



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI**

**ANTI TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA TEDAVİSİNDE
İZONİAZİD KEMOPROFİLAKSİSİNİN ETKİNLİĞİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. FATİH ALAŞAN**

**DÜZCE
2015**



T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

**ANTİ TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA TEDAVİSİNDE
İZONİAZİD KEMOPROFİLAKSİSİNİN ETKİNLİĞİ**

DR. FATİH ALAŞAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. EGE GÜLEÇ BALBAY

DÜZCE
2015

TEŞEKKÜR

Tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da yardımlarını esirgemeyen meslek aşıkları ve alçakgönüllülükleri ile hayatım boyunca örnek alacağım değerli hocalarım Doç. Dr. Ege Güleç Balbay ve Prof. Dr. Öner Abidin Balbay'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, sabır, hoşgörü, bilgilerini ve ilgilerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Nihat Annakkaya, Prof. Dr. Peri Arbak ve Doç. Dr. Leyla Aydın Yılmaz'a;

Çalışma hayatıma ve gelişimime sağladıkları olumlu katkılarından dolayı birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı personeline, rotasyonlarımda birlikte çalıştığım hocalarıma ve sevgili doktor arkadaşlarıma;

İstatistik ve tez yazım aşamasında emeklerini esirgemeyen ve değerli vakitlerini harcayan; Yrd. Doç. Dr. Şengül Cangür ve Dr. Yunus Cem Sarıgözel'e;

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onların emeği olduğuna inandığım sevgili aileme ve hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Selda Alaşan ve canım kızım Nil Alaşan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih Alaşan

DÜZCE-2015

ÖZET

Giriş ve amaç: Günümüzde immünsüpresif tedavi kullanım sıklığı arttıkça bulaşıcı hastalıklar giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmada tümör nekrozis faktör-alfa antagonisti (anti-TNF- α) kullanan hastalarda tüberküloz sıklığını ve izoniazid (INH) profilaksisinin bu sürece etkili olup olmadığını araştırmak hedeflenmiştir.

Gereç ve yöntem: Şubat 2008-Ocak 2015 tarihleri arasında romatolojik ve dermatolojik hastalıklara bağlı anti-TNF- α kullanan 23 ile 77 yaş aralığındaki 110 olgu retroprospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'nin anti-TNF kullanım klavuzuna göre olgulara 9 ay süreyle günlük 300 mg INH proflaksisi başlandı. Tüm hastalarda 6 ayda bir kez fizik muayene yapıp ardından akciğer grafisi çekildi ve yılda bir kez tüberkülin deri testi (TDT) yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 110 hastanın yaş ortalaması 45,1 \pm 12,1 olup %52,7'si (n=58) erkekti. En sık tanı romatoid artrit (%42,7) ve ankilozan spondilit (%38,2) idi ve en sık İnfliksimab %37,3 ve Etanercept %30,9 tedavisi verilmişti. Hastaların %1,8'inde tüberküloz temas öyküsü vardı. Yıllık TDT takiplerinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı artış gözlemlendi (p<0.001). TDT de 5mm sınır değer olarak kabul edildi. TDT pozitifliği erkeklerde anlamlı olarak daha yüksekti (% 74,1 ye % 48,1). TDT negatif hastalarda anti TNF- α öncesi immünsüpresif tedavi suresi daha yüksekti (p=0.033). TDT negatif grubun %42,9'una (n=18) INH proflaksisi verildi. TDT pozitif olan grubun %4,4'ü (n=3) INH proflaksisi almadı. İki hastada günlük 300 mg INH profilaksisini 9 ay süreyle almasına rağmen aktif tüberküloz geliştiği görüldü. Bir olguda INH ve streptomisin direnci saptanır iken hastalardan sadece birisinde INH profilaksisine bağlı karaciğer fonksiyon testi yüksekliği izlendi.

Sonuç: Ülkemizdeki INH direnci göz önüne alındığında, sekel lezyonu ve temas öyküsü olanlar başta olmak üzere tüm hastalar, INH profilaksisi almış olsalar dahi anti TNF- α tedavisi süresince yakın takip edilmelidir. Immünsüpresif hastalarda BCG ve TDT güvenilirliği dikkate alındığında, anti-TNF α tedavisi öncesi rutin INH proflaksisi verilmesinin tartışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

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

ABSTRACT

Introduction And Aim: The incidence of tuberculosis and isoniazid (INH) prophylaxis was intended to investigate whether effective in this process of the patients who are using Tumor necrosis factor-alpha antagonist (anti- TNF- α)

Materials And Methods: Between February 2008 and January 2015, 110 cases in the age range of 23 to 77 who are using anti-TNF- α depending on the disease of rheumatologic and dermatologic were included in the study retro-prospectively. According to the College of Rheumatology Research and Education Society of anti-TNF guide, INH prophylaxis daily 300 mg was started to the patients. In all patients, physical examination done semi-annually, then chest X-ray was taken and tuberculin skin test (TST) was performed once a year.

Results: In 110 patients enrolled in the study, the mean age of 45.1 ± 12.1 and 52.7% of them (n = 58) were male. The most common diagnosis was rheumatoid arthritis (42.7%) and ankylosing spondylitis (38.2%); Infliximab 37.3% and etanercept 30.9% treatment was given most frequently. 1.8% of the patients had a history of contact with tuberculosis. Annual TST follow up from baseline was observed a statistically significant increase (p <0.001). TST was also accepted as 5 mm limit. Between the TST positive (≥ 5 mm) and negative groups, there was no significant difference in mean age (p = 0.480). TST positivity was significantly higher in males (74.1% had 48.1%). In TST negative patients, before anti-TNF, the duration of immunosuppressive therapy was higher (p=0.033). INH prophylaxis was given 42.9% of the TST-negative group. 4.4% of those with a positive TST did not take INH prophylaxis. Although INH prophylaxis in two patients developed active tuberculosis. INH and streptomycin resistance was determined in one patient. Only in the one case, LFT elevation was detected depending on the INH.

Conclusion: Considering the INH resistance in our country, all patients especially the ones with residual lesion and history of previous exposure, should be followed up closely during the anti-TNF- α treatment. In our opinion, in immunosuppressive patients, taking account of the BCG and TST reliability, routine administration of INH prophylaxis should be discussed before the treatment with anti-TNF α .

Key Words: Anti-tumor necrosis factor alpha, tuberculosis, prophylaxis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tüberkülozun Tarihçesi.....	3
2.2 Bakteriyoloji	3
2.2.1 Tüberküloz basiline genel özellikleri	3
2.2.2 Tüberkülozun bulaşma yolları	6
2.2.3 Tüberkülozda immünopatogenez	9
2.3. Tüberkülin Deri Testi	16
2.3.1. Tüberkülin cilt testi uygulaması.....	17
2.3.2. Tüberkülin cilt testinde reaksiyonun değerlendirilmesi	19
2.4 Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF-α) Ve Tüberküloz İlişkisi	21
2.4.1.Tanım	21
2.4.2.Patofizyoloji.....	21
2.4.3.TNF- α tüberküloz ilişkisi	22

2.5. Anti TNF- α İlaçlar.....	22
2.6. Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği (RAED) Kılavuzu.....	24
3-GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
3.1 Çalışma Tasarımı.....	27
3.2 Olguların değerlendirilmesi	27
3.3 İstatiksel Analiz.....	27
4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	42
2. KAYNAKLAR	43

SİMGE VE KISALTMALAR

Anti-TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa antagonisti
ARB	: Aside rezistan basil
AS	: Ankilozan spondilit
BCG	: Bacille Calmette Guerin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EZN	: Ehrlich- Ziehl- Neelsen
HEPA	: High Efficiency Particulate Air
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IFN- γ	: İnterferon Gama
Ig	: İmmunoglobülin
IL	: Interlökin
INH	: İzoniazid
KCFT	:Karaciğer fonksiyon testi
LT	:Lenfotoksin
LTBE	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
MHC	: Major Histocompatibilite Kompleks
M.Ö.	: Milattan Önce
Mtb	: Mycobacterium tuberculosis
NK	: Natural Killer
NTM	: Non Tüberküloz Mikobakteriler
PA	: Posteroanterior
PEG	: Polietilenglikol
PPD	:Purified Protein Derivate
PSA	:Psöriatik artrit
PS	:Psöriazis
RA	: Romatoid artrit
RAED	: Romatoloji Eğitim ve Araştırma Derneği
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
tm	:Transmembran
tmTNF	:Transmembran tümör nekrozis faktör

TNF α : Tumor Nekroz Faktör alfa
TNFR : Tumor Nekroz Faktör alfa reseptörü
TB : Tüberküloz
TDT : Tüberkülin deri testi

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler

Tablo 2. Tüberküloz immunopatogeneğinde rol alan başlıca hücre tipleri

Tablo 3. Ülkemiz için TDT reaksiyonunu değerlendirme ölçütleri

Tablo 4. Tüberküline yanıtı azaltan faktörler

Tablo 5. TDT’inde yanlış pozitif reaksiyon nedenleri

Tablo 6. Anti TNF- α İlaçlar ve Özellikleri

Tablo 7. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) tarafından önerilen takip şeması

Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların demografik bulguları

Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların radyolojik bulguları ve takipleri

Tablo 10: Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Tablo 11: Gruplar arası karşılaştırılma ve takip süreleri

Tablo 12: TDT takip ve karşılaştırma sonuçları

Tablo 13: Gruplar arasında ilaç kullanım oranları

Tablo 14: Tüberküloz tanısı alan hastaların bulguları

Şekil 1. Mikobakteriler için taksonomik ağaç

Şekil 2. Tüberküloz patogeneğinde alveoler makrofaj ve lenfosit fonksiyonları.

M. tuberculosis konakçıda spontan iyileşme, akut hastalık veya latent enfeksiyon gelişimine neden olabilir

Şekil 3. Tüberkülin cilt testi uygulaması.

Şekil 4. Tüberkülin cilt testinde endürasyonun ölçülmesi.

Şekil 5: Kullanılan anti TNF- α ilaç oranları

Şekil 6: Grupların INH profilaksisi alma oranları

Şekil 7: TDT ortanca değer takipleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonunun yaygınlaşması ve immünsüpresyon yapıcı ilaçların daha sıklıkla kullanılması nedeniyle bulaşıcı hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle tüberküloz hastalığı tedavi edilebilir bir hastalık olmakla birlikte tanı konulması geciktiğinde artmış mortalite ve morbiditeyi de beraberinde getirmektedir. Günümüzde dünya nüfusunun 1/3'ünün Mycobacterium tuberculosis (Mtb) ile enfekte olduğu kabul edilmektedir. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde bu insanların %10'unun, yaşamlarının bir döneminde vereme yakalanacakları düşünülmektedir. Tüberküloz erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir ve çoğunlukla ekonomik olarak üretken yaş grubundaki (15-49) erişkinleri tutmaktadır. "Dünya Sağlık Örgütü Küresel Tüberküloz Kontrolü 2014 Raporu" verilerine göre 2013 yılında dünyada yaklaşık 9 milyon kişide tüberküloz (TB) gelişmiş ve 1,5 milyonu bu hastalık nedeniyle ölmüştür (360.000 HIV pozitifliği nedeniyle olan ölümleri de kapsamaktadır) (1).

Ülkemizde ise 2013 yılında 7.881'i erkek, 5.528'i kadın olmak üzere 13.409 TB hastası bildirim olmuştur. Bu hastalardan 8.042'si akciğer, 4.754'ü akciğer dışı, 613'ü ise akciğer+akciğer dışı TB tanısı almıştır (2).

Mtb ile enfekte olan bireylerin yaklaşık %30'unda latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) gelişmektedir. Enfeksiyon gelişen bu olguların %5'inde bir-iki yıl içinde primer TB hastalığı ortaya çıkmaktadır. Geriye kalan %95'lik olgu grubunun %5'inde yaşamın herhangi bir döneminde reaktivasyon tüberkülozu gelişirken, %90'ı ise ömür boyu TB basiline taşımaya devam etmektedir. TB hastalığının kontrolünde hem aktif hastalığa hem de LTBE'ye sahip olguların tanılarının konulup tedavilerinin yapılması önem taşımaktadır. Latent TB enfeksiyonu, TB basiline maruz kalmış, tüberkülin deri testi (TDT) pozitif olan, klinik ve radyolojik olarak bulgusu olmayan olgu olarak tanımlanmaktadır (3).

Kişinin bağışıklık sistemi, çeşitli hastalıklar (diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, romatizmal hastalıklar, vb), ilaçlar (TNF- α antagonistleri, immün baskılayıcılar, vb) veya tedaviler (hemodiyaliz) ile zayıfladığında, "latent enfeksiyon" halinde akciğerde bekleyen tüberküloz basili çoğalıp, "aktif enfeksiyon" yani "TB hastalığı"na neden olmaktadır (3).

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), Mtb'e karşı bağışıklık sisteminin tepkisinde önemli rol oynayan temel bir sitokindir ve anti TNF- α ilaçlar ile tedavinin başlarında aktif tüberkülozun ortaya çıktığı bir çok yayında rapor edilmiştir (4,5).

Romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriasis (PS), Psoriatik artrit (PSA) vb. inflamatuvar hastalıklarda kullanılan anti-TNF α ilaçların yan etkileri arasında ilk sırada enfeksiyonlar gelmektedir. Anti-TNF α ilaç tedavisi alan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir. Demiyelizan hastalık, lupus benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği ve özellikle lenfoma olmak üzere maligniteler ise diğer yan etkileri oluşturmaktadır (6,7).

Günümüzde klinik kullanımda olan beş tane anti-TNF- α ilacı bulunmaktadır: infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol. Latent TB reaktivasyon riski nedeniyle tüm hastalar, Anti TNF- α tedavisi başlanmadan önce Romatoloji Eğitim ve Araştırma Derneği (RAED) kıluzuna göre taramaktadır. Tarama sırasında hastalar medikal öyküleri, fizik muayene bulguları, TDT ve akciğer grafileri ile değerlendirilmektedir ve gerekli görülen hastalara Isoniazid (INH) profilaksisi başlanmaktadır (8).

Bu çalışmanın amacı, anti-TNF- α kullanan hastalarda TB sıklığını, kullanma süresinin bu sürece etkili olup olmadığını, bu ilaçların kendi arasındaki TB sıklığı farkını ve INH profilaksisinin TB için her zaman koruyucu olup olmadığını göstermek. Ayrıca anti-TNF α alan hastaların 6 ayda bir rutin kontrol edilmesini sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tüberkülozun Tarihçesi

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan TB ya da verem hakkında ilk bilgiler milattan üç bin yıl önce Nil nehri kenarındaki Dra Abu-El Naga isimli kasabada yaşamış olan ve kanlı balgam çıkararak ölen genç bir kızıdan öğrenilmiştir. Milattan bin yıl önce yaşamış olan rahip Nesperehan'nın mumyasında Pot apsisi denilen vertebra tüberkülozu görüldüğü, ortaya çıkarılmıştır. Günümüzden 2500 yıl önce Bodrum'un karşısındaki Kos adasında yaşamış olan Hippocrates'in kitabında veremin daha çok 18-35 yaşlarındaki kişilerde görüldüğü yazılıdır (9).

Hastalığın belirtileri ilk defa M.Ö. 460 yılında Hipokrat tarafından tanımlanmış, fakat 19. yüzyıla kadar tüberküloz hakkında çok önemli gelişmeler kaydedilememiştir (10).

Robert Koch'un, 1882'de tüberküloz basilini balgamda göstermesi, bu hastalığın tanı ve tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Roentgen'in X ışınlarını 1895'te keşfiyle ve 1898'te Bouchard ve Beclere'nin bunu akciğer radyodiagnostiğine uygulamasıyla yine önemli bir adım atılmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarında verem ilaçları ve Bacille Calmette Guerin (BCG) aşısı bulunarak bu amansız hastalığa dur denilmiştir (11).

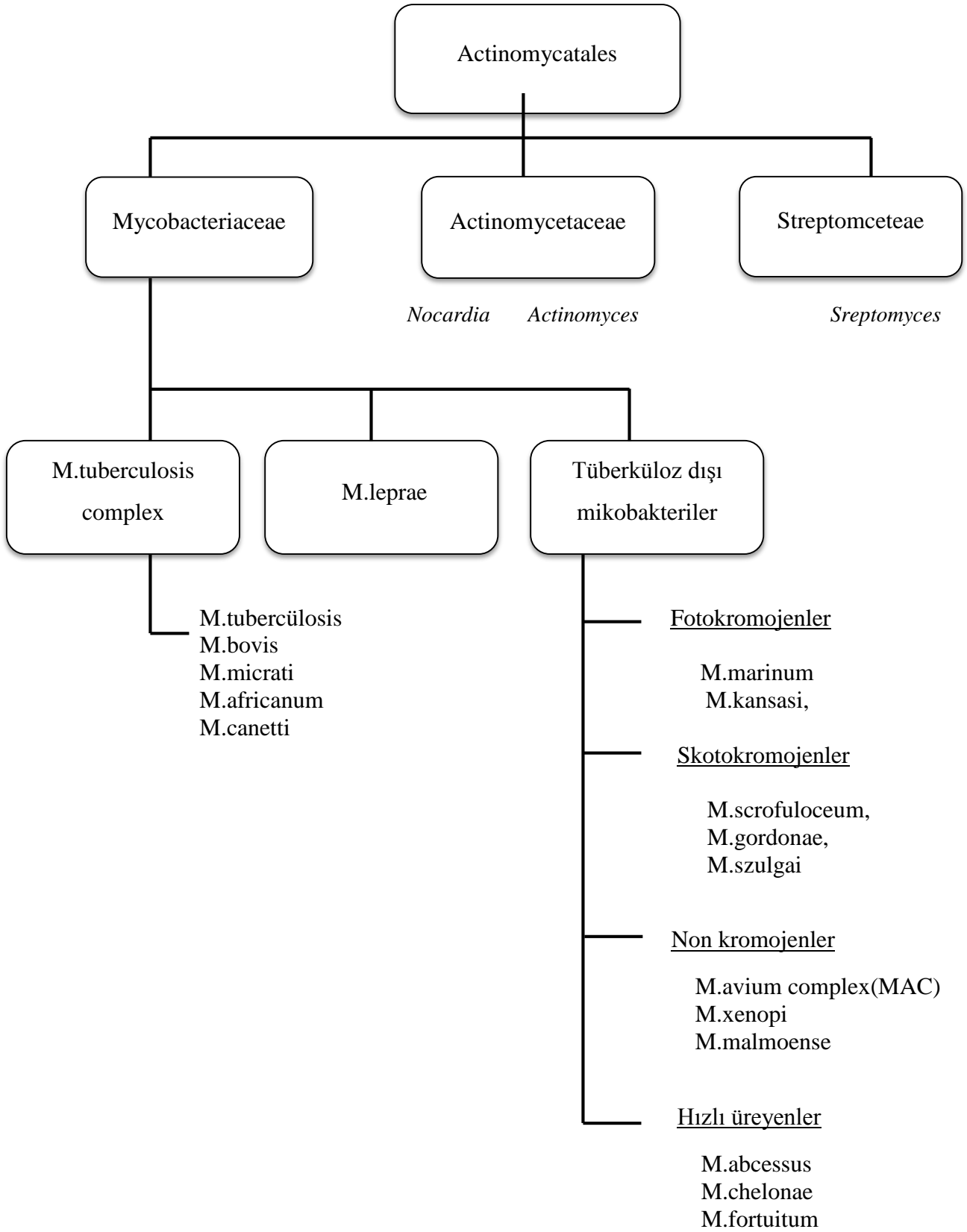
2.2 Bakteriyoloji

2.2.1 Tüberküloz basilinin genel özellikleri

TB basili 1882 yılında Robert Koch tarafından bulundu. Bundan dolayı Koch basili de denmiştir. Mycobacterium Yunanca fungus (myces) ve bakterion (küçük bakteri) kelimelerinden türemiştir. İsmi mantar bileşeni mikroorganizmaların sıvı besiyerlerinin yüzeyinde küf benzeri bir şekilde yaygın olarak çoğalmalarından gelir (12).

TB'ye neden olan mikroorganizma Actinomycetales takımı içinde yer alan Mycobacteriaceae ailesinden Mycobacterium'dur. Genellikle hücre içi yerleşim gösterip, hücrel immün cevap ve geç tipte hipersensitivite reaksiyonu sonucu granümatöz tipte infeksiyonlara neden olurlar. Benzer biyokimyasal, serolojik, patojenik karakteri olan bakteriler aynı grupta toplanarak kompleks olarak isimlendirilmiştir. M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum ve M. microti "M. tuberculosis kompleksi" olarak isimlendirilmektedir. İnsanlarda hastalık oluşturan

esas mikobakteri *M. tuberculosis*'tir. Bunların dışında kalan bakterilere atipik mikobakteriler, TB dışı mikobakteriler (NTM) gibi isimler verilmiştir. Atipik mikobakteriler çevrede saprofit olarak bulunurlar.



Şekil 1.Mikobakteriler için taksonomik ağaç (12,13).

M. tuberculosis aerop, hareketsiz, spor oluşturmeyan 1-4 µm uzunluğunda ve 0.3- 0.6 µm çapında bir bakteridir. İnkubasyon süresi 15-24 saattir, kültür ortamında üreme süresi ortalama 4-6 haftadır. Gram ve diğer birçok laboratuvar boyası ile boyanmaz. Çünkü mikobakterilerin duvar yapısı diğer bakterilerden farklıdır. Hücre duvarının ana iskeleti peptidoglikan ve arabinogalaktan moleküllerinin fosfodiester bağları ile bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca lipoarabinomannan ve fenolik glikolipidler duvar yapısının önemli bir bölümünü oluşturur. Arabinogalaktan ve glikolipid molekülleri arasında mikolik asitler yer alır. Total lipid miktarının %11'i mikolik asit olup hücre duvar kalınlığı ve asit rezistansından sorumludur. Bu özellik aside dirençli basil (ARB) tanımlamasını ortaya çıkarmıştır. Fakat bu özellik sadece mikobakterilere özgü değildir. *Nocardia* ve bazı *Corynebacterium* türleri de aside dirençli boyanma özelliği göstermektedir (14).

2.2.2 Tüberkülozun bulaşma yolları

TB'da en önemli bulaş yolu inhalasyondur. TB enfeksiyonu canlı TB basili içeren ve havada asılı durabilen 1-10 µm boyutunda partiküllerin solunum yolu ile alınması ve alveollere yerleşmesi ile gerçekleşir. Çapları 1-3 µm olan partiküller alveollere daha yüksek oranda ulaşır. Yaklaşık 1 mikron çaplı partiküller havada birkaç saat asılı kalabilmektedir. En bulaştırıcı olan hastalar balgam mikroskopisinde ARB pozitif olan akciğer ve larinks TB'li hastalardır. Yayma negatif TB'li hastaların bulaştırıcılığı çok daha azdır. Yayma pozitif olgu temashılarında ilk 5 yıldaki hastalık olasılığı %5.9-8.2 iken, yayma negatif kültür pozitif olguların temashılarında %0.8-2.3'tür (14,15)

Hasta ile yakın ve uzun süreli teması olan kişilere bulaşma riski fazladır. Ortamda basil konsantrasyonu yüksek ve karşılaşma süresi uzun ise bulaşma olasılığı da o kadar yüksektir. TB basili içeren aerosollerin yoğun bulunduğu ortamlarda, birkaç saat maruziyette bireylerin %40-80'i enfekte olabilmektedir. Konuşma, öksürük, hapşırık, esneme gibi hareketler çok sayıda sekresyon damlacıklarının saçılmasını sağlar. Konuşma ile 0-210, öksürme ile 0 – 3,500 ve hapşırma ile 4,500-1,000,000 partikül oluşabilmektedir. Yapılan deneysel araştırmalar, TB basilinin tozla, toprakla, hastaların eşyalarını kullanmakla ya da aynı kaptan yemekle bulaşmayacağını göstermiştir (16,17)

Hastaların bulaştırıcılık özelliği, etkili tedavi ile ikinci haftadan sonra kaybolur. Öksürürken ağız kapatmak gibi basit yöntemler damlacık oluşumunu azaltabilirler. Hastanın maske ile ağızını kapatması sonucu, damlacık çekirdekleri daha büyük partiküller halindeyken maske tarafından tutulurlar. Hasta ile karşılaşan kişilerin maske kullanıyor olması, hastanın maske kullanması kadar etkin bir yöntem değildir. Havaya karışmış olan damlacıklar daima kendini oluşturan ana damlacıklara göre çok daha küçüktürler ve çok uzun süre havada asılı kalabilirler. Daha büyük partiküller, dansiteleri ve yüzey alanları ile uyumlu olarak çökerler ve tekrar havalandıklarında büyüklükleri değişmediklerinden ilk baştaki durumdan daha tehlikeli değildir. Bu nedenle TB'li hastalar ile aynı evde yaşayanlarda, kontamine havanın yeterli havalandırma ile temizlenmesi önemlidir. TB izolasyon odaları ile saatte 6-10 hava değişimi yapacak havalandırma sistemi özellikle High Efficiency Particulate Air (HEPA) filtre kullanılarak 0,3 mikron ya da daha büyük partikülleri %99.97 etkinlikte uzaklaştırılabilir. Ultraviyole ışık da, Mtb'in inaktivasyonunda etkilidir değişmediklerinden ilk baştaki durumdan daha tehlikeli değildir. Bu nedenle TB'li hastalar ile aynı evde yaşayanlarda, kontamine havanın yeterli havalandırma ile temizlenmesi önemlidir. TB izolasyon odaları ile saatte 6-10 hava değişimi yapacak havalandırma sistemi özellikle HEPA filtre kullanılarak 0,3 mikron ya da daha büyük partikülleri %99.97 etkinlikte uzaklaştırılabilir. Ultraviyole ışık da, Mtb'in inaktivasyonunda etkilidir (16,17). TB basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. TB basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler (18).

Kaynak Hasta

- *Balgamında basil sayısı (yayma pozitifliği)*
- *Balgamında aerosol oluşturması (öksürük, hapşırık, sulu balgam, nebulizer kullanımı)*
- *Basilin canlılığı (tedavi ile etkienir)*
- *Basilin virülansı*

Ortam

- *Havalandırma (havanın hacmi artınca basiller seyreltilir)*
- *Havalandırma sisteminin aynı havayı tekrar vermesi*
- *Ultraviyole, güneş ışığı*
- *Kaynağa yakın olma (aile bireylerinde enfeksiyon ve hastalık daha fazladır)*

Hedef kişi

- *Hastalığa /basile dirençlilik (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, Tb mikobakteri enfeksiyonları)*
- *Hastalanmayı arttıran durumlar ve diğer hastalıklar (immünsüprese tedaviler)*
- *Basil kaynağı ile geçirilen süre*
- *Basille karşılaşma riskini arttıran durumlar*
- *Toplumda bulaştırıcı hasta sayısı*
- *Kaynak kişinin bulaştırıcılığı (öksürük, aksırık, şarkı söyleme ile artar; basilin yoğunluğunu azaltan havalandırma, UV uygulama, güneş gibi faktörlerle azalır)*
- *Bulaştırıcı kişi ile temas derecesi (yakında ise, temasın süresi uzun ise artar)*

2.2.3 Tüberkülozda immünopatogenez

2.2.3.1 Tüberküloz immünolojisi

Tüberküloz basili akciğerlere girdikten sonra organizmada gelişen immün yanıtta çeşitli inflamasyon hücreleri rol oynar. Antijenik özelliği çok zengin olan tüberküloz basili önce makrofajlarca organizmaya tanıtılır ve inflamatuvar bir yanıt oluşturmak üzere o bölgeye farklı tipte inflamasyon hücre göçü gerçekleşir.

Tüberküloz basiline karşı gelişen immün yanıtta önemli rolü olan başlıca hücre tipleri antijen sunan hücreler, T-lenfositler, Naturel killer (NK) hücrelerdir. Önemli rolü olan hücreler ve görevleri Tablo 2’de özetlenmiştir (19).

Tablo 2. Tüberküloz immunopatogenezinde rol alan başlıca hücre tipleri (19).

Antijen sunan hücreler (Makrofajlar ve Dendritik Hücreler)	<i>Aktive olmayan monosit ve makrofajların içinde tüberküloz basili çoğalır; aktive makrofajlar tüberküloz basilini yok etmek için çalışırlar. Dendritik hücreler antijen sunumunda rol alan hücrelerdir. Tüberküloz basili antijenleri lenfositlere hem tüberküloz lezyon bölgesinde hem de komşu lenf bezlerinde sunulur.</i>
Lenfositler (CD4 T lenfositler, CD8 T lenfositler, Tc1 lenfositler, γ/δ T lenfositler, B lenfositler)	<i>Lenfositler tüberküloz basiline karşı oluşturulan özgün immunolojik savunma mekanizmasını yürütürler. Antijen sunumu sonrasında aktifleşen T lenfositler ürettikleri sitokinler aracılığıyla makrofajları aktive ederler. Hangi T lenfosit alt grubu çoğalıyorsa immün yanıt o yönde gelişir. B lenfositler ise spesifik antikor yapımından sorumludur.</i>

Natural Killer hücreler (NK)	<i>NK hücreleri basil yüklü makrofajları öldürür ve IFN-γ üreterek makrofaj aktivasyonunun devamlılığını sağlarlar. Ayrıca, Th1 profilinde sitokin üretimini arttırmırlar.</i>
-------------------------------------	--

2.2.3.2 Tüberküloz immunolojisinde rol alan mekanizmalar

Tüberküloz patogenezinde hücresele immun yanıt, gecikmiş tip aşırı duyarlılık, kazanılmış hücresele direnç rol alan immün mekanizmalardır. Basil ile ilk karşılaşmadan sonra aşıkâr hastalık kliniği oluşturmayan az sayıda dayanıklı basilin belirsiz bir zaman diliminde klinik bulgu vermeyen ya da latent enfeksiyon süreci geçirdikten sonra, immun yanıtta meydana gelen değişiklikler sonucunda, basil sayısının hızla artarak tüberküloz hastalığını ortaya çıkartmaktadır (20,21).

Mtb basili damlacık çekirdekleri ile solunum yoluna girişinden sonra bronş ağacında ilerleyerek özellikle alt loblara iletilirler. Burada alveoler makrofajlarca fagosite edilen basillerin bir kısmı, makrofajların gösterdiği kuvvetli antimikrobiyal yanıt ve proinflatuvar direncin yetersiz olması nedeniyle, bütünlüğü bozulmadan canlı kalırken; bir kısmı da makrofajlar içinde kısmen antijenik parçalara ayrılmaktadır. Enfeksiyonun erken döneminde bölgeye göç eden makrofajlar Mtb basiliini öldürme yeteneğine sahip değildir. Bu nedenle buradaki makrofaj içindeki bütünlüğü bozulmamış ve antijenik parçalara ayrılmış basiller alveoler dendritik hücrelerce alınıp bölgesel lenf bezlerine taşınırlar. Burada basil antijenleri dendritik hücrelerin yüzeyindeki Major Histocompatibilite Kompleks (MHC class I ve II) molekülleri aracılığı ile CD4 ve CD8 T lenfositlere sunulur. Lenf nodlarında stimule olan CD4+ ve CD8+ hücreler, interferon gama (IFN- γ) salgılayan Thelper-1 ya da sitotoksik Tc1 hücrelere dönüşürler. Tc1 sitotoksik hücrelerin sitoplazmasında granzyme ve granulinin enzimleri vakuollerde birikmeye başlar. Eş zamanlı B lenfositler de Mtb'e özgü antikor salgılayan B lenfositlere farklılaşır. Son çalışmalarda IL-17, IL-21, IL-22 salgılayan düzenleyici "Th17" hücreler ve IL-10 ve

Transforming growth faktör beta (TGF- β) salgılayan “düzenleyici T lenfosit” alt gruplarının da patogeneizde rol aldığı gösterilmiştir (22).

Yukarıda sözü edilen tüm hücreler “hücrel immün yanıt”ın gelişmesini düzenler ve denetler. Bu süreçte organizmanın sergilediği “hücrel immün yanıt” konakçının ilk enfeksiyona ve Mtb basilinin vücutta yayılmasına karşı durma yeteneğini oluşturmaktadır. Bu yanıt aktifleşmiş makrofajların Mtb basilinin çoğalma ve yaşama yeteneğini baskılayabildiği oranda gerçekleşir. Hücrel immün yanıt yeterli ise basilin giriş yerinde ve yayıldığı bölgelerde bakteri sayıları azalır ve lezyonlar gerileyip küçülür (22,23)

Basile özgü farklılaşan bu inflamatuvar hücreler kan yolu ile inflamasyonun bulunduğu bölgeye göç ederek burada granülomatoz lezyon gelişimini de başlatır. Komşu lenf bezinin de genişlemesi ile “ghon kompleksi” oluşur. Bu süreçte kanda yada ciltte basil antijenleri ile yapılan testlerde basili tanıyan aktif T lenfositlerin sorumlu olduğu “gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu” ortaya çıkabilir. Bölgesel lenf bezine makrofajlar içinde ulaşan Mtb basili hematojen yolla organizmanın farklı bölgelerine yerleşir ve buradaki epitel hücre, fibroblast, adiposit yada diğer doku makrofajlarının içine yerleşir. Bu dokularda granülom oluşumunu başlatan aktive olmuş, basil antijenini tanıyan T lenfositlerdir. Aktif T lenfositler makrofaj etkinliğini artırmaktadır. Yani makrofaj içinde basil çoğalma kapasitesi baskılanır. Granülom sürecinde T helper 2 hücre yanıtının yoğun olması durumunda salgılanan IL-4 ve IL-13 sitokinlerinin makrofajların bakterisidal etkinliğini azaltarak oluşan yıkım sonucunda granülom dokusunda kazeifikasyon nekrozunu başlatabilir. Granülom içinde çoğalmakta olan basiller ile büyüme ve çoğalmasını durdurmuş basiller denge halinde bulunur. Granülomun nekrotik kısmında çoğalmayan, sessiz ancak canlılığını koruyan basiller daha fazla yer almaktadır. Basil antijenini tanıyan T lenfositler öncülüğünde, içinde basil çoğalabilen makrofajların ve basili çevreleyen akciğer dokusunun erimesi sonucu, nekroz süreci gelişmektedir. Bu süreç konakçının “gecikmiş tip aşırı duyarlılık” yanıtı olarak tanımlanıp tüberkülozda gözlenen akciğer hasarı ve kazeoz nekroz gelişiminden sorumludur. TB basillerinin eski ya da yeni bir enfeksiyon odağında lokalize kalması “kazanılmış immün yanıt” ile sağlanır. Hücre aracılı immünite sonucunda aktive olan makrofajlar basil antijenlerinin bulunduğu yerde birikirler ve mikrobisidal yeteneklerini bölgesel olarak burada gösterirler.

Kazanılmış hücrel direnç gelişebilmesi için bölgede antijen varlığının şart olduğu gösterilmiştir (24).

Kısacası, TB basili ile karşılaşmayı takiben pek çok inflamasyon hücresi ortama göç etmekte, basile özgü aktif makrofajlar basile karşı ilk savaşı vermekte, basile özgü aktif T lenfositler ise; bu savaşı sürdürecektir, basili tanıyan aktif makrofajların çoğalmasını ve ilgili bölgeye göçünü sağlamaktadır. Normalde enfeksiyon bu savunma yöntemleri ile sınırlanabilirken, immunitede gelişen herhangi bir yetersizlik sonucunda, makrofajların basil ile savaşma gücü ortadan kalkarak hastalık ortaya çıkmaktadır.

2.2.3.3 Tüberküloz patogenezi

İlk araştırmalar basilin uzun süre inaktif ve canlı kalabilmesi sonucunda çocukluk çağında basil ile enfekte olan kişilerin erişkin dönemde TB hastalığı geçirebileceğini gösterirken, izleyen çalışmalarda primer lezyonların zaman içinde steril hale geldiği bildirilmiştir. Diğer yandan, erişkin yaşlarda gelişen tüberkülozun ancak reenfeksiyon sonucunda gerçekleşebileceği görüşü de patogeneze dair öne sürülen diğer hipotezler arasındadır. Primer enfeksiyonun immun yanıtı başlatarak basil ile yeniden karşılaşma durumunda daha farklı ve ağır bir hipersensitivite reaksiyonu ile yanıtı ise Koch tarafından gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların ortak yorumu, Mtb'e bağlı hastalık kliniği ortaya çıkışında basilin virulansından çok konakçının immun savunma yeteneğinin rol oynadığı şeklindedir (25).

Evre I - Bulaşma-Başlangıç evresi (1. hafta): TB bulaşı, akciğer tüberkülozlu bir hastanın özellikle derin solunum manevraları sonucunda (öksürük, hapşırık, vs) dış ortama çıkardığı solunum sekresyonlarının sağlıklı bireylerce solunması ile başlar. Hastaya ait sekresyonların sıvı kaybetmesi sonucu "damlacık çekirdeği" oluşur. 1-5 mikron çapındaki damlacıklar hızla akciğer alveollerine ulaşabilirken, daha büyük partiküller havayollarında yerleşebilir. Alveoler makrofajlarla olan ilk karşılaşmada basilin dayanıklılığı, basilin virulansı ve alveoler makrofajların bakterisidal aktivitesi olayın seyrini belirleyici değişkenlerdir. Alveollere erişebilen basiller burada alveoler makrofajlarca fagosite edilir. Bu dönemde makrofajların gösterdiği antimikrobiyal yanıt ve proinflamatuvar direnç kuvvetli olmadığı için basillerin bir kısmı bütünlüğü bozulmadan canlı kalırken, bir kısmı da makrofajlar içinde kısmen antijenik parçalara ayrılır. Konağın doğal savunmasında; üst solunum

yolunun fiziksel engeli, fagositoz, fagositik hücrelerin salgıladığı reaktif nitrojen ve oksijen ürünleri, inflamatuvar hücreler ve saldıkları sitokinler, alveoler makrofajların kimyasal yapısını değiştirmesi, apoptoz ve genetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.

Evre II - Enfeksiyon, çoğalma ve yayılma (2-3 hafta): Makrofajlar içinde bulunan bütünlüğü korunmuş, canlı basiller makrofajlar içinde çoğalırlar. Çoğalan basiller alveoler makrofajların bütünlüğünü bozar ve basiller serbestleşir. Makrofajların yıkımıyla açığa çıkan kemokinler farklı inflamatuvar hücrelerin olay yerine göçüne neden olur. Monositler, T lenfositler, γ T lenfositler, NK hücreler de bu dönemde lezyon bölgesine gelmeye başlar. Yeni alveol makrofajları ve monositleri basilleri yutarlar. Basiller çoğalmayı sürdürerek konakçı hücrelerini öldürürler ve yerel yayılma gösterirler. Replikasyon süresi 15-18 saat olan bir tüberküloz basili kontrolsüz çoğalma safhasında 20 günde 54×10^7 basil düzeyine çıkar. Bölgeye göç eden monosit ve lenfositler granülom oluşumunu başlatırlar. Bu nedenle, makrofaj içindeki bütünlüğü bozulmamış ve antijenik parçalara ayrılmış basiller alveoler dendritik hücrelerce alınıp bölgesel lenf bezlerine taşınırlar. Buradan da lenfohematojen yol ile tüm vücuda yayılarak yeni yerleştikleri odaklarda granülomlar oluştururlar. Lenfohematojen yayılım sırasında basiller en çok akciğerler (apeks), böbrekler, uzun kemikler ve vertebralara yerleşir. Sağlıklı bireylerde lenfohematojen yolla vücuda dağılan basillerin oluşturduğu küçük kazeoz odaklar makrofajlarca temizlenmektedir. Büyük kazeoz odaklar ise fibroz bir kapsül ile çevrilerek (tüberkülom) izole edilmektedir.

Evre III - Konakçıda immün yanıtın gelişimi: Konakçının yanıtının geliştiği dönemdir. Basili fagosite eden alveoler makrofajlar TNF- α salınımı ile otokrin aktivasyon kazanırlar. Alveoler makrofajlardan salınan IL-1, IL-12 aracılığıyla CD4+, CD8+ ve γ/δ T-lenfositler inflamasyon alanına gelir. Mikobakteri proteinleri makrofajlar içinde peptit antijenlere parçalanır ve işlenerek hücre yüzeylerinde bulunan major histokompatibilite antijenlerine bağlanır. Bu antijenik epitoplara MHC molekülleri aracılığıyla T-lenfositlere sunulur. Antijenler MHC-II ile CD4+ T-lenfositlere, MHC-I ile CD8+ T-lenfositlere ise sunulmaktadır. Antijen sunumu sonrasında aktive olan T-lenfositleri salgıladıkları IL-2 ile klonal çoğalır ve diğer T-lenfositlerin inflamasyon sahasına birikimi için gerekli uyarıyı sağlar. Bu yeni

çoğalmış olan “Mtb’e özgü T hücre klonu” basil ile tekrar karşılaştığında farklı roller üstlenir. Bunlar; koruyucu immunité, gecikmiş aşırı duyarlılık, bellek hücrelerinin uyarılması (hafıza T-lenfositler) veya basil çoğalmasının baskılanması gibi süreçlerde rol oynamaktadır (26,27).

Bölgesel lenf bezlerinde basil antijenleri dendritik hücrelerin yüzeyindeki MHC I ve II molekülleri aracılığı ile CD4 ve CD8 T lenfositlere sunulur. Lenf bezlerinde stimule olan CD4 ve CD8 hücreler IFN- γ salgılayan T helper-1 yada sitotoksik Tc1 hücrelere dönüşürler. Tc1 sitotoksik hücrelerin sitoplazmasında granzyme ve granulin enzimleri vakuollerde birikmeye başlar. Eş zamanlı B lenfositler de Mtb’e özgü antikor salgılayan B-lenfositlere farklılaşır. Son çalışmalarda IL-17, IL-21, IL-22 salgılayan düzenleyici Th17 hücreler ve IL-10 ve TGF- β salgılayan düzenleyici T lenfosit alt gruplarının da patogeneizde rol aldığı gösterilmiştir (28). Tüm bu hücreler “hücrel immün yanıt”ın gelişmesini düzenler ve koordine eder. Bu süreçte organizmanın sergilediği “hücrel immün yanıt” konakçının ilk enfeksiyona ve Mtb basilin yayılmasına karşı durma yeteneğini oluşturmaktadır. Makrofajlar basillerin sayıca çoğalmasını engelleyerek ve basil canlılığını inhibe ederek basilin yayılmasına karşı durabilmektedir. Böylece lezyonlar gerileyip küçülmekte, giriş yerinde ve uzak yerlerde bakteri sayıları azalabilmektedir (29).

Aktive olan T-lenfositler IFN- γ salınımına başlayarak alveoler makrofaj fonksiyonlarını güçlendirirler. Aktive olan alveoler makrofajlarda, daha etkin antijen sunumu için MHC-II moleküllerinin ekspresyonunda, reaktif oksijen ve nitrojen ara ürünlerinin yapımında ve lizozomal enzim yapımında artış gelişir. Ayrıca T-lenfositlerden salınan IFN- γ makrofajlardaki 1-alfa hidroksilaz enzimini uyararak aktif D3 vitamininin yapımını artırır. D3 vitamini basillerin makrofaj içinde çoğalmasını önlemede yardımcıdır ve bu hücrelerden TNF- α gibi sitokinlerin salınımını artırır. TNF- α mikrobisidal aktiviteyi arttırdığı gibi granülom oluşumunda ve enfeksiyonun sınırlandırılmasında da rol oynar. Ayrıca CD4+T lenfositler, TNF- α , GM-CSF üreterek makrofaj aktivasyonu ve hücre içi basil çoğalmasını kontrol etmektedirler (30).

Kısacası bu evrede TB antijenleri T-lenfositlere sunulur. Antijenik uyarım sonrası aktive olan T-lenfositlerden açığa çıkan sitokinler, makrofajlarda sayıca

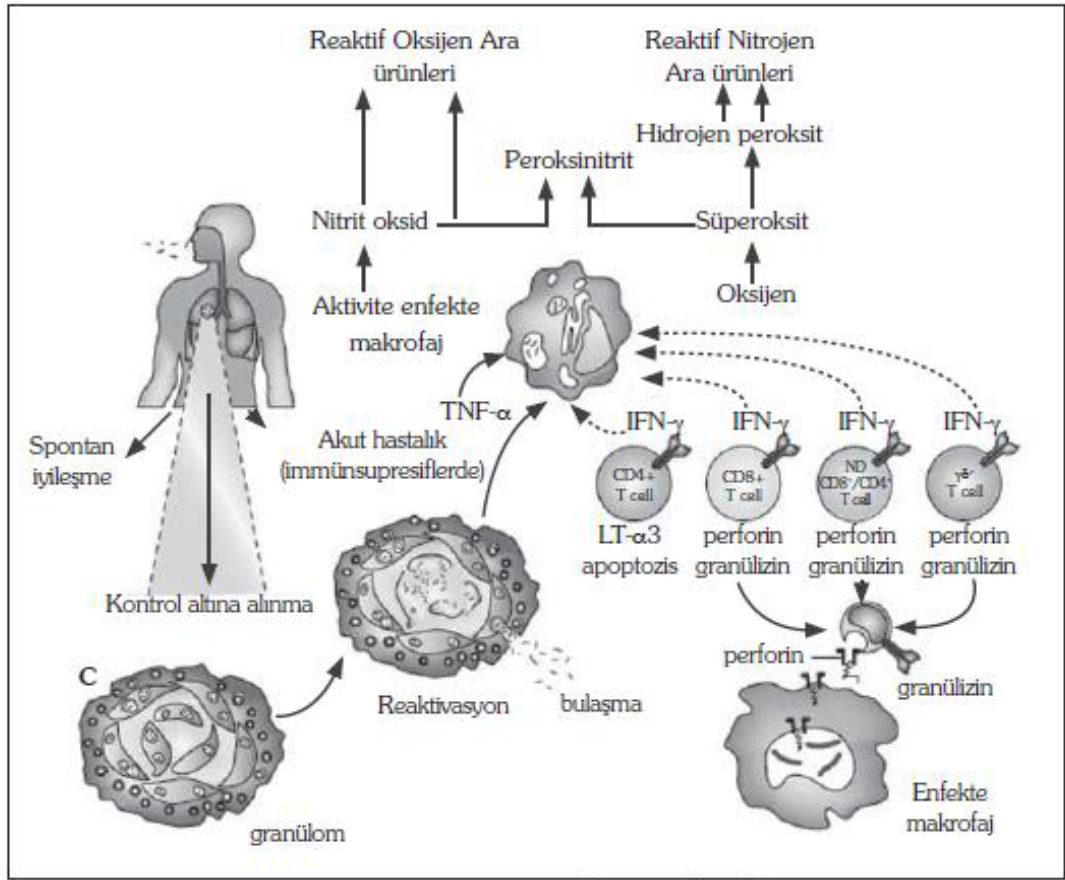
artıŖa neden olur ve makrofaj fonksiyonlarını gclendirir. Yani basilin inhalasyonundan 2-3 hafta sonra hücresel immunitenin geliŖmiŖ olur. Bu süreçte geliŖen ikinci immunolojik yanıt gecikmiŖ tip aŖırı duyarlılık olup, aktive makrofajlar tarafından salınan IL-12 ile Tc1 hücreleri stimule edilmesi sonucu gerekleŖir. Tc-1 hücreler ilerinde TB basili bulduran makrofajları öldürürler. Böylece basil çoğalması durur, ortama dökülen basiller solid kazeoz dokuya geçerler ve burada nekroz oluŖtururlar. Ekstraselüler solid kazeoz dokuda, tüberküloz basili canlılığını korur ancak, anoksik ortam, dŖk pH ve inhibitor yağ asitlerinin varlığı nedeniyle oğalamazlar. Solid kazeoz dokuda bazı basiller uzun yıllar hatta ömür boyunca dormant olarak kalabilmektedir. Dormant basillerin metabolik aktiviteleri çok dŖk düzeydedir. Bu yüzden ilaçlardan etkilenmezler ve yıllarca bu durumda kalabilirler. 6-8 haftada geliŖen bu süreçte kiŖinin tüberkülin cilt testi pozitifleŖir. Kazeoz nekroz alanlarında artıŖ ve erime enfekte kiŖilerin %5'inde enfeksiyondan hemen sonra meydana gelir, bu tabloya primer tüberküloz denmektedir. Enfeksiyon bu dönem ile sınırlı kalırsa primer enfeksiyon evresi tamamlanmıŖ olur (30).

Evre IV - Likefaksiyon ve Hızlı Basil oğalması, Yeniden BulaŖma: Hücresel immunitenin hastanın kendini savunması için yararlı olurken, gecikmiŖ tipte aŖırı duyarlılık basillerle birlikte evre dokularında da nekroz ve kaviteleŖmeye yol açan bir reaksiyon olarak ortaya çıkar. Enfekte kiŖilerin %95'inde olay sessiz olarak kalırken, %5'inde yaŖamlarının herhangi bir döneminde ilk lezyon yerinde yada basillerin lenfohematojen yolla yayıldıkları herhangi bir organdaki odakta oluŖan erime ve onu takip eden aktivasyonla oluŖan hastalık ise postprimer tüberküloz-reaktivasyon tüberkülozu olarak tanımlanmaktadır.

İmmun yanıt ile primer enfeksiyonun kontrol edilebildiği kiŖilerde reaktivasyon riski devam etmektedir. Akciğer odağının reaktivasyonu sonrasında likefaksiyon (erime) ile kavite oluŖur. Bu hızlı basil çoğalması döneminde hücre dıŖı basiller logaritmik olarak çoğalır. T helper2 hücre yanıtının yoğun olduğu olgularda makrofajların bakterisidal etkinliği artar ve oluŖan yıkım sonucunda granülom dokusunda kazeifikasyon nekrozu daha yoğun geliŖebilir.

Hücresel immunitenin yetersizliği durumunda basiller ya da konakçı hücrelerden açığa çıkan toksik yağ asitleri, alveoler makrofajların ölümüne neden olarak likefaksiyon ve nekrozu artırır. İlerleyen nekrotik doku komŖu bronŖ duvarında

nekroz ve rüptür oluşturarak kavite geliştirebilir. Basil içeren likefiye materyal bronkojenik yolla akciğerin diğer bölümlerine yayılır. Likefiye materyalin ekspektorasyonu ile dış ortama salınan damlacık çekirdeklerinin sağlıklı bireyler tarafından solunması sonucunda bu kişiler de enfekte edilmiş olur. Hücresel immun yanıtı yeterli olan kişilerde ise kazeoz odakta bulunan aktif makrofajlardan salgılanan hidrolitik enzimler ile granülom sınırlanarak yerini fibroz dokuya bırakır. Bu fibrotik odakta tüberküloz basili dormant veya metabolizması durmuş olarak ömür boyu canlı kalabilmekte ve konağın direncini kıran durumlarda, aktif hale geçebilmektedir (20,31)



Şekil 2. TB patogenezinde alveoler makrofaj ve lenfosit fonksiyonları. M. tuberculosis konakçıda spontan iyileşme, akut hastalık veya latent enfeksiyon gelişimine neden olabilir (20).

2.3. Tüberkülin Deri Testi

Robert Koch, TB basilinin keşfinden sonra, çalışmalarına devam ederek, TB için bir tedavi metodu geliştirdiğini belirtmiştir (32). Bu tedavi hastalara Mtb kültür

ekstresi filtratlarından elde edilen, saydam bir sıvı olan tüberkülinin subkütan verilmesi idi. Bu yaklaşım bir tedavi metodu olarak kabul edilmedi. Ancak, Koch farkında olmadan dünyada yaygın olarak kullanılacak bir tanı metodunu ortaya çıkarmıştı. TDT 1930'lu yılların başlarında LTBE için bir tarama metodu olarak kullanılmaya başlandı. Seibert ve Glenn tarafından 1939'da üretilen bir parti PPD, PPD-S adı ile uluslararası standard olarak kabul edildi (33). Günümüzde yoğunlaştırılmış sentetik tüberkülin (OT) ve PPD kullanılmaktadır. PPD çok düşük ve orta ağırlıklı protein olan çok sayıda antijen içerir. Tüberküloprotein, cam ve plastikler tarafından değişik miktarlarda adsorbe edilerek yüzeye yapışır. Adsorpsiyonu azaltmak için üretim sırasında tüberküline Tween 80 adlı bir deterjan eklenir. TB proteinin adsorpsiyonunun önlenmesi için enjektöre çekildikten sonra bekletilmeden kullanılmalı, sıvı haldeki PPD dondurulmamalı, bir kaptan diğerine aktarılmamalı, karanlıkta ve buzdolabında (2-8 °C'de) saklanmalıdır (34).

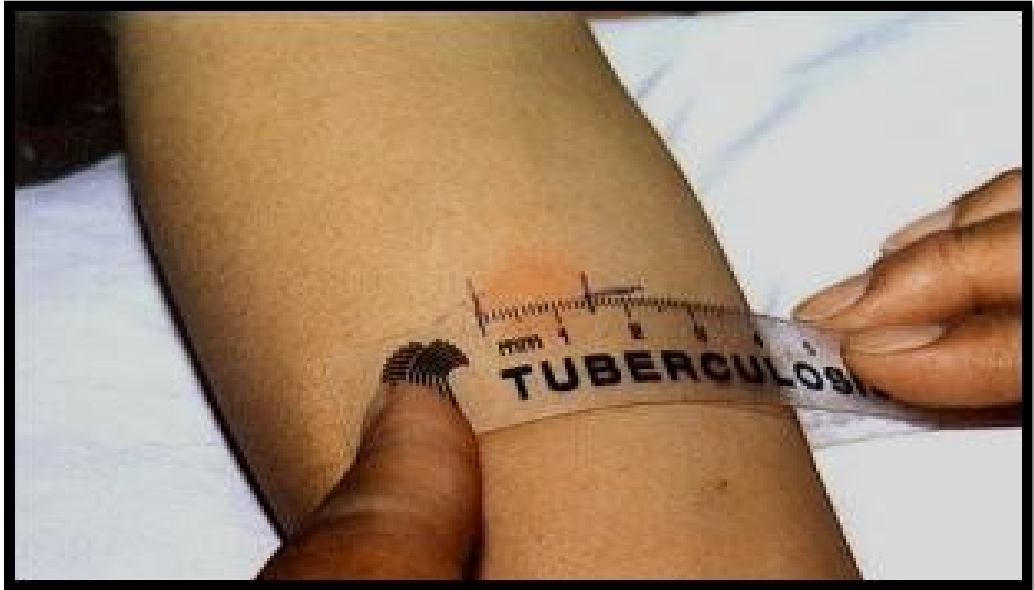
Tüberkülin cilt testi Mtb infeksiyonunun belirlenmesinde en yaygın kullanılan testtir. Mikroorganizmanın bazı antijenik bileşenlerine karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu belirler (35).

2.3.1. Tüberkülin cilt testi uygulaması

TDT'nin uygulanmasında kullanılan standart test metodu Mantoux yöntemidir. TDT hem güvenli hem de gebelik döneminde kullanılabilen bir testtir. Mantoux deri testi intradermal olarak 0.1 ml PPD'nin ön kolun iç yüzeyine uygulanması ile yapılır (Şekil 3). Enjeksiyon tek kullanımlık tüberkülin enjektörü ile yapılmalıdır ve iğnenin açıklığı yukarı bakacak şekilde deri içine girilmelidir. Uygulama sonrasında deride yuvarlak, keskin sınırlı, soluk 6-10 mm çapında mercimek büyüklüğünde kabarıklık oluşmalıdır. Bu, testin doğru yapıldığını gösterir. Eğer test doğru olarak uygulanmamış ise ilk yerden birkaç cm uzağa tekrar uygulanmalıdır. Cilt testi eğitilmiş sağlık çalışanları tarafından 48-72 saat sonrasında değerlendirilmelidir (Şekil 4). Eğer 48-72 saat içinde deri testi değerlendirilemezse, pozitif reaksiyonlar 1 hafta içerisinde değerlendirilebilir, negatif sonuçlar için tekrar testi yapılması gerekir (36).



Şekil 3. Tüberkülin cilt testi uygulaması.



Şekil 4. Tüberkülin cilt testinde endürasyonun ölçülmesi.

2.3.2. Tüberkölün cilt testinde reaksiyonun değerlendirilmesi

Ölkemiz için geliştirilen TDT reaksiyonunu değerlendirme ölçütleri Tablo 3’de verilmiştir. Bugünkü mevcut literatür değerlendirmesi sonucunda bu kriterlerin, BCG aşısının yaygın olarak yapıldığı ve TB enfeksiyonunun sık görüldüğü, ülkemiz için en uygun ölçütler olduğu söylenebilir.

Tablo 3. Ölkemiz için TDT reaksiyonunu değerlendirme ölçütleri (2).

Aşıhlarda	
≤5mm	Negatif
6-14 mm	Aşıya bağlı
≥15mm	Pozitif
Aşısızlarda	
≤5mm	Negatif
6-9 mm	Şüpheli, 1 hafta sonra TDT tekrarlanır; yine 6-9 mm ise negatif; 10 mm ise pozitif kabul edilir
≥10mm	Pozitif

Bağışıklığı baskılanmış, aşısızlarda ≥5 mm pozitif kabul edilir. Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkölün cilt testinin %25 yalancı negatif olduğu görülmüştür (37)

Yalancı negatiflik yapan nedenler Tablo 4’de, yalancı pozitiflik yapan nedenler Tablo 5’de gösterilmiştir

Tablo 4. Tüberküline yanıtı azaltan faktörler (38)

Test edilen kişiye ait faktörler	Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV)• Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi)• Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu)
	Canlı virus aşılı (kızamık kabakulak, polio, suçiçeği)
	Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği)
	Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein eksikliği,afibrijonemi)
	Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz)
	İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer immünsüpresif hastalıklar)
	Yaş (yenidoğanlar, azalmış duyarlılığı olan yaşlı hastalar)
	Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonu)
	Enfeksiyonun yeni olması (maruziyetten sonra 2-10 hafta)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruz kalma)
	Uygunsuz sulandırmalar
	Kimyasal denatürasyon
	Kontaminasyon
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	Yapışma (adsorbsiyon)
	Çok az antijen enjekte etmek
	Cilt altına enjeksiyon
	Enjektöre çektikten sonra geç uygulama
Okuma ve kayıtlarla ilgili faktörler	Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
	Deneyimsiz okuyucu
	Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar
	Kayıt hataları

Tablo 5.TDT’inde yanlış pozitif reaksiyon nedenleri

- BCG ile aşılama
- NTM enfeksiyonu
- Booster etki
- Hatalı yorumlar (ör. Eritemin ölçülmesi)
- Küçük venüllerin rüptürü
- Sekonder bakteriyel enfeksiyon
- Yeni kan transfüzyonu

2.4 Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α) Ve Tüberküloz İlişkisi

2.4.1.Tanım

TNF- α , polipeptid yapıda, otokrin ve parakrin özellikleri olan bir sitokindir. Başlıca monositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir (39). TNF- α , akut faz reaksiyonunu uyaran bir proinflamatuvar sitokindir. Apoptotik hücre ölümünü ve inflamasyonu indükler, tümör gelişimini ve viral replikasyonu engeller. Aktive makrofajlardan ve T hücrelerinden transmembran prekürsör proteini olarak sentezlenir. Prekürsör TNF- α ’nın sitoplazmik kuyruğu, metalloproteaz özellikle bir enzim olan “TNF- α converting enzyme (TACE)” tarafından parçalanır ve çözünür ve sonuçta TNF α açığa çıkar (40).Üç TNF monomeri bir araya gelerek trimerik TNF’yi oluşturur. Trimerik TNF iki reseptörden birine, TNFR1 veya TNFR2’ye bağlanarak aktivite gösterir(41,42).

2.4.2.Patofizyoloji

TNF- α , inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 beta, IL-6,IL-8) salınımını uyarır, bir seri kritik kemokinin artışına yol açar (MCP-1, MIP-2, RANTES, MIP-1 α) ve ayrıca endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, Eselectin) güçlü bir aktivatörüdür. TNF- α ’nın bu fonksiyonları, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili olayların bafllamasını ve sürdürülmesini düzenler (43,44). TNF- α düzeyleri, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriasis ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hem lokal, hem de sistemik olarak artmaktadır. Bu durum, yüksek TNF- α düzeylerinin doku hasarı ile ilgili olabileceğini gösterir (45,46).

Hayvan çalışmaları TNF- α ’nın, M. tuberculosis, M. avium, M. bovis, BCG, Aspergillus fumigatus, Histoplasma capsilatum, Toxoplasma gondii, Cryptococcus

neoformans ve *Candida albicans* gibi patojenlere karşı korunmada önemli rol oynadığını göstermiştir (47). 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- α , bu hücrelerin devamlılığını ve granülom yapısının korunmasını sağlar (48). Fare deneylerinde TNF- α nötralize edildiğinde LTBE reaktif olduğu, yine Histoplazma, *Listeria*, *Klebsiella* ve *Streptokok* enfeksiyonlarına artmış eğilim olduğu gösterilmiştir (49,50).

2.4.3. TNF- α tüberküloz ilişkisi

Mtb'e ilk yanıt doğal immünite ile başlar. Basiller, aktive pulmoner makrofajlar tarafından fagosite edilerek oksijen radikalleriyle öldürülmeye çalışılır. Ayrıca aktiflenmiş makrofajlar lenfositler ile birlikte granülom oluşturarak basilleri hapseder ve onların yayılmasını önler. Granülom oluşumu ve idamesi aşamasında IFN- γ , IL-12, IL-15 gibi sitokinler ile birlikte TNF- α önemli rol oynamaktadır (51). Hayvan çalışmalarında TB'ye karşı oluşturulan granülom formasyonunda TNFR1'in TNFR2'e göre daha önemli rol oynadığı gösterilmiştir (52,53). TNF- α , makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırarak, immatür dentritik hücreleri matür hale getirerek, çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur ve böylece granülom oluşumuna katkıda bulunur. Böylece basiller bu granülom yapısı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir (4). Granülom oluşumu aktif bir olaydır. Granülom oluşumunda rol alan hücreler sürekli yenilenmektedir. Bu nedenle granülomun devamlılığı için sürekli olarak TNF- α salınımına ihtiyaç duyulmaktadır. TNF- α antikörlerinin hayvan modellerinde LTBE'yi reaktif ettiği görülmüştür (54).

2.5. Anti TNF- α İlaçlar

Günümüzde klinik kullanımda olan beş tane anti-TNF- α ilacı bulunmaktadır. İnfliksımab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol. İnfliksımab, insan immünglobülin (Ig) G1 Fc bölgesi ve fare kökenli değişken bölge içeren, kimerik yapıda bir monoklonal antikördür. Etanersept, rekombinant 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 antikörleridir. Sertolizumab pegol,

humanize monoklonal anti-TNF Fab' fragmanıdır (55). Bu ajanların farmakolojileri, özellikle monoklonal antikorlar ve etanersept, birbirlerinden farklılıklar gösterir. Etanersept sadece trimerik solubl (s)TNF'yi bağlarken, infliksimab ve adalimumab hem monomerik, hem trimetimerik sTNF'yi bağlar. Etanersept, sTNF'ye monoklonal antikorlardan daha yüksek afiniteyle bağlanır; fakat afinitesi düşüktür. Etanerseptin bağladığı TNF'nin %90'ı 2-3 saat içinde serbest hale gelirken, infliksimab çok daha stabil bir kompleks oluşturur. Etanerseptten farklı olarak, infliksimab transmembran (tm) TNF'yi de oldukça güçlü bağlar. Yani, tmTNF'lerin etanersept ile bağlanması infliksimaba göre daha düşük afiniteli ve geri dönüşümlüdür ve buna bağlı olarak biyolojik aktivite inhibisyonu daha azdır (56). Monoklonal antikorlar TNF- α 'nın hem TNFR1 hem de TNFR2 reseptörüne bağlanmasını önlerken, etanersept ise sadece TNFR2'ye bağlanmayı önleyebilir. Diğer bir fark da, etanerseptin TNF- α 'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- α 'yı (LT- α) da bağlamasıdır. Oysa monoklonal antikorlar LT- α 'yı bağlayamaz (57). Anti-TNF- α 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. Anti-TNF- α ilaçların özellikleri Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Anti TNF- α İlaçlar ve Özellikleri

	İnflksimab	Etanersept	Adalimumab	Sertolizumab	Golimumab
Sınıf	Monoklonal antikor	Fc füzyon proteini	Monoklonal antikor	Monoklonal Antikor fragmanı	Monoklonal antikor
Yapı	Fare/insan kimerik Ig1k	İnsan sTNFR2-Fc	İnsan IG1k	PEG-insan IG1k Fab	İnsan IG1k
Moleküler ağırlık(kDa)	150	120	150	-95	150
Spesifite	TNF	TNF/LT α	TNF	TNF	TNF
TNF ligantı	sTNF,tm TNF	sTNF,tm TNF	sTNF,tm TNF	sTNF,tm TNF	sTNF,tm TNF
LT ligantı	-	LT α 3,LT α 2 β 1	-	-	-
Nötralizan etki					
sTNF	Orta	Güçlü	Orta	Veri yok	Veri yok
tmTNF	Güçlü	Orta	Güçlü	Güçlü	Veri yok

2.6. Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği Kılavuzu

Ne yazık ki tüberküloz enfeksiyonu ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmekte iken anti TNF- α tedavisi kullanan hastalarda TB enfeksiyonunun kontrolünün zor olacağı gerçeği bu durumda bu ajanları kullanımının bazı esaslara bağlanması ve anti TNF tedavisine aday hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sırasında TB açısından taranması gerekliliğini doğurmuştur.

Tüm bu sürecin ayrıntılarını ve TB riskini azaltmaya yönelik kuralları belirlemek amacıyla, ülkemizde romatologlardan oluşan bir komisyon, Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) adına Mart 2002'de İstanbul'da toplanmıştır. Toplantıya bir göğüs hastalıkları uzmanı da katılmıştır. Bu toplantıda, anti TNF tedavisi başlanması düşünülen hastaların LTBE açısından nasıl taranması ve hangi hastalara TB koruyucu tedavisi verilmesi gerektiği belli esaslara bağlanmıştır. TDT için pozitiflik sınırı 10 mm olarak alınmış ve toplantıda alınan kararlar yayınlanmıştır (58).

İlk kılavuzun yayınlanmasından beri yaklaşık 3 yıl geçtiği, yeni anti-TNF ajanların kullanımına girdiği ve diğer ülkelerdeki benzer kılavuzlarda değişiklikler yapıldığı göz önüne alınarak, kılavuz kurallarının gözden geçirilmesi ve gerekli görülecek değişikliklerin yapılması amacıyla, 7 Mayıs 2005'te İzmir'de ikinci bir RAED toplantısı düzenlenmiştir. Bu toplantıya ülkemizdeki birçok romatoloji bilim dalından temsilciler yanında, göğüs hastalıkları ve TB uzmanları da katılmıştır. Bu toplantıda, kimlere TB koruyucu tedavisi yapılacağı gözden geçirilerek bazı değişiklikler yapılmış, ancak ilk kılavuzun ana hatları büyük ölçüde korunmuştur. Toplantıda alınan kararlar aşağıdaki gibidir:

1-Anti-TNF tedaviler aktif TB hastalığı olan hastalara, TB tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez.

2-Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hastada, anamnez, akciğer grafisi ve TDT ile LTBE varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif TB hastalığı kuşkusu varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve göğüs hastalıkları ve TB uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir. Kuşkulu olgularda, akciğer dışı TB olasılığı gözardı edilmemelidir.

3-Eğer akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş TB ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, geçtiğimiz 1 yıl içinde TB'lu bir hasta ile yakın temas öyküsü bulunmuyorsa ve 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 gözetererek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.

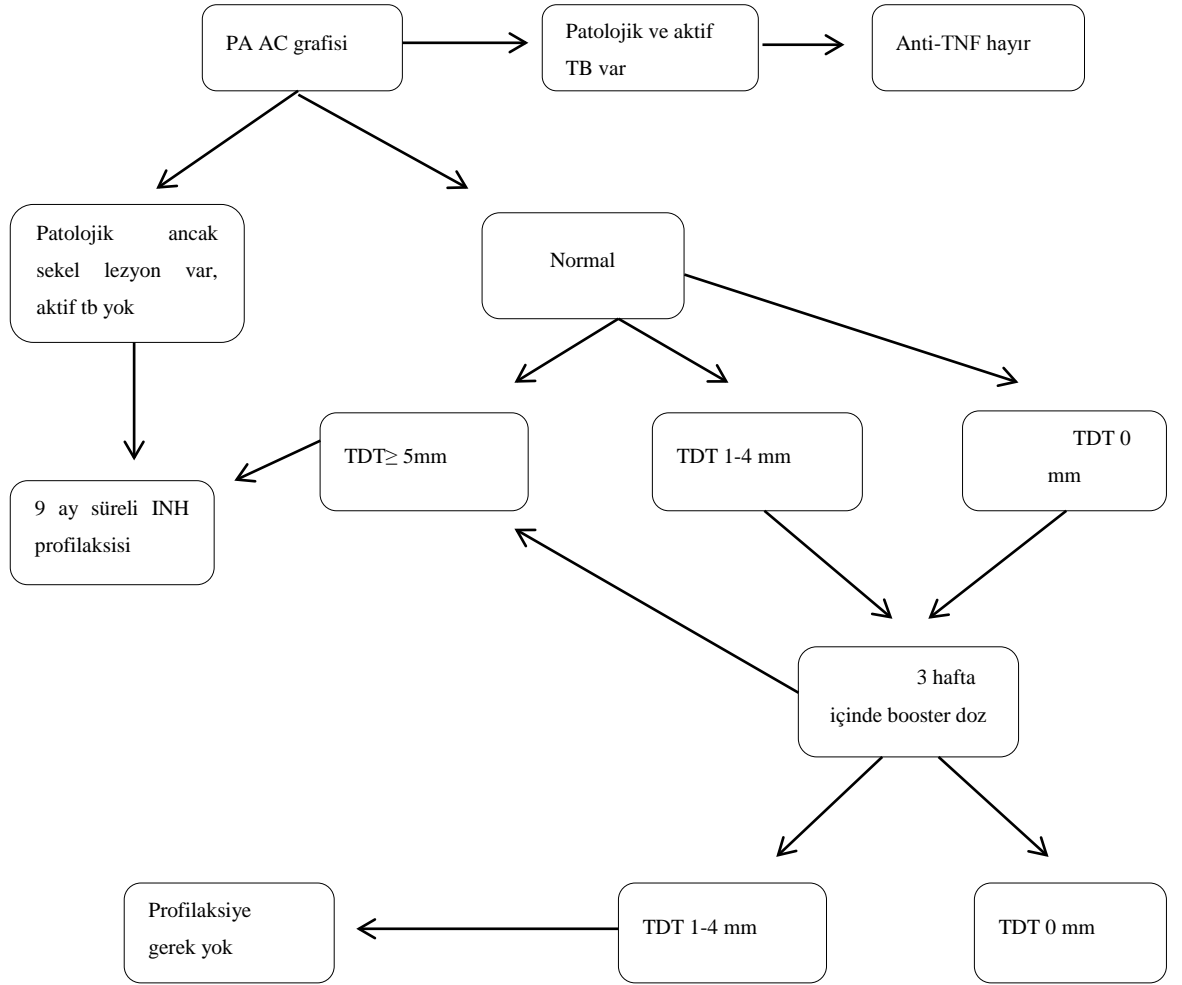
4-Aşağıdaki koşullarda, 9 ay boyunca günlük 300 mg INH ile TB koruyucu tedavisi önerilir:

- Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar
- Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif TB hastalığı dışlanmış hastalar
- Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif TB'lu bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar

- TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar.

Bu mutlak endikasyonlar dışında, hem ilk TDT, hem de tekrar TDT sıfır mm olan hastalarda, izleyen hekimin tercihinə göre, risk/yarar oranını gözeterək hastaya koruyucu tedavi verilebilir (8).

Tablo 7.Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği tarafından önerilen takip şeması



3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Tasarımı

Bu çalışmada Şubat 2008-Ocak 2015 tarihleri arasında dermatolojik veya romatolojik hastalık tanısı ile anti-TNF α kullanan veya kullanması planlanan ve onay için Düzce Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine yönlendirilen 110 hasta aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik bilgileri kayıt edildikten sonra fizik muayene yapıp, ardından PA akciğer grafisi çekildi ve verem savaş dispanserinde TDT yaptırıldı. Yapılacak kontroller retrospektif olarak eski fizik muayene, PA-akciğer grafileri ve tüberkülin deri testleri ile karşılaştırıldı. Akciğer grafilerinde lezyon olan hastalarda ARB direkt ve kültür yöntemleriyle bakıldı. Anti TNF- α tedavisi süresince hastalar 6 aylık aralarla fizik muayene, PA-akciğer grafisi, yılda bir kez TDT ve endike olgularda balgam ARB tetkikleri ile takip edildi. Tüberküloz tanısı radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemlerle konuldu. Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alındı.

3.2 Olguların değerlendirilmesi

Tüm kayıtlar poliklinik ortamında aynı hekim tarafından yüz yüze anket yöntemi ile dolduruldu ve sisteme kayıtlı eski hasta bilgileri ile karşılaştırıldı. TDT testleri aynı verem savaş dispanserindeki personel tarafından uygulandı ve değerlendirildi. RAED kılavuzuna göre hastalara 9 ay süreyle günlük 300 mg INH profilaksisi başlandı.

TDT sınır değeri 5 mm olarak alındı. Hastalar ilk TDT değeri 1-4 mm olanlar ile 5 mm ve üzeri olanlar olarak iki gruba ayrıldı.

TDT konversiyonu olanlar TDT değeri 5mm den az iken 2 yıl içerisinde 5 mm üzerinde ölçülenler kabul edildi.

3.3 İstatiksel Analiz

Çalışmada yer alan tüm değişkenlerin tanımlayıcı değerleri (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, yüzde) hesaplandı. Sürekli nitelikteki değişkenler için normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Grup karşılaştırmalarında Independent samples t test ve Mann-Whitney

U testi kullanıldı. Zamana bağlı ölçülen değişkenlerin karşılaştırmasında Nonparametric Repeated Measures ANOVA (post hoc Tukey' HSD test) uygulandı. Oran karşılaştırmalarında z oran testi (post hoc Bonferroni), chi-square ve Binomial testler kullanıldı. Kategorik nitelikteki değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson chi-square, Fisher' exact ve Fisher-Freeman-Halton testleri ile araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için PASW 18 v. programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 110 hastada yaş ortalaması 45,1±12,1 olup %52,7 (n=58) erkek, %47,3 (n=52) kadındı.

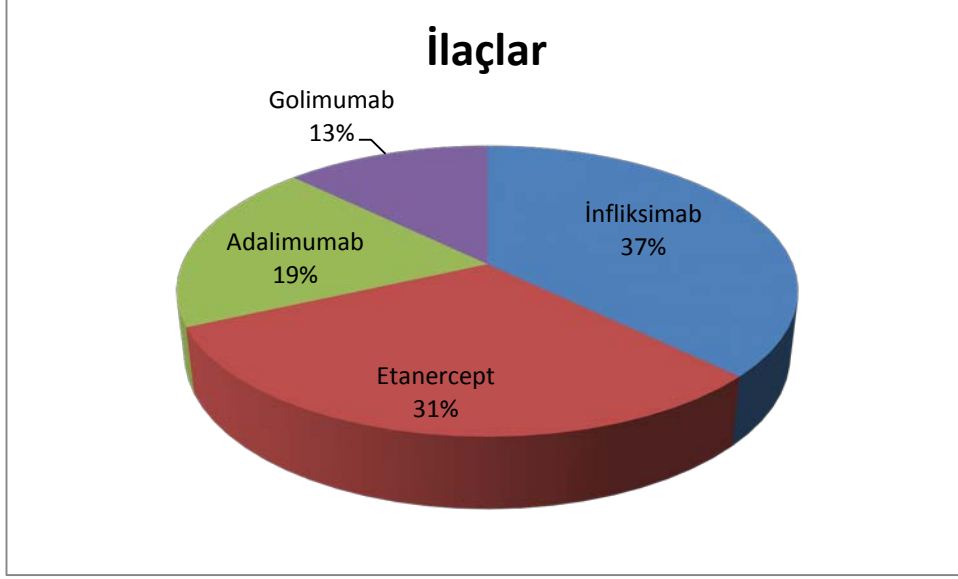
Primer hastalık tanısında %42,7 romatoid artrit (RA), %38,2 ankilozan spondilit (AS), %13,6 psöriazis (PS), %5,5 psöriatik artrit (PSA) görüldü.

Hastaların %1,8 inde tüberküloz hastası ile temas öyküsü vardı. Hastaların % 89 (n=98) en az bir BCG skarı mevcuttu. Hiçbir hastada geçirilmiş TB hikayesi yoktu. Çalışmaya alınan hastaların demografik bulguları Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların demografik bulguları

Demografik özellikler	olgu		Demografik özellikler	olgu	
	sayısı	%		sayısı	%
	(n=110)			(n=110)	
Cinsiyet			İlaçlar		
<i>Erkek/Kadın</i>	58/52	53/47	<i>İnfliksimab</i>	41	37,3
Yaş ortalaması (yıl)	45,1		<i>Etanercept</i>	34	30,9
Primer hastalık			<i>Adalimumab</i>	21	19,1
<i>RA</i>	47	42,7	<i>Golimumab</i>	14	12,7
<i>AS</i>	42	38,2	TB teması		
<i>PS</i>	15	13,6	<i>Var</i>	2	1,8
<i>PSA</i>	6	5,5	<i>Yok</i>	108	98,2
Ek immüsupresif tedavi			BCG skarı		
<i>Metotreksat</i>	84	76	<i>Var</i>	98	89
<i>Salazoprin</i>	50	45	<i>Yok</i>	12	11
<i>Prednol</i>	92	45			
<i>Metotreksat+prednol</i>	46	42			

Hastaların % 37,3 (n=41) i infliksimab, % 30,9 (n=34) etanercept, % 19,1 (n=21) adalimumab, % 12,7 (n=14) ü golimumab kullanıyordu (Şekil:5).



Şekil 5: Kullanılan anti TNF- α ilaç oranları

Hastaların radyolojik özelliklerine baktığımızda PA akciğer grafilerinde %86,4 (n=95) normal, % 7,3 (n=8) nodül, %5,5 (n=6) sekel fibrotik değişiklikler, %0,9 (n=1) infiltrasyon mevcuttu (Tablo:9).

İlk TDT değeri “5mm ve üzeri” olan 65 hastaya 9 ay süreyle günlük 300 mg INH profilaksisi başlanmış, 3 hasta tedaviyi reddettiği için başlanmamıştır. INH profilaksisi olgulardan sadece birisinde INH profilaksisine bağlı karaciğer fonksiyon testi (KCFT) yüksekliği nedeniyle kemoprofilaksi kesilmek zorunda kalındı (Tablo:9).

Tablo 9: Çalışmaya alınan hastaların radyolojik bulguları ve takipleri

Radyolojik bulguları ve özellikleri					
Akciğer grafisi	Kişi sayısı	%	Kemoprofilaksi	Kişi sayısı	%
	(n=110)			(n=110)	
Normal	95	86,4	Alan	83	75
Sekel-fibrotik	6	5,5	Almayan	27	25
Nodül	8	7,3	Endikasyon olduğu	3	
İnfiltrasyon	1	0,9	halde almayan		
İlk TDT			Yan etki nedeniyle		
1-4 mm	42	38,2	Tedavi kesilen	1	
≥ 5mm	68	61,8	Tedavi tamamlayan	82	
TDT konversiyon			Tb hastalığı gelişen		
Evet	14		Evet	2	1,8
Hayır	24		Hayır	108	98,2

TDT de 5mm sınır değer olarak kabul edildi, hastalar alınan bu sınır değere göre başlangıç TDT değeri “5mm nin altı” ve “5mm ve üzeri” olarak iki gruba ayrıldı.

TDT değeri “5mm den az” olan grupta kadınların oranı (%64.3), “5mm ve üzeri” olan grupta ise erkeklerin oranı (%63.2) ile anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,006) (Tablo:10).

Kadınların %51.9’unun (n=27) TDT sonucu “5mm den az” iken %48.1’inin (n=25) test sonucu “5mm ve daha fazla” idi (Tablo:10).

Tablo 10: Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	İlk TDT<5 mm n=42	İlk TDT≥5 mm n=68	<i>p</i>
Erkek, % (n)	%35,7 (n=15)	%63,2 (n=43)	0,006
Kadın, % (n)	%64,3 (n=27)	%36,8 (n=25)	

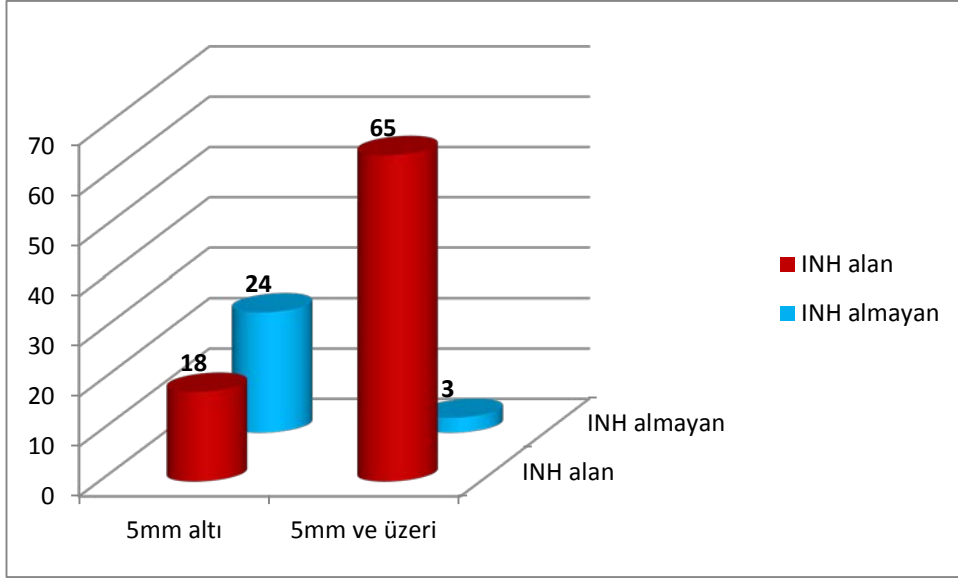
Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.480$). Sigara paket yılı ve takip süresi bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.354$, $p=0.059$). Anti-Tnf- α tedavi süresi ve BCG sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

İlk TDT değeri “5mm altı” olan grubun toplam immünsüpresif tedavi süresi anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.033$). Tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11: Gruplar arası karşılaştırılma ve takip süreleri

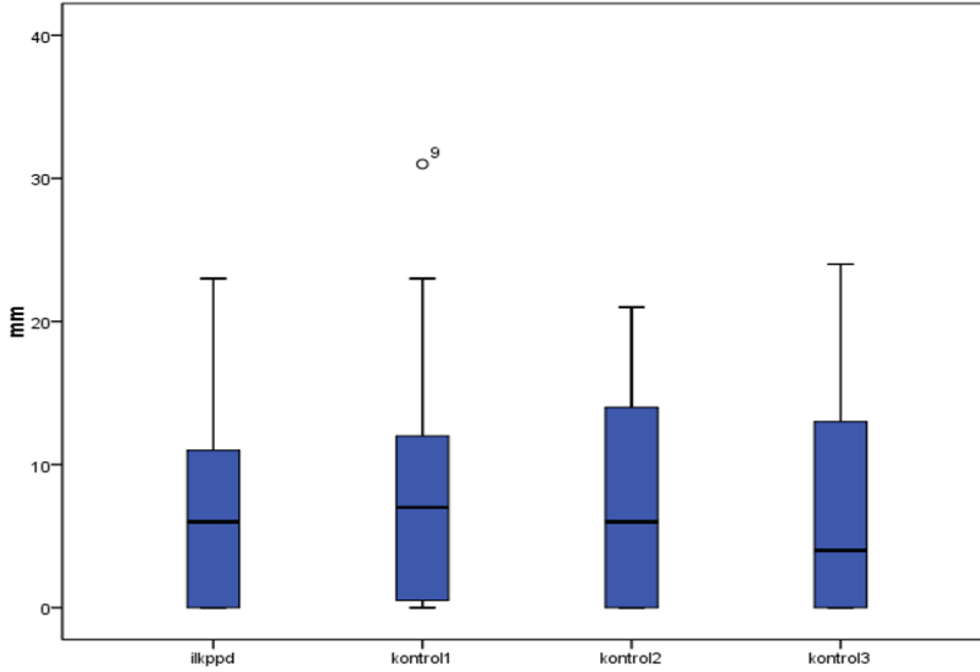
Özellik	TDT< 5 mm Median (min-max)	TDT 5 ≥ mm Median (min-max)	p
Yaş	45 (23-77)	43 (23-74)	0,480
Sigara (<i>pkt/yıl</i>)	17 (3-50)	14,5 (2-50)	0,354
Takip süresi (<i>yıl</i>)	9,5 (1-40)	6 (1-30)	0,059
Anti TNF- α süresi (<i>yıl</i>)	2 (1-8)	2 (1-9)	0,367
BCG skar sayısı	1 (0-1)	1 (0-2)	0,261
Toplam immünsüpresif tedavi süresi (<i>yıl</i>)	5,5 (1-40)	5 (1-20)	0,033

Hastaların 2 yıllık takiplerinde yani ilk TDT değeri 5mm altında olup ilk 2 yılda 5mm ve üzerinde ölçülenler konversiyon olarak kabul edildi ve 14 hastada TDT konversiyonu görüldü. Sonraki takiplerde 4 hastanın daha TDT sinin pozitifleştiği izlendi. Bu 18 hastaya (%42,9) INH profilaksisi başlandı. (Tablo:12) (şekil6).



Şekil 6: Grupların INH profilaksisi alma oranları

Yıllık TDT takiplerinde başlangıca göre istatistiksel anlamlı artış gözlemlendi ($p < 0.001$) (şekil 7). Post hoc teste göre kontrol 1 ve kontrol 2 periyotlarında ölçülen TDT değerleri dışında periyotların diğer tüm ikili karşılaştırmaları sonucunda anlamlı artış saptanmıştır TDT takip değerleri Tablo 12’de özetlenmiştir.



Şekil 7: TDT değer takipleri

Tablo 12: TDT takip ve karşılaştırma sonuçları

	Kişi sayısı	Mean	Median(min-max)	Post hoc	P
İlk TDT	110	6,90	6,00(0-23)	İlkppd- kontrol1	0.013
Kontrol 1	75	7,69	7,00(0-31)	İlkppd- kontrol2	<0.001
Kontrol 2	64	7,52	6,00(0-21)	İlkppd- kontrol3	<0.001
Kontrol 3	38	6,92	4,00(0-24)	kontrol1- kontrol2	0.838
				kontrol1- kontrol3	<0.001
				kontrol2- kontrol3	0.003

Kullanılan ilaç türüne göre gruplar arasında anlamlı bir fark vardı (p=0.012) Adalimumab ilacını kullananların 12'si TDT değeri "5 mm altı" olan grupta iken Golimumab ilacını kullanan 14 olgunun 13'ü "5mm ve üzeri" grupta idi (Tablo:13).

Tablo 13: Gruplar arasında ilaç kullanım oranları

	TDT <5mm	TDT ≥5mm	p
	Yüzde/kişi sayısı	Yüzde/kişi sayısı	
Etanercept	%38,1 (n=16)	%26,5 (n=18)	
İnfliksimab	%31,0 (n=13)	%41,2 (n=28)	
Adalimumab	%28,6 (n=12)	%13,2 (n=9)	0,012
Golimumab	%2,4 (n=1)	%19,1 (n=13)	
Toplam	%38,2 (n=42)	%61,8 (n=68)	

Bir erkek bir kadın olmak üzere iki hastada INH profilaksisini 9 ay süreyle günlük 300 mg almasına rağmen aktif tüberküloz geliştiği görüldü. Erkek hastanın primer hastalığı ankilozan spondilit iken kadın hastanın psöriazis idi. Her iki hastada da geçirilmiş TB hikayesi yok iken kadın hastanın eşinin 2007 yılında pulmoner TB için tedavi aldığı öğrenildi yani TB teması mevcuttu. Hastaya 2010 yılında infliksimab tedavisi başlanmış ve hasta 9 ay günlük 300 mg INH profilaksisini tamamlamıştı. 2012 yılında cilt lezyonlarından başka şikayeti olmayan hastanın PA akciğer grafisinde infiltrasyon izlendiği için balgam istendi ve bronkoskopi yapıldı post bronkoskopik balgamında ARB (++++) olarak saptandı ve anti TNF- α tedavisi kesilerek anti TB tedavi başlandı. Antibiyogramı pirazinamid, etambutol, rifampisin, streptomisin ve INH duyarlı olarak geldi.

Erkek hasta ise etanersept tedavisi altında boyunda ve axiller bölgedeki şişliklerden akıntının yanında öksürük, balgam şikayeti ile başvurdu. PA akciğer grafisinde opasite izlenen hastadan balgamında ve servikal bölgedeki akıntılardan ARB istendi, biyopsi yapıldı. Sonrasında non spesifik antibiyotik tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavisine yanıtı olmayan ve ARB sonucu negatif olan hastadan akciğer tomografisi çekildi. Supraklavikülerden lenf biyopsi yapıldı. Patolojisinin nekrotizan granülamatöz gelmesi üzerine anti TB tedavi başlandı, sonrasında alınmış olan lenf akıntısı ve balgam mikobakteri kültürü pozitif gelirken, balgam ve sürüntünün antibiyogramında INH ve S direnci görüldü, diğer ilaçlara duyarlı idi (Tablo 14).

Tablo 14: Tüberküloz tanısı alan hastaların bulguları

Hastaların bulguları		
Özellikler	Hasta 1	Hasta 2
Cins	E	K
Yaş	33	45
Primer hastalık	AS	Psöriazis
Primer hastalık süresi	13 yıl	5 yıl
Geçirilmiş TB öyküsü	Yok	Yok
Tb teması	Yok	Var
BCG skarı	Var	Var
Anti-TNF ilaç	Etanersept	İnfliksımab
Ek immünsüpresif ilaç	Salazopyrin	Salazopyrin
İmmünsüpresif tedavi süresi	13 yıl	5 yıl
İlk TDT	8 mm	14 mm
INH kemoprofilaksi süresi	9 ay	9 ay
PA lezyonu	Sekel fibrotik	İnfiltrasyon
Tb tipi	TB lenfadenit, pulmoner TB	Pulmoner TB
Tanı yöntemi	Mikrobiyolojik , sitolojik	Mikrobiyolojik, radyolojik
ARB	Negatif	Pozitif
İlaç direnci	Streptomisin, INH	Hepsine duyarlı
M.bovis	negatif	Negatif

5.TARTIŞMA

Son 10 yıldır yaygın olarak kullanılan anti-TNF- α ilaçlar, TNF- α nın biyolojik aktivitesini antagonise ederek granümatöz inflamasyonu baskımlarken bunun sonucunda TB başta olmak üzere fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (59). Bu durum göz önüne alındığında LTBE reaktivasyonu ile bağlantılı olması şaşırtıcı değildir. LTBE olan bireylerdeki en önemli risk hayatlarının bir döneminde aktif TB enfeksiyonu gelişmesidir. TB enfeksiyonunun hastalığa ilerleme riski konağa ait risk faktörlerine göre değişmektedir. Bu risk normal populasyonda %5-10 arasındadır ve aktif hastalık gelişme riski, enfeksiyonun edinilmesinden sonraki ilk 2 yıl içinde çok yüksektir (60) Hem anti TNF- α kullanan hastaları hem de toplum sağlığını korumak için RAED kılavuzu kullanılarak TB hastalığı riski altındaki hastalar TDT testi ve PA akciğer grafisi ile rutin olarak takip edilmekte ve gerekli görüldüğünde kemoprofilaksi verilmektedir. Son yıllarda HIV enfeksiyonu, immunosüpresif tedavi, hematolojik kanserler, kronik böbrek hastalığı gibi bağışıklık sisteminin baskımlandığı klinik durumlarda TDT'nin aneşisine sık rastlanılmaktadır. Ayrıca bu hasta gruplarında tüberküloz hastalığının görülme sıklığı normal popülasyona göre çok daha yüksektir ve atipik klinik seyir daha yüksek oranda görülmektedir. Bu yüzden bu hasta gruplarında TB enfeksiyonu tanısının doğru konulması hastalık morbidite ve mortalitesinde belirgin azalma sağlayacaktır (61).

TDT günümüzde DSÖ ya da Amerikan toraks derneği (ATS) protokolüne göre uygulanmaktadır (62). TDT doğru uygulansa ve doğru yorumlansa dahi tüberküloz hastalığının tanısında yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Nash ve ark. çalışmasında aktif akciğer tüberkülozlu hastaların %25'inde TDT yanlış negatif sonuç vermiştir (63). Yaşlı hastalarda TDT'nin güvenilir bir tanı aracı olmadığı bildirilmiştir. Yaşlı hastaların immün durumundaki baskılanma T-lenfosit fonksiyonlarını bozarak, TDT negatifliğine neden olabilmektedir (64). Ursavaş ve ark. çalışmasında 116 aktif tüberkülozlu olgudan 4'ünde KBY tanısı olup yalnızca 1 tanesinde TDT endurasyonu 10 mm'nin üzerinde görülmüştür. Mortalite oranları açısından yapılan değerlendirmede ise akciğer tüberkülozu nedeniyle kaybedilen 7 olgunun 5'inde (%71.4) TDT 10 mm'nin altında bulunmuştur. Akciğer tüberkülozu nedeniyle kaybedilen olguların çoğunda TDT'nin 10 mm altında olmasının nedeni

muhtemelen bu olguların immunitelerin zayıflığı ile ilişkilendirilmiş ve hatta immünsüprese aktif TB hastalarında TDT 10 mm altında olanlarda daha mortal seyrettiği iddia edilmiştir (65).

Tameris ve ark. 2009-2011 yılları arasında modified vaccinia Ankara virus expressing antigen 85A (MVA85A) isimli yeni bir aşı üzerinde, çift kör, randomize, plasebo-kontrollü faz 2B çalışmasında BCG aşılı 2797 infant üzerinde (1399 MVA85A, 1398 plasebo) aşılama yapıp 3 yıl takip edilmiş ve aşının etkinliği %17 bulunurken, tam olarak etkinliği kabul edilmeyip daha ileri araştırmalar önerilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda da Nash ve ark. benzer şekilde anti TNF- α ve diğer immünsüpresif tedavi süresi, INH profilaksi süresi, BCG sayısı ile TDT değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Olguların %89'unda en az 1 BCG skarı vardı. TB hastalığı gelişen iki olgumuzun da hem INH profilaksisi aldığı hem de BCG aşılı olduğunu düşünürsek INH profilaksisinin ve BCG'nin kesin koruma sağlamadığı görüldü.

Literatürde TB enfeksiyonunun tanısında TDT'nin BCG'den etkilendiğini gösteren çalışmalara karşın bunun aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (67,68).

Pai ve arkadaşlarının sağlık çalışanlarında, Dogra ve arkadaşlarının ise Hindistan'da çocuklarda yaptıkları çalışmada BCG aşılmasının TDT üzerine etkisi az bulunmuştur (69,70). Tüberkülozun endemik olarak görüldüğü ve BCG'nin rutin aşı programında olduğu Gambia'da LTBE tanısı için ev içi temaslı çocuklarda yapılan bir çalışmada T SPOT-TB, QFT-GIT ve TDT'nin kullanımlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada hiçbir testin önceki BCG aşılmasından etkilenmediği saptanmıştır (71)

Aksine Floyd ve arkadaşları tekrarlayan BCG aşılmasının TDT'ne etkisinin yüksek olduğunu saptamışlardır (72). Jentoft ve ark. tarafından Norveç'te 1200 sağlıklı erişkinde yapılan çalışmada olguların yalnızca %7'sinde TDT 10 mm ve üzerinde saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımının 10 mm üzerinde TDT üzerinde etkili faktörler olduğu bildirilmiştir (73). Uçan ve arkadaşlarının 2835 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, birden fazla aşısı olanların TDT sonuçlarının ortalaması aşılı olmayan ve 1 BCG aşısı olanlardan anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur (74). Rose ve ark. TDT'nin tüberküloz basili ile enfekte kişilerin belirlenmesinde etkili bir test olduğunu ancak her toplumun kendi sınır değerlerini belirlemesi gerektiğini vurgulamıştır (75). Karadağ ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise TDT uygulanan 1071 olgudan %79.3'ünde endurasyon çapı 10 mm ve üzerinde bulunmuştur (76). Çalışmamızda TDT sonucu "5mm'nin altı" ve "5mm ve üzeri" şeklinde gruplandırıldığında yaş ortalamaları, sigara paket yılı ve takip süresi ortanca değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2001 yılında dünya çapında infliximab ile tedavi edilen 147.000 hastada 70 tüberküloz vakası rapor edilmiştir. Rapordan iki ay sonra bu sayı 117'ye çıkmıştır (77).

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, anti-TNF- α tedavisi kullanan hastalarda TB hastalık sıklığı %1.1 bulunmuştur ve genel popülasyonla kıyaslandığında yaklaşık 23 kat daha yüksektir (78). Hanta ve ark.nın 192 hasta ile yaptığı bir çalışmada profilaksi almamış 3 hastanın (1 pulmoner, 2 ekstrapulmoner) tüberküloz tanısı aldığı, hastalardan bir tanesinin etanercept, iki tanesinin ise infliximab kullandığı bildirilmiştir. Bu çalışmadaki aktif tüberküloz gelişme oranı %1.5 olarak bulunmuştur (79). Çağatay ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı başka bir çalışmada, anti TNF tedavi alan 702 hasta takip edilmiş, LTBE taraması TDT ile pozitif olan 583 olguya 9 aylık INH kemoprofilaksisi verilmiş, 6 kişide (4 pulmoner, 2 ekstrapulmoner olmak üzere) %0.85 TB hastalığı gelişmiştir. Ancak TB gelişen tüm hastalarda önceden diğer immünsüpresif tedavi uygulaması olduğu ifade edilmiştir. Bir hasta kemoprofilaksi almamış, bir diğerinin de geçmişte tüberküloz hikayesi olup, 6 ay INH kemoprofilaksisi almıştır (80).

Sichletidis ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışma da, 6 ay INH veya 3 ay INH +RIF kemoprofilaksisi alan, anti-TNF- α tedavi verilen 36 hastanın 7'sinde TB hastalığı geliştiği saptanmıştır. Beş hastaya infliksimab, iki hastaya adalimumab tedavisi verilmiştir (81).İspanya'da infliximab kullanan hastalar arasında 2003 yılında yayınlanan bir çalışma da 17 tüberküloz olgusu saptanmış ve bu hasta grubunda TB gelişme sıklığı 2000 yılında 1893/100.000, 2001 yılında ise 1113/100.000 olarak bildirilmiştir (82). LTBE reaktivasyonunun infliksimab

(136/100000hasta/yıl) ve adalimumab (144/100000) kullanan hastalarda etanercept (39/100 000) kullananlara göre daha yüksek bulunmuş (83,84).

Kurt ve arkadaşlarının romatolojik hastalık tanısı olan 86 olgu ile yaptığı prospektif çalışmada, 58 olguya 9 ay süreyle kemoprofilaksi verilmiş ve iki aylık takiplerde tüberküloz gelişimi izlenmemiştir. (85).

Çalışmamızda takip edilen 110 hastadan, bir pulmoner, bir pulmoner+TB lenfadenit olmak üzere iki hastada (%1,8) 9 ay günlük 300 mg INH kemoprofilaksisi almalarına rağmen TB hastalığı geliştiği görüldü. Bazı çalışmalarda etanercept kullanan hastalarda diğer anti TNF- α ilaçlara göre daha az LTBE reaktivasyonu geliştiği iddia edilmesine rağmen bizim çalışmamızda ise hastalardan birisi etanercept diğeri infliksimab kullanıyordu. Hastalardan birisinin antibiyogramı Streptomisin ve INH dirençli iken diğer hastanın antibiyogramı tüm ilaçlara duyarlı idi. INH profilaksisi altında TB hastalığı gelişmeyen çalışmalar olduğunu göz önüne alırsak INH profilaksisinin kesin koruma sağlayıp sağlamadığı ve INH profilaksisi sonrasında gelişen TB hastalığında direnç geliştirme riskleri için ileri inceleme gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların %37,3 infliksimab, %30,9 etanercept, %19,1 adalimumab, %12,7 golimumab kullanıyordu. TB hastalığı gelişen olguların etanercept ve infliksimab kullanan iki hastada görülmesinin bu orana bağlı olabileceği gibi aksini belirten çalışmalar olduğu için daha çok sayıda olguyu içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

RAED 2002 yılında yaptığı kılavuz çalışmasında ülkemizde BCG aşısının rutin uygulamasından dolayı TDT'yi 10 mm sınır olarak kabul etmiş ve bunun üzerinde olan hastalarda LTBE tedavisi önermiştir. Ancak 2005 yılında yapılan toplantıda dünyadaki son gelişmeler ışığında TDT'nin sınırı 5mm'ye indirilmiş, 5 mm ve üzerindeki değerlere profilaksi önerilmiştir. Ayrıca 0-4 mm TDT saptanan hastalarda testin 1 hafta içinde tekrarlanması ve anejrik olan hastalar mevcut hastalıkları veya daha önceden aldıkları immünsüpresif tedaviler nedeniyle TDT'ye yanıt veremedikleri varsayımı ile profilaksiye alınması önerilmiştir (8).

Çalışmamızda hastaların 83 tanesi 2005 RAED uzlaşısı raporuna göre INH kemoprofilaksisi almış 3 tanesi de alması gerektiği halde kabul etmemişlerdir. İlk TDT değerlerine göre profilaksi almasına gerek görülmeyen %42,9 hastaya sonraki

TDT takiplerinde INH profilaksisi başlanmıştır. Profilaksi alan 83 hastadan sadece 1 tanesi semptomatik KCFT yüksekliği nedeniyle profilaksisi kesilmek zorunda kalmıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda; ülkemizdeki INH direnci sıklığı göz önüne alındığında sekel lezyonları ve temas öyküsü olan hastalar başta olmak üzere tüm hastalar, profilaksi almış olsalar da tüberküloz hastalığı riski açısından anti TNF- α tedavisi süresince yakın takip edilmelidir.

Daha önceden immünsüprese tedavi almış ya da almakta olan veya herhangi bir nedenle immünsüprese olan hastalar ve rutin BCG'li hastalarda TDT nin spesifitesinin ve sensitivitesinin azalmış olması nedeniyle, prospektif çalışmalar ışığında yeni testler ve aşular geliştirilmesi ihtiyacı olduğu kanaatine varılmıştır.

Özellikle tüberküloz için endemik olan ve rutin BCG yapılan ülkelerde tedavi başlangıcında TDT negatifliğinin düşük görülmesi, takiplerde birçok hastaya TDT artışı veya temas gibi nedenlerle INH profilaksisi başlanmak zorunda kalınması ve INH toksisitesinin az sayıda hastada izlenmesi nedeniyle INH profilaksisinin rutin immünsupresif tedavi alacak her hastaya başlanabilirliği tartışılmalıdır.

2005 RAED ve biyolojik ajan kullanım kılavuzunun romatoloji, dermatoloji, fizik tedavi ve göğüs hastalıkları gibi ilgili tüm bölümlerin önerisi alınarak revize edilmesi ve güncellenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1 WHO Global Tuberculosis 2014 Report

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1

2 Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Tüberküloz Daire Başkanlığı

http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/1-TB_Olgularinin_Dagilimi_2013.pdf

3 World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO Report 2009. Geneva, Switzerland

4 Gardam, Michael A., et al. "Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management." *The Lancet infectious diseases* 3.3 (2003): 148-155.

5 Keane, Joseph, et al. "Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent." *New England Journal of Medicine* 345.15 (2001): 1098-1104.

6 Salih, P. A. Y. "Romatizmal Hastalıklarda Anti-TNF İlaç Kullanımı." *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 26.4 (2006): 430-440.

7 Listing, Joachim, et al. "Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents." *Arthritis & Rheumatism* 52.11 (2005): 3403-3412.

8 Keser, G., H. Direskeneli, and N. Akkoç. "TNF- α engelleyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gereken önlemler." *RAED II. Uzlaflı Toplantı Raporu* 7 (2005).

9 Daniel, Thomas M. "The history of tuberculosis." *Respiratory medicine* 100.11 (2006): 1862-1870.

10 Haggard, Howard W. "The doctor in history." *The Journal of Nervous and Mental Disease* 82.1 (1935): 103-104.

11 BARIŞ, Y. İzzettin. "Tüberküloz Tarihi."

12 Klinisyen, İseman MD. "Çin Tüberküloz Kılavuzu." Çeviren: Dr. Fıref Özkara. Nobel Tıp Kitab Evi (2002).

13 American Thoracic Society. "Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children." *Am J Respir Crit Care Med* 161 (2000): 1376-1395.

14 Tsukamura, M. "Adansonian classification of mycobacteria." *Journal of general microbiology* 45.2 (1966): 253-273.

-
- 15 Haas, David W., and Roger M. Des Prez. "Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: a historical perspective on recent developments." *The American journal of medicine* 96.5 (1994): 439-450.
- 16 Styblo, Karel. "Recent advances in epidemiological research in tuberculosis." *Advances in tuberculosis research. Fortschritte der Tuberkuloseforschung. Progres de l'exploration de la tuberculose* 20 (1979): 1-63.
- 17 Tüberkülozu, Kocabaş A. Akciğer. "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Kocabaş A (Editörler)." *İnfeksiyon Hastalıkları'nda Akciğer Tüberkülozu kitabında. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi* (1996): 396-443.
- 18 Kılıçaslan, Z. Dünyada. "Türkiye'de tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrolü." *İnfeksiyon hastalıkları serisi* 4.1 (2001): 5-13.
- 19 Dannenberg Jr, A. M. "Pathogenesis of pulmonary *Mycobacterium bovis* infection: basic principles established by the rabbit model." *Tuberculosis* 81.1 (2001): 87-96.
- 20 Kaufmann, Stefan HE. "How can immunology contribute to the control of tuberculosis?." *Nature Reviews Immunology* 1.1 (2001): 20-30.
- 21 Flynn, JoAnne L., and John Chan. "Immunology of tuberculosis." *Annual review of immunology* 19.1 (2001): 93-129.
- 22 Abbas, Abul K., Andrew HH Lichtman, and Shiv Pillai. *Cellular and molecular immunology*. Elsevier Health Sciences, 1994.
- 23 Iseman, M. D. "Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu: immünite ve patogenez (çev: Özkara fi)." *İstanbul: Nobel Matbaacılık* (2002): 63-91.
- 24 Li, Baiqing, et al. "Disease-specific changes in gammadelta T cell repertoire and function in patients with pulmonary tuberculosis." *The Journal of Immunology* 157.9 (1996): 4222-4229.
- 25 Rieder, Hans L. "Commentary: Reconciling historical epidemiological, bacteriological and immunological observations in tuberculosis." *International journal of epidemiology* 37.5 (2008): 932-934.
- 26 Arend, Sandra M., and Jaap T. van Dissel. "Evidence of endogenous reactivation of tuberculosis after a long period of latency." *Journal of Infectious Diseases* 186.6 (2002): 876-877.

-
- 27 Mack, U., et al. "LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement." *European Respiratory Journal* 33.5 (2009): 956-973.
- 28 Özbal, Yusuf. "TÜBERKÜLOZ İMMÜNOLOJİSİ."
- 29 Raja, Alamelu. "Immunology of tuberculosis." *Indian Journal of Medical Research* 120.Oct (2004): 213-232.
- 30 Toossi, Z. "Cytokine circuits in tuberculosis." *Infectious Agents and Disease* 5.2 (1996): 98.
- 31 Nicod, Laurent P. "Immunology of tuberculosis." *Swiss medical weekly* 137.25/26 (2007): 357.
- 32 Huebner, Robin E., Maybelle F. Schein, and John B. Bass Jr. "The tuberculin skin test." *Clinical Infectious Diseases* (1993): 968-975.
- 33 Sbarbaro, J. A. "Skin test antigens: an evaluation whose time has come." *The American review of respiratory disease* 118.1 (1978): 1.
- 34 Salisbury, D. M., and Norman T. Begg. "1996 immunisation against infectious disease." (1996).
- 35 Daniel, T. M. "The immunology of tuberculosis." *Clinics in chest medicine* 1.2 (1980): 189.
- 36 Soysal, Ahmet, et al. "Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study." *The Lancet* 366.9495 (2005): 1443-1451.
- 37 Holden, Melvin, Michael R. Dubin, and Paul H. Diamond. "Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis." *New England Journal of Medicine* 285.27 (1971): 1506-1509.
- 38 Cohn, David L., et al. "Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49.6 (2000): 1-54.
- 39 Camussi, Giovanni, et al. "The molecular action of tumor necrosis factor- α ." *European Journal of Biochemistry* 202.1 (1991): 3-14.
- 40 Black, Roy A., et al. "A metalloproteinase disintegrin that releases tumour necrosis factor-R from cells." *Nature* 385.6618 (1997): 729-733.
- 41 Beutler, Bruce, and Anthony Cerami. "The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response." *Annual review of immunology* 7.1 (1989): 625-655.

-
- 42 Feldmann, Marc, and Ravinder N. Maini. "Anti-TNF α therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?." *Annual review of immunology* 19.1 (2001): 163-196.
- 43 Flynn, JoAnne L., et al. "Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice." *Immunity* 2.6 (1995): 561-572.
- 44 Roach, Daniel R., et al. "TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection." *The Journal of immunology* 168.9 (2002): 4620-4627.
- 45 Braun, JÜRgen, et al. "Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis." *Arthritis & Rheumatism* 38.4 (1995): 499-505.
- 46 Feldmann, Marc, Fionula M. Brennan, and Ravinder N. Maini. "Role of cytokines in rheumatoid arthritis." *Annual review of immunology* 14.1 (1996): 397-440.
- 47 Allendoerfer, Ruth, and George S. Deepe. "Blockade of endogenous TNF- α exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms." *The Journal of Immunology* 160.12 (1998): 6072-6082.
- 48 Rothe, Joachim, et al. "Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to IMF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*." *Nature* 364.6440 (1993): 798-802.
- 49 Algood, Holly M. Scott, Philana Ling Lin, and JoAnne L. Flynn. "Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis." *Clinical Infectious Diseases* 41.Supplement 3 (2005): S189-S193.
- 50 Moore, Thomas A., et al. "Anti-Tumor Necrosis Factor-[α] Therapy During Murine *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Increased Mortality in the Absence of Liver Injury." *Shock* 20.4 (2003): 309-315.
- 51 Pfeffer, Klaus, et al. "Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. monocytogenes* infection." *Cell* 73.3 (1993): 457-467.
- 52 Jacobs, Muazzam, et al. "Tumor necrosis factor receptor 2 plays a minor role for mycobacterial immunity." *Pathobiology* 68.2 (2000): 68-75.

-
- 53 Thoma-Uszynski, Sybille, et al. "Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors." *Science* 291.5508 (2001): 1544-1547.
- 54 Mohan, Vellore P., et al. "Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology." *Infection and immunity* 69.3 (2001): 1847-1855.
- 55 Wallis, Robert S. "Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks." *The Lancet infectious diseases* 8.10 (2008): 601-611.
- 56 Scallon, Bernie, et al. "Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 301.2 (2002): 418-426.
- 57 Dinarello, Charles A. "Differences between anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment." *The Journal of Rheumatology* 74 (2005): 40-47.
- 58 Direskeneli, H., Z. Kılıçaslan, and M. Inanc. "Evaluation of patients for tuberculosis prior to treatment with anti-tumor necrosis factor- α biological agents (Consensus Meeting Report)." *Marmara Med J* 15 (2002): 273-276.
- 59 John, H., et al. "Regional survey of tuberculosis risk assessment in rheumatology outpatients commencing anti-TNF- α treatment in relation to British Thoracic Society guidelines." *Clinical medicine* 9.3 (2009): 225-230.
- 60 Bloch, Alan B. "Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis." *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports* (1995): 18-34.
- 61 Gordin, Fred M., et al. "A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis." *New England Journal of Medicine* 337.5 (1997): 315-320.
- 62 Huebner, Robin E., Maybelle F. Schein, and John B. Bass Jr. "The tuberculin skin test." *Clinical Infectious Diseases* (1993): 968-975.
- 63 Nash, D. R., and J. E. Douglass. "Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses." *CHEST Journal* 77.1 (1980): 32-37.

-
- 64 Leung, Chi C., et al. "Tuberculosis in older people: a retrospective and comparative study from Hong Kong." *Journal of the American Geriatrics Society* 50.7 (2002): 1219-1226.
- 65 Ursavaş, Ahmet, et al. "Tüberküloz tanısında tüberkülin deri testinin güvenilirliği ve bazı parametreler ile ilişkisi." *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 30.1 (2004): 11-15.
- 66 Tameris, Michele D., et al. "Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial." *The Lancet* 381.9871 (2013): 1021-1028.
- 67 Mazurek, Gerald H., et al. "Comparison of a whole-blood interferon γ assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection." *Jama* 286.14 (2001): 1740-1747.
- 68 Ewer, Katie, et al. "Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak." *The Lancet* 361.9364 (2003): 1168-1173.
- 69 Pai, Madhukar, et al. "*Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon γ assay with tuberculin skin testing." *Jama* 293.22 (2005): 2746-2755.
- 70 Dogra, Sandeep, et al. "Comparison of a whole blood interferon- γ assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India." *Journal of Infection* 54.3 (2007): 267-276.
- 71 Adetifa, Ifedayo MO, et al. "Commercial interferon gamma release assays compared to the tuberculin skin test for diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in childhood contacts in the Gambia." *The Pediatric infectious disease journal* 29.5 (2010): 439-443.
- 72 Floyd, Sian, et al. "Kinetics of delayed-type hypersensitivity to tuberculin induced by bacille Calmette-Guerin vaccination in northern Malawi." *Journal of Infectious Diseases* 186.6 (2002): 807-814.
- 73 Jentoft, H. F., et al. "Tuberculin reactivity: prevalence and predictors in BCG-vaccinated young Norwegian adults." *Respiratory medicine* 96.12 (2002): 1033-1039.

-
- 74 Başhekimlik, Halk Sağlığı Uzmanı-İzmir. "Tüberkülin testi sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler." *Toraks Dergisi* 1 (2000): 25-29.
- 75 Rose, David N., Clyde B. Schechter, and Jack J. Adler. "Interpretation of the tuberculin skin test." *Journal of general internal medicine* 10.11 (1995): 635-642.
- 76 Karadağ, M., N. Özyardımcı, and O. R. Gözü. "Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1993 yılı PPD uygulamalarının değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1994; 42: 257-9. 8. Kıter G, Uçan ES. *Tüberkülozdan korunma.*" *Toraks Dergisi* 2 (2001): 85-90.
- 77 Lim, Wei Shen, R. J. Powell, and I. D. Johnston. "Tuberculosis and treatment with infliximab." *N Engl J Med* 346.8 (2002): 623-6.
- 78 Doğan, Coşkun, et al. "Anti TNF-alfa kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı." *Türk Toraks Derg* 13 (2012): 93-8.
- 79 Hanta, Ismail, et al. "The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients." *Clinical rheumatology* 27.9 (2008): 1083-1086.
- 80 Cagatay, Tulin, et al. "Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis." *Rheumatology international* 30.11 (2010): 1459-1463.
- 81 Sichletidis, L., et al. "Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 10.10 (2006): 1127-1132.
- 82 Gómez-Reino, Juan J., et al. "Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report." *Arthritis & Rheumatism* 48.8 (2003): 2122-2127.
- 83 Tubach, Florence, 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." *Arthritis & Rheumatism* 60.7 (2009): 1884-1894.
- 84 Dixon, W. G., 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)." *Annals of the rheumatic diseases* 69.3 (2010): 522-528.

85 Kurt, Ozlem Kar, 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." *Wiener klinische Wochenschrift* 125.19-20 (2013): 616-620.