



Anti-TNF Tedavisi ve Enfeksiyon: Tedavi Öncesi Değerlendirme ve Tedavi Sırasında Gelişen Enfeksiyonlar

Anti-TNF Therapy and Infection: Pre-therapy Evaluation and Assessment of Infections in Patients Receiving Anti-TNF Therapy

Deniz GÜR ALTUNAY¹(iD), Serpil EROL²(iD), Şule DAMLACA³(iD)

¹ Kocaeli Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

Makale atfı: Gür Altunay D, Erol S, Damlaca Ş. Anti-TNF tedavisi ve enfeksiyon: Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi sırasında gelişen enfeksiyonlar. FLORA 2025;30(2):145-155.

ÖZ

Giriş: Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)'nın işlevleri anti-TNF tedaviler ile baskılanabilmekte ve çeşitli enfeksiyonlara yatkınlık oluşabilmektedir. Çalışmada inflamatuvar hastalıkları nedeniyle anti-TNF tedavi başlanan olguların tedavi öncesi değerlendirmeleri, tedavi süresince gelişen enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlarla ilişkili risk faktörlerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Anti-TNF tedavi başlanması planlanmış olan 43 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların bilinen hastalıkları, kullandıkları ilaçları, bağışıklanma durumu ve tetkik sonuçları, olguların kendisinden ve hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Tüm olgular anti-TNF tedavi süresince en az bir yıl prospektif gözlemsel olarak izlenmiş ve gelişen enfeksiyonlar kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmadaki olguların 25 (%58.1)'i erkek ve 18 (%41.9)'i kadındır. Yaş ortalaması 41.8 ± 12.4 'tür. Olguların 41'ine tüberkülin deri testi yapılmış ve 21 (%51.2)'inin sonucu pozitif bulunmuştur. Tüm olguların 17 (%39.5)'sine interferon-gamma salınım testi yapılmış ve yalnızca ikisinde pozitiflik bulunmuştur. İki test arasındaki uyum oranı %81.2 olup, birbiriyle orta düzeyde uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Olguların 20 (%46.5)'si izoniazid almış ve hiçbirinde latent tüberküloz reaktivasyonu gelişmemiştir. Tedavi öncesi yapılan taramalarda, olguların %69.8'inde hepatit B virüs (HBV) taramasının uygun şekilde yapıldığı tespit edilmiştir. Olguların 18 (%41.9)'ünün HBV, beşinin (%11.6) influenza, sekizinin (%18.6) pnömokok, üçünün (%7) hepatit A, ve 27 (%62.8)'sinin koronavirus hastalığı 2019 [coronavirus diseases-2019 (COVID-19)] aşısı olduğu görülmüştür. Anti-TNF tedavi başlangıcından itibaren yapılan en az bir yıllık izlemde, 27 olguda (%62.8) en az bir enfeksiyon atağı ortaya çıkmıştır. Toplam 56 enfeksiyon atağı saptanmış ve en sık üriner sistem enfeksiyonu görülmüştür. Enfeksiyon atağı geçiren olgular yaş grupları, cinsiyet, primer inflamatuvar hastalık, kullanılan anti-TNF ilaçlar, inflamatuvar hastalık dışında ek hastalık varlığı ve ek immünsupresif tedavi kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Enfeksiyon ataklarının gelişme zamanı tedavi başlangıcından itibaren ortalama 7.8 ± 5.4 ay (en erken-en geç= 1-17, ortalama yedi ay) idi. Tedavi başlangıcından sonra en kısa sürede ortaya çıkan enfeksiyon ise alt solunum yolu enfeksiyonu olarak kaydedilmiştir. Olguların hiçbirinde hepatit alevlenmesi görülmemiştir. Pnömoni nedeniyle hayatını kaybeden bir olgu dışında tüm enfeksiyon atakları uygun tedaviyle kontrol altına alınmış, hastaneye yatış gerektirmemiş ve şifayla sonuçlanmıştır.

Sonuç: Anti-TNF tedavi öncesi değerlendirme ve bağışıklama programlarında eksiklerin olduğu görülmektedir. Tarama ve bağışıklama programlarının yoğunlaştırılması, anti-TNF tedavi alan hastaların ve bu tedaviyi uygulayan hekimlerin bilgi ve farkındalığının artırılması; tedavi sürecinde gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi ya da erken tanı ve tedavisinin uygulanmasında katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anti-TNF; Profilaksi; İmmünsupresyon

Geliş Tarihi/Received: 15/10/2024 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 03/04/2025



Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazarın temin edilebilir.

©Telif Hakkı 2025 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 23.06.2025

ABSTRACT

Anti-TNF Therapy and Infection: Pre-therapy Evaluation and Assessment of Infections in Patients Receiving Anti-TNF TherapyDeniz GÜR ALTUNAY¹, Serpil EROL², Şule DAMLACA³¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kocaeli City Hospital, Kocaeli, Türkiye² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye³ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Afyonkarahisar State Hospital, Afyonkarahisar, Türkiye

Introduction: The biological functions of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) are suppressed by anti-TNF therapy, which may lead to a predisposition to various infections. This study aimed to evaluate the pre-treatment assessments of patients who were initiated on anti-TNF therapy for inflammatory diseases and to investigate the infections that developed during treatment, along with the associated risk factors.

Materials and Methods: Forty-three patients who were scheduled to receive anti-TNF therapy were included in the study. Information on comorbidities, current medications, immunization status, and laboratory findings was obtained from the patients themselves and the hospital's electronic medical records. All patients were prospectively followed for a minimum of one year during anti-TNF therapy, and any infections that developed during this period were documented.

Results: Twenty-five (58.1%) of the patients were male and 18 (41.9%) were female. Tuberculin skin tests were performed in 41 patients, and 21 (51.2%) had positive results. Interferon-gamma release assays were performed in 17 patients (39.5%), with positivity detected in only two cases. The concordance rate between the two tests was 81.2% and was considered to reflect moderate agreement. Twenty patients (46.5%) received isoniazid and none developed latent tuberculosis reactivation. Hepatitis B virus (HBV) screening was appropriately performed in 69.8% of the patients. Eighteen patients (41.9%) had received HBV, five (11.6%) influenza, eight (18.6%) pneumococcal, three (7%) hepatitis A, and 27 (62.8%) had coronavirus diseases-2019 (COVID-19) vaccines. During the one-year follow-up period from the initiation of anti-TNF therapy, at least one episode of infection occurred in 27 patients (62.8%). A total of 56 infection episodes were recorded, with urinary tract infections being the most common. When patients who experienced infectious episodes were compared based on age group, gender, underlying inflammatory disease, type of anti-TNF agent used, presence of comorbidities, and use of additional immunosuppressive therapy, no statistically significant differences were observed between the groups ($p > 0.05$). The mean time to infection onset from the start of treatment was 7.8 ± 5.4 months (range= 1-17 months; median= seven months). The earliest infection recorded was a lower respiratory tract infection. No hepatitis exacerbation was observed in any of the cases. Except for one patient who died due to pneumonia, all infectious episodes were successfully managed with appropriate treatment, did not require hospitalization, and resulted in full recovery.

Conclusion: There are evident deficiencies in the pre-treatment evaluation and immunization practices for patients receiving anti-TNF therapy. Intensifying screening and immunization programs, and increasing the knowledge and awareness of both patients undergoing anti-TNF treatment and the physicians administering it, will contribute to the prevention of infections during therapy and support early diagnosis and effective management when infections occur.

Key Words: Anti-TNF; Prophylaxis; Immunosuppression

GİRİŞ

İmmün savunmada düzenleyici rolü olan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α)'nın bozulmuş ve aşırı üretimi, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde kilit rol oynamaktadır. Bu nedenle TNF- α inhibitörleri olan infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol; standart tedavilere dirençli romatoid artrit (RA), juvenil idiyopatik artrit, psöriatik artrit (PsA), ankilozan spondilit (AS), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ve psöriazis gibi çeşitli romatolojik ve inflamatuvar hastalıkların aktivitesini baskılamada sıklıkla kullanılmaktadır^[1].

Tümör nekroz faktör-alfa; doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptoz süreçlerinde önemli rollere sahip bir sitokindir. İnflamasyon, granülom yapısı, makrofaj aktivasyonu ve fagozom oluşumundaki etkileriyle enfeksiyonlarla mücadeleyi kolaylaştırmaktadır. Dolayısıyla eksikliğinde ciddi bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra başta tüberküloz (TB) olmak üzere granümatöz enfeksiyonlar ve hücre içi patojenlere (*Listeria*, *Legionella*, *Salmonella* vb.) bağlı enfeksiyon riskinin artması beklenebilir. Tümör nekroz faktör-alfa inhibitörleri kullanımıyla, hepatit B virüsü (HBV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr

virüs (EBV) ve varisella zoster virüs (VZV) gibi viral patojenlere bağlı reaktivasyon ve invaziv fungal infeksiyon riskinin arttığı da bildirilmektedir^[2].

Ülkemizde anti-TNF tedavi alan hastalarda gelişen infeksiyonların incelendiği çalışmalar hem az sayıdadır hem de birçoğunda sınırlı sayıda patojenin oluşturduğu risk araştırılmıştır. Bu çalışmada TNF- α inhibitörleri ile tedavi başlanan olgularda tedavi öncesi değerlendirme, tedavi sırasında bir yıllık periyotta gelişen tüm infeksiyonlar ve bu infeksiyonlarla ilişkili risk faktörleri irdelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Bu prospektif gözlemsel çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmış olup Ekim 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında herhangi bir tanıyla anti-TNF tedavi başlanması planlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Gebe, 18 yaş altı ve immünsupresyon oluşturan başka hastalığı olan (diyabetes mellitus, malignite, insan immün yetmezlik virüsü/edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu gibi) hastalar hariç tutuldu. Çalışmaya katılan tüm hastalardan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" ile yazılı onam alındı. Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı.

Çalışmaya 43 olgu dahil edildi ve olgulara ait veriler hastanın kendisinden ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Olguya ait bilinen hastalıklar, kullandığı ilaçlar, influenza, pnömokok, hepatit A ve B, koronavirüs hastalığı 2019 [coronavirus diseases-2019 (COVID-19)] aşılara ilişkin bağışıklanma durumu sorgulandı; primer inflamatuvar hastalıkları nedeniyle takip olduğu hekim tarafından yapılan tüberkülin deri testi (TDT) ve/veya interferon-gamma salınım testi (IGST), akciğer grafisi, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HCV ve anti-HIV tetkiklerinin sonuçları kaydedildi. Tedavi öncesi TB açısından değerlendirme anamnez, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi ve gerekli durumlarda toraks bilgisayarlı tomografi ile yapıldı. Tüm olgular tedavi süresince en az bir yıl gözlemsel olarak izlendi ve olguların geçirdiği infeksiyonlar kaydedildi.

Tüm olgular anamnez, fizik muayene bulguları ve akciğer görüntülemesiyle öncelikle aktif TB hastalığı açısından değerlendirildi. Aktif TB hastalığı bulgusu olmayan olgularda ise latent TB infeksiyonu TDT ve/veya IGST kullanılarak

araştırıldı. Tüberkülin deri testi tercih edilen hastalarda, ≥ 5 mm endurasyon çapı pozitif olarak kabul edildi. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi önerileri göz önünde bulundurularak; iki testin birlikte kullanıldığı olgularda ilk test olarak TDT, bir-üç hafta sonra IGST uygulanmıştır^[1].

Olgular yaş grupları (18-30, 31-50, 51 ve üzeri), cinsiyet, inflamatuvar hastalık (AS, RA, İBH, Behçet hastalığı, psöriazis/PsA, birden fazla primer inflamatuvar hastalık), anti-TNF tedavi (adalimumab, infliksimab, etanersept, diğer: sertolizumab, golimumab), anti-TNF dışı immünsupresif tedavi kullanımı, anti-TNF tedavi gerektiren hastalıklarının haricinde ek hastalık varlığına göre irdelendi.

Çalışmada elde edilen verilerin analizinde Statistical Packages for the Social Sciences (IBM SPSS, Armonk, NY, Amerika Birleşik Devletleri) sürüm 22 yazılımı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, ortanca, en küçük değer, en büyük değer) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi, Fisher'in kesin testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Continuity (Yates) düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Tüberkülin deri testi ile IGST arasındaki uyum kappa analiziyle değerlendirildi. Kappa değeri 0.01-0.2 ise önemsiz, 0.21-0.4 ise zayıf, 0.41-0.6 ise orta, 0.61-0.8 ise iyi, 0.81-1 ise çok iyi düzeyde uyumlu olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 43 olgu dahil edilmiş olup yaş ortalaması 41.8 ± 12.4 (en küçük değer= 19-72) yaş idi. Olguların 25 (%58.1)'i erkek, 18 (%41.9)'i ise kadındır. Olgular en az bir yıl (12-18 ay) süreyle prospektif olarak izlenmiş; izlem süresi ortalama 14.6 ± 2.3 (ortanca 15) ay olarak hesaplanmıştır. Kullanılan anti-TNF ajanların primer inflamatuvar hastalıklara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Primer inflamatuvar hastalıklara göre kullanılan anti-TNF ilaçların dağılımı

	AS n (%)	RA n (%)	İBH n (%)	Behçet hastalığı n (%)	Psöriazis/PsA n (%)	Birden fazla hastalık n (%)	Toplam n (%)
Adalimumab	10 (23.3)	1 (2.3)	6 (14.0)	2 (4.7)	7 (16.3)	3 (7.0)	29 (67.4)
İnfliksımab	-	-	5 (11.6)	-	-	-	5 (11.6)
Etanersept	5 (11.6)	1 (2.3)	-	-	-	-	6 (14.0)
Diğer (sertolizumab, golimumab)	1 (2.3)	-	-	-	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (7.0)

AS: Ankilozan spondilit, RA: Romatoid artrit, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, PsA: Psöriatik artrit.

On üç olguda (%30.2), primer inflamatuvar hastalık haricinde en az bir ek hastalık mevcuttur. Beş olgu (%11.6) hipertansiyon, iki olgu (%4.7) kronik iskemik kalp hastalığı, iki olgu (%4.7) majör depresif bozukluk, bir olgu migren (%2.3), bir olgu (%2.3) nefrolitiazis ve bir olgu (%2.3) kronik viral hepatit B hastalığı tanısı almıştır.

Olguların 18 (%41.86)'i anti-TNF dışında ek immünsupresif tedavi kullanmaktadır. Yedi olgu azatiopürin, üç olgu steroid, iki olgu metotreksat ve bir olgu kolşisin kullanmakta iken, beş olgu ise birden çok ek immünsupresif tedavi almaktadır. Tüm olgular tedavi öncesinde latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBİ) ve aktif TB hastalığı açısından değerlendirilmiştir. Olguların hiçbirinin anamnez, fizik muayene ve akciğer görüntülemesinde aktif TB hastalığı bulgusu saptanmamıştır. Tüberkülin deri testi 41 olguya (%95.3) yapılmış olup, 21 (%51.2)'inin sonucu pozitif bulunmuştur. Ankilozan spondilit grubunda 13 (%81.3), İBH grubunda üç (%27.3), psöriazis/PsA grubunda iki (%25.0) ve birden fazla primer inflamatuvar hastalığı olanlar grubunda üç (%75.0) olguda TDT pozitifliği saptanırken, RA ve Behçet hastalığı tanılı olgular arasında TDT pozitifliği saptanmamıştır. On yedi (%39.5) olguya IGST yapılmış olup sadece iki olguda pozitif bulunmuştur. Yirmi olguda (%46.5) LTBİ tanısı ile izoniazid (INH) tedavisi kullanılmıştır. Ankilozan spondilit grubunda 13 (%81.3), İBH grubunda üç (%27.3), psöriazis/PsA grubunda iki (%25), birden fazla primer inflamatuvar hastalığı olan grupta ise iki (%50) olguda LTBİ tedavisi kullanımı mevcuttur. Romatoid artrit ve Behçet hastalığı gruplarında LTBİ tedavisi alan olgu yoktur. Anti-TNF tedavi başlangıcından itibaren olan en az bir yıllık izlem dönemi boyunca hiçbir olguda aktif TB enfeksiyonu gelişmemiştir.

Geçirilmiş TB öyküsü olan bir olgu mevcuttur. Yirmi altı yaşındaki bu olgunun Crohn hastalığı

ğı nedeniyle yedi yıl önce adalimumab tedavisi aldığı, bu tedavi öncesinde yapılan TDT sonucu 10 mm olmasına rağmen LTBİ tedavisi almadan adalimumab tedavisine başladığı ve takibinde akciğer TB geliştiği öğrenilmiştir. Tüberküloz tanısı almasıyla adalimumab tedavisi kesilen olgunun hastalığının kontrol altına alınamaması ve tekrar anti-TNF tedavi ihtiyacı doğması üzerine steroide ek olarak infliksımab tedavisi başlanmıştır. İnfliksımab tedavisi öncesi aktif TB ekarte edildikten sonra LTBİ tedavisi başlanan olgunun 13 aylık izlem süresince aktif TB gelişmemiştir.

Tüberküloz taraması için yapılan TDT ve IGST sonuçları incelendiğinde; 25 olguya yalnızca TDT, bir olguya yalnızca IGST, 16 olguya ise hem TDT hem de IGST yapıldığı görülmüştür. Bir olguya ise geçirilmiş akciğer TB öyküsü nedeniyle TDT ve IGST yapılmamıştır. Tüberkülin deri testi pozitif bulunan 21 olgudan 18'i LTBİ tedavisi almış, LTBİ tedavisi almayan üç olgunun ise IGST sonucu negatif bulunmuştur. Hem TDT hem de IGST yapılan 16 olgunun 11 (%68.8)'inde her iki test de negatif, iki olguda ise her iki test pozitif bulunmuştur. Üç olguda ise TDT pozitif iken, IGST negatif saptanmıştır. Tüberkülin deri testi ve IGST arasındaki uyum oranı %81.2 olup, iki test birbiriyle orta düzeyde uyumlu bulunmuştur (Kappa= 0.478; p= 0.024).

Tüm olgularda HBsAg tetkik edilmiş olup; bir olgu hariç, tümünde HBsAg negatiftir. Hepatit B yüzey antijeni pozitif ve HBV DNA düzeyi 6419 IU/mL saptanan Crohn hastalığı tanılı olguya azatiopürin ve adalimumab başlanmıştır. Bu tedaviye entekavir eklenmiş ve 16 aylık izlem süresi boyunca hepatit alevlenmesi görülmemiştir.

Çalışmaya dahil olan 43 olgunun sekizinde (%18.6) anti-TNF tedavi öncesinde olguların primer inflamatuvar hastalıkları için takip edildikleri hekim tarafından istenen laboratuvar

tetkiklerinde, HBV taraması için sadece HBsAg, beşinde (%11.6) ise sadece HBsAg ve anti-HBs bakılmıştır. Olguların 30 (%69.8)'unda hepatit B serolojisinin uygun şekilde (HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG birlikte) çalışıldığı görülmüştür. Olguların 22 (%51.2)'sinde anti-HBs pozitifdir. Olguların yedisinde (%16.3) anti-HBc IgG pozitifdir ve izole anti-HBc IgG pozitifliği olan olgu saptanmamıştır. Anti-HBc IgG pozitifliği olan olguların birinde HBsAg, altısında ise anti-HBs pozitif saptanmıştır. Hepatit B yüzey antijeni pozitifliği olan olgu haricinde antiviral tedavi uygulanmamış ve bu olguların izlemi boyunca hepatit alevlenmesi görülmemiştir. Olguların tamamında anti-HCV ve anti-HIV bakılmış ve negatif saptanmıştır.

Tüm olgular HBV, influenza, pnömokok, hepatit A ve COVID-19 aşılması açısından sorulanmıştır. Olguların %79'u bu aşılardan en az birini olmuş ancak tüm aşılarını tamamlayan olgu saptanmamıştır. Olguların aşılama durumu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Anti-TNF tedavi başlangıcından itibaren yapılan izlemde, 43 olgunun 27 (%62.8)'sinde en az bir infeksiyon atağı ortaya çıktığı görülmüştür. Bunların 17 (%63)'sinde ise birden çok infeksiyon atağı gelişmiştir. İnfeksiyon atağı geçiren olgular; yaş grupları, cinsiyet, primer inflamatuvar hastalık grupları, kullandıkları anti-TNF tedaviler ve ek immünsupresif tedavi kullanımı açısından

irdelendiğinde, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3). Ek hastalığı olan olgularda infeksiyon atağı gelişme oranı (%76.9), olmayanlara (%46.7) göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.270$, >0.05). İnfeksiyon ataklarının gelişme zamanı tedavi başlangıcından itibaren ortalama 7.8 ± 5.4 ay (en erken-en geç = 1-17. ay, ortanca yedinci ay) olarak bulunmuştur.

Toplam 56 infeksiyon atağı kaydedilmiştir (Tablo 4). Atak sayısı dikkate alındığında en sık geçirilen infeksiyon üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) iken, infeksiyon geçiren olgu sayısı dikkate alındığında en çok olguyu etkileyen infeksiyon ise üst solunum yolu infeksiyonları (ÜSYİ)'dir.

Üriner sistem infeksiyonu atakları incelendiğinde; sekiz olguda (%18.6) toplam 12 atak ortaya çıktığı görülmüştür. İlk ÜSİ atağı görülme zamanı 3.88 ± 3.76 ay (en erken-en geç = 1-11 ay, ortanca ikinci ay) olarak bulunmuştur. Üst solunum yolu infeksiyonları irdelendiğinde; dokuz olguda (%20.9) toplam 10 ÜSYİ atağı geliştiği görülmüştür. Bir olguda iki kez ÜSYİ atağı gelişmiştir. Ortalama ÜSYİ görülme zamanı 10.7 ± 5.9 ay (en erken-en geç = 1-11 ay, ortanca 14. ay) olarak hesaplanmıştır. Sekiz olguda (%18.6) toplam 10 COVID-19 atağı saptanmıştır. İlk COVID-19 infeksiyonu görülme zamanı ortalama

Tablo 2. Olguların yaş grupları, cinsiyet ve inflamatuvar hastalık gruplarına göre aşılama durumları

		n	Hepatit B aşısı n (%)	İnfluenza aşısı n (%)	Pnömonokok aşısı n (%)	Hepatit A aşısı n (%)	COVID-19 aşısı n (%)
Yaş grupları	18-30	9	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	-	3 (33.3)
	31-50	26	11 (42.3)	3 (11.5)	5 (19.2)	2 (7.7)	17 (65.4)
	51 yaş üzeri	8	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	7 (87.5)
Cinsiyet	Kadın	18	11 (61.1)	1 (5.6)	3 (16.7)	1 (5.6)	11 (61.1)
	Erkek	25	7 (28.0)	4 (16.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	16 (64.0)
İnflamatuvar hastalık grupları	AS	16	5 (31.3)	4 (25.0)	4 (25.0)	1 (6.3)	13 (81.3)
	RA	2	1 (50.0)	-	-	-	2 (100.0)
	İBH	11	6 (54.5)	-	1 (9.1)	2 (18.2)	6 (54.5)
	Behçet hastalığı	2	-	-	-	-	-
	Psöriazis/PsA	8	5 (62.5)	-	2 (25.0)	-	5 (62.5)
	Birden fazla hastalık	4	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	-	1 (25.0)
	Toplam	43	18 (41.9)	5 (11.6)	8 (18.6)	3 (7.0)	27 (62.8)

AS: Ankilozan spondilit, RA: Romatoid artrit, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, PsA: Psöriatik artrit.

Tablo 3. Takip sırasında infeksiyon gelişen ve gelişmeyen olguların demografik ve klinik özellikleri

		İnfeksiyon gelişen	İnfeksiyon gelişmeyen	p
		n (%)	n (%)	
Yaş grupları	18-30	7 (77.8)	2 (22.2)	0.503*
	31-50	16 (61.5)	10 (38.5)	
	51 yaş ve üzeri	4 (50.0)	4 (50.0)	
Cinsiyet	Erkek	13 (52.0)	12 (48.0)	0.160 ^Y
	Kadın	14 (77.8)	4 (22.2)	
İnflamatuvar hastalık grupları	AS	9 (56.3)	7 (43.8)	0.773*
	RA	2 (100.0)	-	
	İBH	7 (63.6)	4 (36.4)	
	Behçet hastalığı	2 (100.0)	-	
	Psöriazis/PsA	4 (50.0)	4 (50.0)	
	Birden fazla hastalık	3 (75.0)	1 (25.0)	
Anti-TNF tedavi grupları	Adalimumab	20 (69.0)	9 (31.0)	0.090*
	Etanersept	3 (50.0)	3 (50.0)	
	İnfliksımab	4 (80.0)	1 (20.0)	
	Diğer (Sertolizumab, golimumab)	-	3 (100.0)	
Ek immünsupresif tedavi kullanımı	Var	11 (61.1)	7 (38.9)	0.600 ^Y
	Yok	16 (64.0)	9 (36.0)	
Ek hastalık varlığı	Var	10 (76.9)	3 (23.1)	0.270 ^Y
	Yok	14 (46.7)	16 (53.3)	

*Fisher-Freeman-Halton testi,^YContinuity (Yates) düzeltmesi.

AS: Ankilozan spondilit, RA: Romatoid artrit, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, PsA: Psöriatik artrit.

10 ± 6 ay (en erken-en geç= 3-17 ay, ortalama 10. ay) olarak hesaplanmıştır. Hiçbir olguda hastaneye yatış gerekmemiştir. Bu olguların yedisi aşıya erişim olanağı bulamadan, bir olgu ise iki doz CoronaVac olduktan sonra hastalanmıştır. Çalışma süresince beş olguda (%11.6), beş deri-yumuşak doku infeksiyonu (DYDİ) atağı saptanmıştır. Ortalama DYDİ görülme zamanı 5.6 ± 5.3 ay (en erken-en geç= 1-13 ay, ortalama dördüncü ay) olarak hesaplanmıştır. Dört olguda (%9.3) toplam beş dental/periodontal infeksiyon atağı izlenmiş; bir olgu izlem dönemi boyunca iki kez dental/periodontal infeksiyon atağı geçirmiştir. Ortalama ilk dental/periodontal infeksiyon atağı görülme zamanı 4 ± 2.7 ay (en erken-en geç= 2-8 ay, ortalama dördüncü ay) olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcından sonra en erken ortaya çıkan infeksiyonun ise alt solunum yolu infeksiyonu (ASYİ) olduğu görülmüştür. İzlem süresi boyunca dört olguda (%9.3), dört ASYİ atağı (pnömoni) ortaya çıkmış ve bir olgu kaybedilmiştir. Ortalama pnömoni atağı görülme zamanı

3.75 ± 4.27 ay (en erken-en geç= 1-10 ay, ortalama ikinci ay) olarak hesaplanmıştır.

On olguda (%23.3), yukarıda sayılanlar dışında çeşitli infeksiyonlar kaydedilmiştir. Üç olguda gastroenterit, iki olguda vajinit, iki olguda akut otitis media, bir olguda blefarit, bir olguda genital molluskum contagiosum ve bir olguda da herpes zoster atağı izlenmiştir.

Pnömoni nedeniyle kaybedilen bir olgu hariç, olguların tamamında infeksiyonlar uygun tedavi ile kontrol altına alınmış, hastaneye yatış gerek-tirmemiş ve şifa ile sonuçlanmıştır. Erkeklerde ÜSİ görülme oranı (%8), kadınlardan (%33.3) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p= 0.044, <0.05). Bunun haricindeki tüm infeksiyon grupları için; yaş, cinsiyet, primer inflamatuvar hastalık, anti-TNF tedavi grupları, ek hastalığı olanlar ile olmayanlar ve ek immünsupresif tedavi alanlar ile almayanlar arasında infeksiyon görülme oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p> 0.05).

Tablo 4. Olguların yaş grupları, cinsiyet, inflamatuvar hastalık grupları, anti-TNF tedavi grupları ve ek immünyosupresif tedavi kullanımına göre infeksiyon geçirme oranları

		Üsü	Üsü	COVID-19	DYDİ	Dental/Periodontal	ASyİ	Diğer
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	infeksiyon	n (%)	infeksiyonlar*
Yaş grupları								
18-30	9	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (11.1)	-	-	3 (33.3)
31-50	26	5 (19.2)	7 (26.9)	5 (19.2)	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (7.7)	6 (23.1)
51 yaş ve üzeri	8	-	1 (12.5)	-	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)
Cinsiyet								
Erkek	25	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	6 (24.0)
Kadın	18	6 (33.3)	6 (33.3)	3 (16.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (22.2)
Inflamatuvar hastalık grupları								
AS	16	3 (18.8)	2 (12.5)	3 (18.8)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (25.0)
RA	2	-	1 (50.0)	-	-	-	-	1 (50.0)
İBH	11	2 (18.2)	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (18.2)	-	-	1 (9.1)
Behçet hastalığı	2	-	-	-	1 (50.0)	-	1 (50.0)	1 (50.0)
Psöriazis/PsA	8	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)
Birden fazla hastalık	4	-	1 (25.0)	3 (75.0)	-	-	-	2 (50.0)
Anti- TNF tedavi grupları								
Adalimumab	29	6 (20.7)	6 (20.7)	6 (20.7)	3 (10.3)	4 (13.8)	4 (13.8)	8 (27.6)
Etanersept	6	-	2 (33.3)	1 (16.7)	-	-	-	1 (16.7)
İnfliksımab	5	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	-	-	1 (20.0)
Diğer (Sertolizumab, golimumab)	3	-	-	-	-	-	-	-
Ek immünyosupresif tedavi kullanımı [†]								
Var	18	4 (22.2)	4 (22.2)	2 (11.1)	1 (5.6)	-	1 (5.6)	6 (33.3)
Yok	25	4 (16.0)	5 (20.0)	6 (24.0)	4 (16.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	4 (16.0)

Üsİ: Üriner sistem infeksiyonu, ÜSİ: Üst solunum yolu infeksiyonu, DYDİ: Deri-yumuşak doku infeksiyonu, ASyİ: Alt solunum yolu infeksiyonu, AS: Ankilozan spondilit, RA: Romatoid artrit, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, PsA: Psöriatik artrit.

*Bu infeksiyon türlerinin haricinde kalan infeksiyonlar: gastroenterit, vajinit, akut otitis media, blefarit, genital molluskum contagiosum, herpes zoster.

[†]Anti-TNF tedavinin yanı sıra steroid, metotreksat, azatiopürin, kolşisin kullanımı.

[‡]İnfeksiyon gelişmeyen olgular ve birden fazla infeksiyon atağı gelişen olgular bulunduğu için satır ve sütun yüzde toplamaları %100 değildir.

TARTIŞMA

Tümör nekroz faktör-alfa, inflamasyonun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle anti-TNF ilaçlar son yıllarda kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır^[3]. Ancak bu ilaçların kullanımına bağlı çok sayıda ciddi infeksiyon riskinin arttığını bildiren yayınlar vardır^[2,4,5]. Bu nedenle tedavi öncesinde hastaların belirli infeksiyonlar açısından taranması, aşı ile önlenabilir hastalıklar için bağışıklama ve özellikle LTBI ile HBV için gerektiğinde profilaksi uygulanması önerilmektedir^[1].

Çalışmada olguların tümü anti-TNF tedavi öncesinde akciğer grafisi, TDT ve/veya IGST ile LTBI açısından taranmıştır. Tedavi öncesi TDT pozitifliği oranı %51.2 olarak bulunmuştur. Türkiye'den yapılan anti-TNF tedavi alan olgularda TB riskini irdeleyen çalışmalara bakıldığında ise bu oran %43.1'den %77.9'a kadar değişmektedir^[6-8]. Çalışmada olguların %39.5'inde IGST yapılmış olup bunların yalnızca %11.8'i pozitif bulunmuştur. Avrupa'da benzer şekilde %7.8 ile %12.5 arasında pozitiflik bildirilmektedir^[9,10]. Ülkemizde yapılan Hanta ve arkadaşlarının çalışmasında ise anti-TNF tedavi öncesi IGST pozitifliği %37.8 bulunmuştur^[11].

Literatürde, IGST ile TDT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda oldukça farklı düzeylerde uyum oranları bildirilmiştir. İnanc ve arkadaşlarının çalışmasında, iki test arasındaki uyumun ise %61 olduğu rapor edilmiştir^[12]. Buna karşılık; Wong ve arkadaşları İBH olan hastalarda iki testin uyum oranını %82.8, Papay ve arkadaşları %84.9, Bartalesi ve arkadaşları %87.7 olarak bildirmiştir^[10,13,14]. Bu çalışmada ise üç olguda TDT pozitif, IGST negatif saptanmış olup, TDT ile IGST arasındaki %81.2 uyum bulunmuştur.

Anti-TNF ilaçlar HBV reaktivasyonu için orta riskli ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle immünsupresif tedavi alacak tüm olguların tedavi öncesinde HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs ile taranması ve gerekli durumlarda antiviral profilaksi başlanması önerilmektedir^[15]. Çalışmada tüm olgularda HBsAg bakılmış, HBsAg pozitif ve HBV DNA düzeyi 6419 IU/mL bulunan bir olguya entekavir profilaksisi başlanmış ve izlem süreci boyunca reaktivasyon görülmemiştir. Çalışmadaki ilginç bulgulardan biri, olguların anti-TNF tedavi öncesi primer inflamatuvar hastalıkları

için takip edildikleri hekim tarafından istenen laboratuvar tetkiklerine bakıldığında; %30.2'sinin HBV açısından serolojik incelemesinde eksiklikler bulunmasıdır. Tetkiklerinde eksiklik bulunan olgular, tamamlanması için davet edilmekle birlikte pandemi nedeniyle tüm olguların tetkiklerinin tamamlanması mümkün olmamıştır. Bu bulgu, anti-TNF tedavi uygulayan hekimlerin bu konudaki bilgi düzeyi ve farkındalığının artırılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anti-TNF tedavi alan olgularda pnömokok ve influenza aşılama önerilmektedir^[2]. Çalışmada influenza ve pnömokok aşılama oranları oldukça düşük bulunmuştur (sırasıyla %11.6 ve %18.6). Buna ek olarak tüm aşılama oranlarını eksiksiz tamamlayan olgu bulunmamaktadır. Bağışıklama oranlarının düşük oluşu ön planda pandemiyle ilişkilendirilmekle birlikte, bu durumu etkileyen faktörlerin detaylı araştırılmaması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Buna dayanarak, anti-TNF tedavi planlanan hasta grubunda aşılama oranlarının artırılması için hekim ve hasta bilgilendirmeleri, farkındalığın artırılması ve bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Anti-TNF tedavilerin infeksiyon riskini araştıran çalışmaların çoğu, tedaviye halihazırda başlamış olan olguların retrospektif taranması yöntemiyle yapılmıştır^[16-18]. Bu çalışma farklı olarak, anti-TNF tedaviye yeni başlayan olgular üzerinde ve prospektif gözleme dayalı kurgulanmıştır. Olguların %62.8'inde en az bir infeksiyon atağı ortaya çıkmıştır. İnfeksiyon atakları tedavinin ortalama yedinci ayında gelişmiş olup; özellikle ASYİ, ÜSİ, DYDİ gibi ciddi seyirli olabilecek bakteriyel infeksiyonların anti-TNF tedavinin ilk altı ayında yoğunlaştığı tespit edilmiştir. Anti-TNF başlanan 11.798 olgunun prospektif olarak izlendiği bir başka çalışmada da ortalama 36 aylık izlemde infeksiyon riski tedavinin ilk altı ayında en yüksek bulunmuştur^[19].

Listing ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada etanersept, infliksimab ve hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar [disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD)] başlanan olgular infeksiyon riski açısından kıyaslanmış, infeksiyon oranı etanersept grubunda %15, infliksimab grubunda %21, DMARD grubunda %6 bulunmuş; tüm infeksiyonlar DMARD grubuna kıyasla etanersept alanlarda 3.3, infliksimab alanlarda 4.1 kat, ciddi infeksiyonlar

ise etanersept alanlarda 2.7, infliksimab alanlarda 2.8 kat rölatif olarak daha yüksek bulunmuştur^[20].

Dixon ve arkadaşlarının anti-TNF tedavi başlanan 7664 hastayı, DMARD başlanan 1354 hasta ile ciddi infeksiyon riski açısından karşılaştırdığı prospektif çalışmada da anti-TNF tedavi alan hasta grubunda riskin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada hastalık aktivitesi, ek hastalıklar, steroid kullanımı ve sigara kullanımının infeksiyon riski üzerinde etkisiz olduğu bulunmuştur^[21].

Bu çalışmada kontrol grubu bulunmadığından infeksiyon riski hesaplanamamıştır. Ancak hastaların %62.8'inde bir infeksiyon gelişmesi, anti-TNF tedavilerin infeksiyon riskini arttırdığını düşündürmektedir. Ayrıca bu oran literatürdeki çalışmalara kıyasla oldukça yüksek olup, bu durum çoğu çalışmada tüm infeksiyonların değil, yalnızca ciddi infeksiyonların rapor edilmesine bağlanmıştır. Çalışmanın pandeminin erken dönemine denk gelmesi nedeniyle COVID-19 olgularının varlığı da bu oranın yüksek olmasına katkıda bulunmuştur. Ayrıca çalışmadaki genel aşılama oranlarının literatüre göre düşük oluşu, olguların diğer çalışmalardaki popülasyonlara göre infeksiyonlara daha yatkın olmasına neden olmuş olabilir.

İnfeksiyon atağı geçiren olgular yaş grupları, cinsiyet, inflamatuvar hastalık grupları, kullandıkları anti-TNF tedaviler ve ek immünsupresif kullanımı açısından irdelenmiş olup, literatürle benzer şekilde, bu faktörler infeksiyon riskiyle ilişkisiz bulunmuştur^[17,21]. İstatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da primer inflamatuvar hastalık haricinde ek hastalığı olan olgularda infeksiyon gelişme oranı olmayanlara göre %20 daha yüksek saptanmıştır. Askling ve arkadaşlarının raporunda da benzer şekilde saptanan bu bulgu, ek hastalık varlığının infeksiyon riskinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir^[18].

Çalışmada ÜSYİ en çok olguyu (%20.9) etkileyen infeksiyon olarak bulunmuştur. İnfeksiyon ataklarının %17.9'unu oluşturan ÜSYİ, diğer infeksiyonlara göre daha iyi seyirli olduğu için literatürdeki ciddi infeksiyonları irdeleyen çoğu çalışmada yer almamıştır^[21-23]. Atzeni ve arkadaşlarının anti-TNF tedaviye yeni başlayan RA tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, alt ve üst solunum yolu infeksiyonları birlikte ele alınmış ve en sık bildirilen infeksiyon (%50) olarak raporlanmıştır^[24]. Bu çalışmada atak sayısı olarak

değerlendirildiğinde en sık görülen infeksiyon ÜSİ (%21.4) idi ve bu oran literatüre kıyasla daha yüksekti^[22-24].

Pnömoni, çalışmada saptanılan tüm infeksiyon ataklarının %7.1'ini oluşturmaktadır. Ayrıca pnömoni, tedavi başlangıcından sonra en erken ortaya çıkan infeksiyon olarak kaydedilmiştir. Literatürde anti-TNF tedavilerin ciddi/hastaneye yatış gerektiren infeksiyon riskini araştıran birçok çalışmada da %2.3 ile %36'ya kadar varan değişken oranlarda ASYİ saptanmış, çoğunlukla en sık ciddi/hastaneye yatış gerektiren infeksiyon olarak bildirilmiştir^[21-23]. Bu çalışmada da hastaneye yatış gerektiren tek infeksiyon (%2.3) pnömoni idi. Çalışmaya dahil edilen olgularda gelişen pnömoni atakları göz önüne alındığında, anti-TNF tedavi alan hasta popülasyonunda aşı ile önlenabilir etkenlere yönelik aşılama programları yararlı olabilecektir. Bunun yanı sıra çalışmada adalimumab tedavisi alan olguların %13.8'inde pnömoni ortaya çıkmış iken; infliksimab, etanersept ve diğer anti-TNF tedavileri kullanan olguların hiçbirinde pnömoni gelişmemiştir. Ancak çalışmada adalimumab dışı ajan kullanan olgu sayısı az olduğu için bu bulguyu doğrulayacak daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Olgu sayısının az oluşu ve kontrol grubunun bulunmaması, bu araştırmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Bunların yanı sıra araştırmanın izlem döneminin pandemi süreciyle çakışması, eksik tetkikleri olan olguların, davet edilmiş olsalar dahi tetkiklerinin tamamlanmasında sorun oluşturmuş, bağışıklama oranlarının düşük olmasında rol oynadığı düşünülmüştür. Çalışmanın diğer kısıtlılıkları; bağışıklama oranlarını etkileyebilecek olan hasta ve hekim bilgi düzeyleri gibi faktörler ile infeksiyon riskini etkileyebilecek olan inflamatuvar hastalık aktivitesinin bu çalışmada araştırılmamasıdır. Araştırmanın kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak ve sonuçlarından yola çıkarak, daha büyük popülasyonlar ile kontrol grubunun da dahil edileceği çalışmaların, literatürde bu konudaki çelişkileri aydınlatmak açısından önem arz edeceği düşünülmüştür.

Çalışmanın sonuçlarından yola çıkılarak; anti-TNF tedavi öncesi değerlendirme ve bağışıklama programlarında eksiklerin olduğu görülmektedir. Tarama ve bağışıklama programlarının yoğunlaştırılması, anti-TNF tedavi alan hastaların ve bu tedaviyi uygulayan hekimlerin bilgi ve farkında-

lığının artırılması; tedavi sürecinde gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi ya da erken tanı ve tedavisinin uygulanmasında katkı sağlayacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2019/108, Tarih: 02.09.2019).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: SE, DGA

Analiz/Yorum: SE, DGA

Veri Sağlama: DGA, ŞD

Yazım: SE, DGA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. 2. Baskı. Ankara 2019.
2. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: Anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect* 2018;24:10-20. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.025>
3. Kalfa M, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavisi ve enfeksiyon. *RAED Derg* 2011;3:49-56
4. Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Risk of infection associated with anti-TNF- α therapy. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2018;16:939-56. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1544490>
5. Mansilla-Polo M, Morgado-Carrasco D. Biologics versus JAK inhibitors. Part II: Risk of infections. A narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2024;14(8):1983-2038. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01203-2>
6. Çağatay T, Aydın M, Sünmez S, Çağatay P, Gülbaran Z, Gül A, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010;30:1459-63. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1170-6>
7. Elbek O, Uyar M, Aydın N, Börekçi S, Bayram N, Bayram H, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol* 2009;28:421-6. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-1067-x>
8. Sargın G, Şentürk T, Ceylan E, Telli M, Çildağ S, Doğan H. TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. *Tuberk Toraks* 2018;66:136-43. <https://doi.org/10.5578/tt.66122>
9. Arias-Guillén M, Riestra S, de Francisco R, Palacios JJ, Belda J, Escalante P, et al. T-cell profiling and the immunodiagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:329-38. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000438429.38423.62>
10. Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W, et al. Factors impacting the results of interferon- γ release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:84-90. <https://doi.org/10.1002/ibd.21427>
11. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Seydaoglu G, Ozyilmaz E. Detection of latent tuberculosis infection in rheumatologic diseases before anti-TNF α therapy: Tuberculin skin test versus IFN- γ assay. *Rheumatol Int* 2012;32:3599-603. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2243-x>
12. Inanc N, Aydın SZ, Karakurt S, Atagunduz P, Yavuz S, Dir-eskeneli H. Agreement between Quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:2675-81. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090268>
13. Wong SH, Ip M, Tang W, Lin Z, Kee C, Hung E, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2067-72. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000147>
14. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009;33:586-93. <https://doi.org/10.1183/09031936.00107608>
15. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal AŞ, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:259-69. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18263>
16. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med* 2014;127:1208-32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.06.012>
17. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:11-34. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1240783>

18. Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062760>
19. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Usitanowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: Updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:124-31. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq242>
20. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinneberg U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12. <https://doi.org/10.1002/art.21386>
21. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76. <https://doi.org/10.1002/art.21978>
22. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64. <https://doi.org/10.1002/art.22600>
23. Van Dael SA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: Results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:895-900. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201338>
24. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: Comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12:225-9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.008>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Deniz GÜR ALTUNAY

Kocaeli Şehir Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji,
Kocaeli, Türkiye

E-posta: gur.deniz@hotmail.com