



doi • 10.5578/tt.8452

Tüberk Toraks 2014;62(4):286-290

Geliş Tarihi/Received: 17.04.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 27.10.2014

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde son 8 yılda (2006-2013) TNF-alfa blokeri kullanan hastalara verilen latent tüberküloz tedavisi sonuçları

Sema DEMİR¹
Filiz SADİ AYKAN¹
Derya ÖZTUNA²

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

¹ Clinic of Chest Diseases, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Department of Biostatistic, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

ÖZET

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde son 8 yılda (2006-2013) TNF-alfa blokeri kullanan hastalara verilen latent tüberküloz tedavisi sonuçları

Giriş: Bu çalışmada amacımız, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) bloker tedavisi almakta olan hastalarda tüberküloz kemoprofilaksisine rağmen tüberküloz gelişme sıklığını belirlemektir.

Materyal ve Metod: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniğine, 2006-2013 yılları arasında başvuran, TNF- α bloker tedavisi halen alan, tüberküloz kemoprofilaksisi almış hastalar, tüberküloz gelişme sıklığı açısından retrospektif olarak değerlendirildi. TNF- α bloker tedavi endikasyonu alan, romatolojik ve dermatolojik hastalık tanısı olan; 18-80 yaş aralığında, 134 hasta değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, BCG aşısı, akciğer grafisi, hastalık tanısı, ek hastalık varlığı, tüberküloz hikayesi, PPD değeri, kemoprofilaksi alma durumu, hangi antitüberküloz ajanı aldığı ve aldığı süre, TNF- α bloker tedavisi aldığı süre, başka immünsüpresif alımı olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Çoğu romatolojik hastalık tanısı olan ve anti-TNF tedavi alan hastalarda (n= 134), izoniyazid ile tüberküloz kemoprofilaksi uygulaması (profilaksi endikasyonu olan %73.9 hasta) sonrasında, pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz hastalığı gelişmemiştir.

Sonuç: Anti-TNF tedavi verilecek hastalarda, TCT veya QuantiFERON ile taramada latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı konulmuşsa, anti-TNF öncesi en az bir ay kemoprofilaksi almalı, 9 ay INH veya 4 ay RIF ile tüberküloz profilaksisi tamamlanmalıdır. Aylık serum karaciğer enzimleri, bilirubin ölçümleri; 3 ayda bir fizik muayene ve akciğer radyografisi takipleri yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Tümör nekroz faktörü-alfa blokeri; tüberküloz; profilaksi;

SUMMARY

Latent tuberculosis treatment results in patients that taken TNF-alpha blockers at Ankara Numune Training and Research Hospital Chest Diseases Clinic for last 8 years (2006-2013)

Introduction: Tuberculosis occurrence was evaluated in patients that applied tuberculosis chemoprophylaxis and currently receiving tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) blocker.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Sema DEMİR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA - TURKEY
e-mail: drsemad@yahoo.com

Materials and Methods: Incidence of tuberculosis were retrospectively evaluated in patients that currently receiving TNF- α -blocking therapy and received tuberculosis chemoprophylaxis at Ankara Numune Education and Research Hospital, Lung Disease Department, between 2006-2013 years. 134 patients that were diagnosed with rheumatologic and dermatologic diseases, were evaluated. Patients were in the age range 18-80 years. Age, gender, smoking status, BCG vaccination, chest radiography, diagnose of disease, presence of concomitant disease, tuberculosis story, PPD value, chemoprophylaxis acquisition, which anti-tuberculosis agents received, duration of chemoprophylaxis, duration of TNF- α blocker, other immunosuppressive using were measured.

Results: Rheumatologic diseases were often. Prophylaxis has given at 73.9% of patients. Patients with received anti-TNF- α therapy (n= 134) have not developed pulmonary or extra-pulmonary tuberculosis disease.

Conclusion: Patients with received anti-TNF- α therapy, are scanned with TST or QuantiFERON. If latent tuberculosis infection are diagnosed, tuberculosis prophylaxis should be started pre-anti-TNF- α therapy at least one month and INH chemoprophylaxis should be completed on 9 months or RIF should be completed on 4 months. Serum liver enzymes and bilirubin measurements monthly; follow-up physical examination and chest radiography should be performed for 3 months.

Key words: Tumor necrosis factor-alpha bloker; tuberculosis; prophylaxis;

GİRİŞ

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), polipeptid yapıda, otokrin ve parakrin özellikleri olan bir sitokindir. Başlıca monositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir (1). TNF- α salındığı makrofajları ve çevresindeki diğer immün sistem hücrelerini aktive etmekte, diğer sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8) ve granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) oluşumunu sağlamaktadır (2,3). TNF- α , makrofajlardaki nitrik oksit sentetazı aktive ederek, nitrik oksit yapımını uyarıp makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırmaktadır.

TNF- α , immatür dendritik hücreleri uyarıp, matür hale getirir. Bu yolla basillere ait epitoplara Th1 hücrelerine sunumlarına ve hücrel immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunurlar. Bu nedenle, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı oluşturulan hücrel immün yanıtta çok önemli rol oynamaktadır. TNF- α , makrofajların apoptozuna yol açarak tüberküloz basilinin ortama yayılmadan yok edilmesini sağlar. Ayrıca sitokin ve kemokinin salınımını artırarak, lenfosit proliferasyonu ve inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna neden olur. Bunun sonucu olarak, granülom oluşur, yok edilemeyen basiller bu yapı içinde hapsolarak çoğalmaları ve yayılmaları engellenir (4-6). Granülom içindeki aktive makrofajlar, TNF- α etkisi ile epiteloid hücrelere farklılaşır, epiteloid hücrelerin füzyon yaparak dev hücre oluşturmalarını sağlar. Granülomların devamlılığı da TNF- α 'ya bağlıdır. TNF- α , tüberküloz enfeksiyonunun kontrolü, granülom oluşumu ve devamının sağlanması için gereklidir. Öte yandan, TNF- α , yüksek konsantrasyonlarda eksprese edildiğinde, artmış mezenkimal hücre proliferasyonu ve doku matriks metalloproteinazların salıverilmesiyle sistemik inflamatuvar süreci tetikler (7). Kronik inflamatuvar yanıtın devam etmesi sonucunda; romatolojik hastalıklar başta

olmak üzere, otoimmün, sistemik inflamatuvar hastalıklar oluşur. Juvenil romatoid artrit, romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, psöriyazis, Crohn ve ülseratif kolit gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar gelişmektedir. Bu nedenle, bu hastalıkların tedavisinde, biyolojik ilaçların kullanımı yaygındır. Bunlar içinde, TNF- α inhibitörü ilaçlar da yaygın olarak kullanılmaktadır. Başlıca anti-TNF ilaçlar: Etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab'dır. Son 10 yılda TNF blokeri ilaç kullanımı artmıştır (8). TNF- α aktivitesinin engellenmesi, granülomatöz inflamasyonu baskılar (9). Bu durumda anti-TNF- α ilaçlar bu mekanizmayı bozarak tüberküloz başta olmak üzere, fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskini artırmaktadırlar (8,10).

Anti-TNF- α kullanan hastalarda tüberküloz gelişme sıklığı genel popülasyona göre artmıştır (11-14). Tüberküloz hastalığının önlenmesi kapsamında, anti-TNF- α tedavisi kullanılacak hastalarda, tedavi öncesinde latent tüberküloz enfeksiyonunun belirlenmesi ve kemoprofilaksi kararı açısından değerlendirilmelidir (8). Anti-TNF tedavi alan hastaların tüberküloz riski açısından dikkatli sorgulanması, tedavi öncesi tüberkülin cilt testlerinin veya QuantiFERON testlerinin yapılması, PPD $\geq$ 5 mm olan veya QuantiFERON pozitif hastalarda kemoprofilaksinin başlanması ve ardından bir ay sonra anti-TNF tedaviye başlanması önerilir. İzonyazidle 9 ay veya rifampisinle 4 ay süreyle profilaksi önerilir (10,15,16). Anti-TNF tedavi süresince kemoprofilaksi alan hastalara aylık kontrollerle yan etki sorgulanması, karaciğer enzimleri ile bilirubin değerleri ölçümleri ve muayeneleri önerilmektedir (15).

Bu çalışmanın amacı, anti-TNF verilen hastalarda tüberküloz kemoprofilaksi oranları ve kemoprofilaksisine rağmen pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz gelişme sıklığını araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Göğüs hastalıkları polikliniğine, Ocak 2006-Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran, halen anti-TNF alan ve antitüberküloz profilaksisi almış hastalar, tüberküloz gelişme sıklığı açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Anti-TNF tedavi endikasyonu alan, romatolojik ve dermatolojik hastalık tanısı olan; 18-80 yaş aralığında, 134 hasta çalışmaya alındı. Tüberküloz kemoprofilaksi endikasyonu konulanlardan, tedavisi tamamlananlar çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, BCG aşısı, akciğer grafisi, anti-TNF endikasyonu oluşturan hastalık tanısı, ek hastalık varlığı, geçirilmiş tüberküloz hastalığı, ailede tüberküloz hikayesi, PPD değeri, kemoprofilaksi alma durumu, kemoprofilaksi başlandığı tarih ve aldığı toplam süre, anti-TNF ajan başlandığı tarih, anti-TNF tedavi aldığı süre, başka immünsüpresif alımı olup olmadığına bakıldı. Üç ayda bir kontrol amaçlı çekilen akciğer grafileri değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında gerçekleştirilmiştir. Sayımla elde edilen değişkenlerde frekans (yüzde), ölçümle elde edilen değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma (SS) [ortanca (minimum-maksimum)] tanımlayıcı ölçü olarak verilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Anti-TNF ajan tedavisi alan 134 hastada yaş ortalaması 41.5 olup, erkek hasta sayısı belirgin olarak fazlaydı. Primer hastalık tanısında birinci sıklıkta %49.2 ile ankilozan spondilit (AS), ikinci sıklıkta ise %25.3 ile romatoid artrit (RA) görülmekteydi. Psöriyatik artrit (PSA), juvenil RA (JRA), psöriyazis, hidradenitis suppurativa (HSP), FMF ve Behçet hastalığı görülen diğer hastalıklardı. Tüm hastalara çocuklukta BCG aşıları yapılmıştı. Tüberküloz hikayesi bir kişide vardı, daha önceden yeterli süre tedavi almıştı. TCT, 99 (%73.9) hastada ≥ 5 mm olarak saptandı. Tüberküloz profilaksisinde sadece izoniyazid (INH) kullanılmıştı. 105 (%78.4) hasta INH almıştı. Altı hasta endikasyon dışında profilaksi almıştı. Ancak kemoprofilaksi alma nedenleri hakkında bilgiye ulaşamadı. INH süresi ortalama 8.9 aydı. INH başlangıcından 1.0 ± 0.8 ay sonra anti-TNF ajan başlanmıştı. Bir hastada ise anti-TNF başlandıktan dört ay sonra INH başlanmıştı. En sık kullanılan anti-TNF etanerseptti. Ortalama anti-TNF süresi 36 aydı. Hastaların %24.6'sında ek immünsüpresif ilaç kullanımı mevcuttu. Bu hastalar ek tedavi olarak metotreksat, < 10

mg prednol, bazılarında ise ikisi de kullanılıyordu. Bir hasta ilaç reaksiyonuna bağlı olarak, bir hastada ise fayda görmediği için ilaç değişikliği yapılmıştı. Tüm hastalara, üç aylık kontrollerinde tüberküloz semptomları açısından sorgulama, fizik muayene yapılmış, akciğer grafilerine bakılmıştı.

Anti-TNF ajan alan ve TCT pozitif saptanan hastalarda tüberküloz kemoprofilaksisi verilmiş, anti-TNF aldığı sürece pulmoner ya da ekstrapulmoner tüberküloz hastalığına rastlanmamıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Anti-TNF ajan tedavisi alan hastalarda demografik ve klinik özellikler

Demografik özellikler (n= 134)	Tanımlayıcı istatistik
Yaş ^a	41.5 $\pm$ 11.5 [40.0 (20-76)]
Cinsiyet K/E ^b	50/84 (37.3/62.7)
Sigara içimi ^b	55 (41.0)
Primer hastalık ^b	
RA	36 (25.3)
AS	66 (49.2)
PSA	10 (7.4)
JRA	2 (1.5)
PSÖ	19 (14.2)
HSP	1 (0.7)
FMF	10 (7.4)
Behçet	1 (0.7)
Tüberküloz hikayesi ^b	1 (0.7)
TCT ^b < 5 mm	29 (21.6)
≥ 5 mm	99 (73.9)
Anerjik	1 (0.7)
Yapılmamış ^c	5 (3.7)
QuantiFERON testi ^b	5 (3.7)
Pozitif yanıt	1 (0.7)
INH kullanımı varlığı ^b	105 (78.4)
INH süresi (ay) ^a	8.99 $\pm$ 0.76 [9.0 (5-13)]
INH ve anti-TNF aralığı (ay) ^a	1.0 $\pm$ 0.82 [0.71 (0-6)]
Anti-TNF adı ^{b,d}	
İnflisimab	33 (21.7)
Adalimumab	38 (25)
Etanersept	68 (44.7)
Golimumab	3 (1.9)
Abatacept	8 (5.2)
Tosilizumab	2 (1.3)
Anti-TNF süresi (ay) ^a	36.01 $\pm$ 25.7 [32 (1-144)]
Ek immünsüpresif varlığı ^b	
< 10 mg prednol	21 (15.6)
10-20 mg prednol	3 (2.2)
Metotreksat	22 (16.4)
İlaç kesilmesi varlığı ^b	
Rxn varlığı	1 (0.7)
İlaç değişikliği nedeniyle	1 (0.7)

a: Ortalama $\pm$ standart sapma (SS) [ortanca (minimum-maksimum)]

b: Frekans (yüzde),

c: TCT yapılmayan 5 hastada QuantiFERON testi yapılmıştı.

d: Bazı hastalar daha önce farklı ajanları kullanmıştı.

RA: Romatoid artrit, AS: Ankilozan spondilit, PSA: Psöriyatik artrit, JRA: Juvenil romatid artrit, PSÖ: Psöriyazis, HSP: Hidradenitis suppurativa, FMF: Familial mediterian fever, INH: Izoniyazid.

TARTIŞMA

TNF- α , T hücreleri ve makrofajlardan salınan, tüberküloz enfeksiyonunun kontrolü, granülom oluşumu ve devamının sağlanması için gerekli olan bir sitokindir (7). Son 10 yıldır, romatolojik hastalıklar başta olmak üzere yaygın olarak kullanılan anti-TNF ilaçlar, TNF- α aktivitesini engellemesi sonucunda, granümatöz inflamasyon baskılanır (9). Bu durumda tüberküloz başta olmak üzere, fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskini artırmaktadırlar (10).

Anti-TNF ajan kullanan hastalarda pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz gelişme sıklığı genel popülasyona göre artmıştır (11-14). Tüberküloz hastalığı, yaygınlığındaki artış nedeniyle son 20 yıldır tekrar gündeme gelmiştir. Günümüzde dünya üzerinde 2 milyardan fazla birey *M. tuberculosis* basili ile enfekte. İnfekte olan bireylerin %10'unda aktif tüberküloz ortaya çıkmaktadır (15). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 raporuna göre, 2011 yılında 8.7 milyon (%13'ü HIV ile birlikte) yeni tüberküloz hastası ortaya çıkmış ve buna bağlı 1.4 milyon hasta ölmüştür.

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, anti-TNF- α tedavisi kullanan hastalarda tüberküloz hastalık sıklığı %1.1 bulunmuştur ve genel popülasyonla kıyaslandığında yaklaşık 23 kat daha yüksektir (17). Hanta ve arkadaşlarının 192 hasta ile yaptığı bir çalışmada, %67'si kemoprofilaksi almış, profilaksi almayan 3 kişi (PPD: 0,14,0 mm) aktif tüberküloz hastalığına yakalanmıştır (18). Önceki çalışmalarda; LTBI taraması için yapılan, QuantiFERON ve TCT testi sonuçlarındaki uyum ve farklılıklar, kemoprofilaksi endikasyon parametrelerindeki farklılıklar ve kemoprofilaksi sürelerinin farklı olmasına bağlı olarak, anti-TNF alan hastalarda tüberküloz hastalık sıklığı artmış olabilmektedir.

Çağatay ve arkadaşlarının 702 hasta ile yaptığı bir çalışmada, LTBI taraması TCT ile pozitif olan 583 olguya 9 aylık izoniyazid kemoprofilaksisi verilmiş, 6 kişide (4 pulmoner, 2 ekstrapulmoner olmak üzere) tüberküloz hastalığı gelişmiştir. Ancak tüberküloz gelişen tüm hastalarda önceden diğer immünsüpresif tedavi uygulaması vardır. Bir hasta kemoprofilaksi almamış, bir diğerinin de geçmişte tüberküloz hikayesi olup, 6 ay INH kemoprofilaksisi almıştır (19). Sichletidis ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışma da, 6 ay izoniyazid (INH) veya 3 ay INH + Rifampisin (RIF) kemoprofilaksisi alan, anti-TNF tedavi verilen 36 hastanın 7'sinde tüberküloz hastalığı geliştiği saptanmıştır. Üç hastada RA, 2 hastada AS, 1 hastada Behçet ve 1 hastada psöriyatik artritis vardır. Beş hastaya infliksimab, 2 hastaya adalimumab tedavisi verilmiştir (20). Jauregui-Amezaga ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve anti-TNF alan 423 hastadan 30'una 6 ay INH (11 hasta) veya 3-4 ay INH + RIF (19 hasta) olarak LTBI profilaksisi verilmiştir. Profilaksi verilen hastalardan birinde anti-TNF tedavinin 4. ayında ekstrapulmoner tüberküloz, 6 hastada ise LTBI taramasında (TCT ve QuantiFERON testleri) negatif olmasına rağmen, anti-TNF alırken tüberküloz gelişmiştir (21). Hastaların mevcut hastalık tanısı, hangi anti-TNF ajan ile tedavi verildiği ve berabereindeki diğer immünsüpresif tedavilerin varlığı, kemoprofilaksiye rağmen tüberküloz gelişimini etkilemiş olabilir. Ancak Türkiye'den Kurt ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışma da, kemoprofilaksi alanlarda tüberküloz gelişimi izlenmemiştir. Çalışmada, romatolojik hastalığı olan 86 hastadan %60.3'ü AS, %24.7'si RA, %9.6'sı J. RA, %4.1'i PSA idi. 3-36 yıldır hastalık süreleri vardı. %41 hasta (n=86) ek immünsüpresif tedavi almaktaydı. İnfliksimab ve adalimumab %39.7, etanersept %30.1 hastada kullanılmıştı. LTBI tanımlanan (TCT $\geq$ 5 mm) 58 hastaya, tüberküloz kemoprofilaksisi (INH 56 ve RIF 2 hastaya) 9 ay boyunca verilmişti. İki aylık takipler yapılmış, sonuçta hiçbir hastada tüberküloz hastalığı gelişmemiştir (22).

Yaptığımız çalışmada ise anti-TNF ajan alan ve TCT pozitif saptanan hastalarda tüberküloz kemoprofilaksisi verilmişti, anti-TNF aldığı sürece, yapılmış diğer birçok çalışmanın aksine, pulmoner ya da ekstrapulmoner tüberküloz hastalığına rastlanmamıştır. Çalışmamızda hastaların %24.6'sında ek immünsüpresif ilaç kullanımı mevcuttu. Tüm hastalara çocuklukta BCG aşıları yapılmıştı. Tüberküloz profilaksisinde sadece izoniyazid (INH) kullanılmıştı. INH süresi ortalama 8.9 aydı. INH başlangıcından 1.0 ± 0.8 ay sonra anti-TNF ajan başlanmıştı. En sık kullanılan anti-TNF etanerseptti. Tüberküloz profilaksi süresinin önerilen süreye tamamlanması, TNF-alfa blokleri tedavisinden bir ay öncesinde profilaksiye başlanması, ek immünsüpresif tedavi kullanımı sıklığının az olması, en sık etanersept kullanılmış olması, diğer çalışmalarda elde edilen sonuçların aksine tüberküloz hastalığı gelişme sıklığını önemli ölçüde azaltmış, ortadan kaldırmış olabilir. Hastaların anti-TNF tedavi öncesi değerlendirilmeleri ve sonraki takiplerinin ilgili bölüm ve göğüs hastalıkları birimleri ile beraber, düzenli yapılması, rol alabilir.

Bu alanda daha fazla prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Belki gelecekte, şu anda faz çalışmaları devam eden tüberkülozdan koruyucu aşılarla, LTBI açısından da korunma sağlanabilir. DSÖ 2020 yılında en az bir yeni aşı için çalışmaların tamamlanıp, lisans alınabileceğini öngörmektedir (23).

Sonuç olarak, anti-TNF tedavi verilecek hastalarda, quantiferon veya TCT ile taramada latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı konulmuşsa, anti-TNF öncesi en az bir ay kemoprofilaksi alması, dokuz ay INH veya 4 ay RIF ile tüberküloz profilaksisinin tamamlanması, aylık karaciğer enzim ve bilirubin kontrolleri ve üç ayda bir fizik muayene, akciğer radyografisi takipleri yapılmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor- α . *Eur J Biochem* 1991;202:3-14.
2. Haworth C, Berennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- α . *Eur J Immunol* 1991;21:2575-9.
3. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti-TNF-antibody with interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw* 1995;6:225-30.
4. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3(3):148-55.
5. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.
6. Stenger S, Modlin RL. Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2002;14:452-7.
7. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993;94:145-9.
8. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Danish Society for Gastroenterology. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J* 2012;59(7):C4480.
9. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. Immunology. 7. Baskı. Çeviri: Turgut İmir, Ankara: Palme Yayıncılık, 2008:129-130,485-7.
10. John H, Buckley C, Koh L, Obrenovic K, Erb N, Rowe IF. West Midlands Rheumatology Service and Training Committee. Regional survey of tuberculosis risk assessment in rheumatology outpatients commencing anti-TNF-alpha treatment in relation to British Thoracic Society guidelines. *Clin Med* 2009;9(3):225-30.
11. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):717-22.
12. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al.; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group.
13. Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, Pilão A, Rodrigues-Pinto E, Bernardes J, et al. Tuberculosis in anti-TNF- α treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: Analysis of 25 patients matched with a control population. *J Crohns Colitis* 2013;7(10).
14. Hazlewood GS, Naimark D, Gardam M, Bykerk V, Bombardier C. Prophylaxis for latent tuberculosis infection prior to anti-TNF therapy in low-risk elderly patients with rheumatoid arthritis: A decision analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013.
15. Özkara Ş, Bilgiç H, Karadağ M. Tüberkülozda koruyucu tedavi. *Tüberküloz Kitabı*. 2010:592-3.
16. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. 2003
17. Doğan C, Kırıl N, Şener Cömert S, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi B. Tuberculosis frequency in patients taking TNF-alpha blockers. 2012;13(3):93-8.
18. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1083-6.
19. Cagatay T, Aydın M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010;30(11):1459-63.
20. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(10):1127-32.
21. Jauregui-Amezaga A, Turon F, Ordás I, Gallego M, Feu F, Ricart E, et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohns Colitis* 2013;7(3):208-12.
22. Kurt OK, Kurt B, Talay F, Tug T, Soy M, Bes C, et al. Intermediate to long-term follow-up results of INH chemoprophylaxis prior to anti-TNF-alpha therapy in a high-risk area for tuberculosis. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(19-20):616-20.
23. Global Tuberculosis Report: Tuberculosis-Epidemiology. WHO report 2012.