitif olan toplam 171 hasta). Bu hastaların %96,4'ü INH profilaksisi almıştı, profilaktik tedavi almayan sadece 6 hasta mevcuttu ve bu hastaların birinin geçirilmiş TBC öyküsü vardı ve anti TBC tedavi aldığı biliniyordu. Sonuç olarak INH tedavisi alma endikasyonu olduğu halde almayan hasta oranı % 2, 9 (5/171) olarak saptandı ve bu hastalardan hiçbirinde aktif TBC enfeksiyonu gelişmedi. INH profilaksisi alan toplamda 208 hastanın 158'inde LTBE pozitif saptanmıştı, diğer 50 hastanın LTBE tarama pozitifliğini gösteren herhangi bir sonuca ulaşamadı. Bu hastaların LTBE taramalarının tekrarında pozitiflik saptandığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda veri eksikliği nedeniyle, çalışmamızda saptanan latent tüberküloz enfeksiyonu oranının gerçekte olduğundan daha düşük çıktığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda LTBE oranının ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük saptanması (Çağatay ve arkadaşlarının çalışmasında LTBE oranı %70,9 [20], Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında %61,8 [21], bizim çalışmamızda ise %48,9) bu fikri desteklemektedir.

INH verilen hastaların %85,1'inde tedavi 9 aya tamamlanmıştır. Yan etki gelişen 10 hasta (INH verilen tüm hastaların %6,1'i ve bunların %4,3'ü karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik) mevcuttu, bu hastaların da %44,4'ünde tedavi 9 aya tamamlanmıştır, sonuçta çalışmamızda INH tedavisine bağlı yan etki oranının düşük olduğu ve hayatı tehdit eden yan etki gelişmediği görülmüştür.

Sichletdis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 613 TNF-alfa antagonisti alan hasta değerlendirilmiş ve aktif TBC gelişen 11 hastadan 7'si TBC profilaksisi almıştır [36]. Bizim çalışmamızda ise TBC gelişen 6 hastadan 2'si INH profilaksisi almıştı. Sonuç

olarak bu bulgular INH tedavisinin her zaman koruyucu olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur; çalışma yönteminin retrospektif olması veri eksikliklerine neden olmuştur, bazı hastaların PPD ve/veya Quantiferon sonuçlarına ulaşılması mümkün olmamıştır. LTBE tarama sonuçlarındaki veri eksikliği eksik taranan veya endikasyonu olduğu halde profilaksi almayan hastaların oranının belirlenmesinde güçlük oluşturdu. Diğer taraftan Quantiferon testi yapılmış hasta sayısı az olduğundan iki testin karşılaştırma sonuçları gerçeği yansıtmayabilir. Bazı hastalarda INH tedavi süresi, tedavi süresince gelişen yan etkiler, profilaksinin kesilme nedenleri ve hastaların tedaviye ne kadar uyum sağladıkları konusunda veri eksikliği olması profilaksinin etkinliğini yeterince değerlendirememesine neden oldu.



6. SONUÇ

1998-2018 yıllarında TNF-alfa antagonisti verilen 349 inflamatuvar bağırsak hastasında %1,7 oranında (n=6) aktif TBC enfeksiyonu saptandı. Ekstrapulmoner tutulum 6 hastanın 3'ünde tespit edildi. Cinsiyet, yaş, tanı tipi, kullanılan TNF-alfa antagonisti ajanı ve diğer immünsupresif tedaviler ile tüberküloz gelişmesi arasında ilişki saptanmadı. PPD ile yapılan taramanın Quantiferon testi ile yapılan taramaya göre daha fazla hastanın izoniazid profilaksisi almasına sebep olduğu gösterildi. Geçirilmiş TBC öyküsü olan ve tedavisi tamamlanmış hastalara TNF-alfa antagonisti başlandıktan sonra hiçbirinde tüberküloz enfeksiyonu gelişmemesi bu hastalarda tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra TNF-alfa antagonistlerinin güvenli biçimde kullanılabileceğini gösterdi.

7. KAYNAKLAR

1. Stidham, R., et al., Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. 2014. 39(7): p. 660-671.
2. Stidham, R., et al., Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. 2014. 39(12): p. 1349-1362.
3. Rothe, M., et al., A novel family of putative signal transducers associated with the cytoplasmic domain of the 75 kDa tumor necrosis factor receptor. 1994. 78(4): p. 681-692.
4. Carswell, E., et al., An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. 1975. 72(9): p. 3666-3670.
5. Bean, A.G., et al., Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. 1999. 162(6): p. 3504-3511.
6. Kindler, V., et al., The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. 1989. 56(5): p. 731-740.
7. Organization, W.H., Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi.
9. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2018.
10. Smith, I.J.C.m.r., Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. 2003. 16(3): p. 463-496.
11. 2011, T.C.S.B.T.T.v.T.R.
12. Jacobs, M., et al., Tumor necrosis factor receptor 2 plays a minor role for mycobacterial immunity. 2000. 68(2): p. 68-75.

13. Keane, J., et al., Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. 2001. 345(15): p. 1098-1104.
14. Wallis, R.S., et al., Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical Infectious Diseases*, 2004. 38(9): p. 1261-1265.
15. Ormerod, L., et al., BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. 2005. 60(10): p. 800-805.
16. Targan, S.R., et al., A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor α for Crohn's Disease. 1997. 337(15): p. 1029-1036.
17. Schreiber, S., et al., A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. 2005. 129(3): p. 807-818.
18. Hanauer, S.B., et al., Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. 2006. 130(2): p. 323-333.
19. Hanta, I., et al., The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. 2008. 27(9): p. 1083-1086.
20. Cagatay, T., et al., Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. 2010. 30(11): p. 1459-1463.
21. Doğan, C., et al., Anti TNF-Alfa Kullanan Hastalarda Tüberküloz Sıklığı. 2012. 13(3).
22. Çekiç, C., et al., Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. 2015. 28(2): p. 241.
23. Borekci, S., et al., Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. 2015. 90(3): p. 191-198.
24. Kim, E.S., et al., Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents. 2015. 21(11): p. 3308.
25. Byun, J.M., et al., The Risk of Tuberculosis in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Tumor Necrosis Factor- α Blockers. *J Korean Med Sci*, 2015. 30(2): p. 173-179.
26. Jauregui-Amezaga, A., et al., Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. 2013. 7(3): p. 208-212.

27. Ayşar Hadzaliç , G.H., Tnf-alfa antagonisti tedavisi öncesinde yapılan latent tüberküloz taramasını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. 2015.
28. Kim, E.Y., et al., Risk factors for false-negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in non-HIV-infected patients with culture-confirmed tuberculosis. 2011. 70(3): p. 324-329.
29. Lalvani, A. and K.A.J.A.r. Millington, Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. 2008. 8(2): p. 147-152.
30. T.C Sağlık bakanlığı Halk Sağlık Bakanlığı Genel Müdürlüğü Turkiyede Verem Savasi 2017 raporu.
31. Lee, J.W., et al., Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. 2016. 14(2): p. 146-151.
32. Dixon, W., et al., Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). 2010. 69(3): p. 522-528.
33. Tubach, F., et al., Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. 2009. 60(7): p. 1884-1894.
34. Colombel, J.-F., et al., The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. 2017. 66(5): p. 839-851.
35. Lorenzetti, R., et al., Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. 2014. 46(7): p. 547-554.
36. Sichletidis, L., et al., Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. 2006. 10(10): p. 1127-1132.