

*OLGU SUNUMU*

# ADALİMUMAB KULLANIMI İLE İLİŐKİLİ TÜBERKÜLOZ PNÖMONİSİ

TUBERCULOUS PNEUMONIA RELATED TO ADALIMUMAB TREATMENT

**Nimet DEMİRTAŞ**  
**Emel CEYLAN**  
**Fisun KARADAĞ**  
**Mehmet POLATLI**  
**Orhan ÇILDAĞ**

## ÖZET

Bu yazıda, romatoid artrit nedeniyle yüksek dozda Adalimumab tedavisi verilen 54 yaşındaki kadında, eşzamanlı olarak tüberküloz koruyucu tedavi başlanmış olmasına rağmen tedavinin 4.ncü ayında akciğer tüberkülozu gelişen bir olgu sunulmuştur. Bu olgu, TNF-alfa baskılayıcı ilaçları kullanan hastalarda tüberküloz profilaksisine 1-2 ay önce başlayan protokollerin daha doğru olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Akciğer tüberkülozu, Anti-TNF alfa, Romatoid artrit,

## SUMMARY

A 54 year-old female patient with a history of rheumatoid arthritis is presented in this article. She developed pulmonary tuberculosis after 4 months of mistakenly high dose anti TNF-alpha treatment with concomitant 300mg/d Isoniazid prophylaxis. This case report points out to the fact that protocol starting tuberculosis prophylaxis a few month before anti TNF-alpha treatment should be considered.

**Key words:** Anti-TNF alpha, Pulmonary tuberculosis, Rheumatoid arthritis

---

**Adnan Menderes Üniv. Göğüs Hastalıkları AD AYDIN**  
(Prof. Dr. O. Çildağ, Prof. Dr. M. Polatlı, Prof. Dr. F. Karadağ, Doç. Dr. E. Ceylan)  
**Atatürk Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kli. AYDIN**  
(Uz. Dr. N. Demirtaş)  
**Yazışma:** Uz. Dr. N. Demirtaş

## GİRİŞ

TNF-alfa polipeptid yapıda geniş biyolojik etki spektrumlu bir hormondur. TNF-alfa reseptör kompleksi, hedef hücrede birçok biyolojik aktivitenin başlamasına neden olur. TNF-alfa, proinflamatuvar sitokin olarak aktive T hücrelerinden ve makrofajlardan salgılanır (1). Romatoid artrit patogeneğinde, TNF-alfa ve katepsin gibi enzimler kırık ve kemik hasarının çoğundan sorumlu bulunmuştur. Anti TNF-alfa ilaçlar, Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit başta olmak üzere birçok kollajen doku hastalığının tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmıştır (2).

Anti-TNF ilaçların yan etkileri arasında ilk sırada enfeksiyonlar gelmektedir. TNF-alfa, *Mycobacterium tuberculosis*'e (MT) karşı imün sistem yanıtında önemli rol oynar. Makrofajlar tarafından ortama salınan TNF-alfa hem kendisini hem de çevresindeki diğer imün sistem hücrelerini aktive etmektedir. TNF-alfa makrofajlardaki tetiklenebilir nitrik oksit sentetazı uyarır ve nitrik oksit yapımını artırır, böylece makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırır. TNF-alfa makrofajların apoptozuna yol açarak MT'in ortama yayılmadan yok edilmesine yardımcı olur. TNF-alfa çok sayıda sitokin ve kemokinin salgınını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin göçüne ve proliferasyonuna neden olur. Bu sayede granulom formasyonu oluşur ve basiller yok edilme bile bu yapı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir (3). Tüberkülozda granulom, lenfositlerin makrofajları uyurarak hücre içerisindeki *Mycobacterium tuberculosis*'i yok edebilmesi için mikro-çevre sağlar. Enfeksiyonun kontrolü için granulomun oluşumu ve devamının sağlanması esastır. Granulomların devam edebilmesi de TNF-alfa'ya bağlıdır. TNF-alfa aktivitesini önleyen Adalimumab gibi ilaçlar, kırık dejenerasyonunu önleyerek romatizmal hastalık aktivitesini azaltırken akciğerde granulomatöz inflamasyonu da baskılar. Böylece *Mycobacterium tuberculosis* aktivitesi, akciğerlerde sınırlanamaz ve tüberküloz hastalığı gelişir (4, 5).

Adalimumab, İnfliksımab ve Etanersept ülkemizde ruhsatlandırılmış olan TNF -alfa blokörü ilaçlardan olup başta Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit olmak üzere kollajen doku hastalıklarının tedavisinde yaygın ve etkin biçimde kullanılmaktadır. Yeni ve yaygın olarak kullanılan bu tedavi ile aktif tüberküloz hastalığının gelişmesi özellikle tüberküloz enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde önemli bir sorundur (6). Bu yazıda, Romatoid Artrit tanısı ile yüksek doz-

da Adalimumab tedavisi alan ve akciğer tüberkülozu gelişen bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

54 yaşında kadın hasta, 15 yıldır Romatoid Artrit tanısı ile izlenmekte ve 5 yıldır metotreksat, salazopirin ve prednizolon tedavisi kullanıyordu. Aldığı tedavilerden yarar görmediği için planlanan anti-TNF tedavi öncesinde değerlendirilmek üzere Göğüs Hastalıkları Polikliniğimizde görüldü. Tüberkülin cilt testi 7 mm olup hiç BCG skarı yoktu. Özgeçmişinde tüberküloz hastalığı öyküsü ve tüberkülozlu hasta ile teması yoktu. Akciğer grafisi normal ve tüberkülin testi >5 mm olması, hastanın tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş olduğunu düşündürdü ve inaktif odaklardaki basillere yönelik olarak İsoniazid 300 mg/gün tedavisi başlandı. Romatoid artrite yönelik olarak iki hafta ara ile 40 mg dozda Adalimumab planlanmasına rağmen hastanın tedavisini haftada 2 kez 40 mg olarak ve bir hafta aralıklarla kullandığı öğrenildi. Bu, önerilen dozun 4 katı doz kullanımı anlamına geliyordu. Tedavinin dördüncü ayında öksürük, akşamları yükselen ateş, gece terlemesi, balgam çıkarma şikayeti ile polikliniğimize başvuran hastanın ateşi 39°C, nabız: 84/dakika, TA:120/70 mmHg olarak ölçüldü. Fizik bakıda sağ akciğer orta ve üst zonda solunum sesleri azalmıştı. Lökosit:16900/mm<sup>3</sup>, hemoglobin:11.3 gr/dl, hematokrit:% 34, trombosit: 197000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 100 mm/saat, CRP: 30mg/dl bulundu. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ akciğer üst ve orta zonda yaygın nonhomojen dansite izlendi (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografi(BT)'de sağ akciğer üst lob posterior ve anterior da yaygın pnömonik konsolidasyon izlendi (Resim 2). Balgam direkt bakısı aside dirençli basil (ARB) yönünden 3 kez incelendi ve ARB basil saptanmadı. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularıyla olguda pnömoni düşünülerek 14 gün süreyle beta-laktam antibiyotik tedavisi verildi. Ancak etkin tedaviye rağmen radyolojik ve klinik düzelme olmaması üzerine ayırıcı tanıda bakteri dışı enfeksiyonlar, organize pnömoni, bronş tümörü, akciğerin primer lenfoması düşünülerek bronkoskopi yapıldı. Bronkoskopide patoloji izlenmedi ve sağ akciğer üst lobdan alınan bronş aspirasyonu örneğinde aside dirençli basil saptanmadı. Bronş lavajının malinite açısından sitolojik değerlendirmesi yapıldı ve malinite ile uyumlu bulgu saptanmadı. Pnömoni tedavisinin başlangıcından itibaren geçen bir aylık sürede gerileme olmaması üzerine sağ üst lobda homojen lezyondan doku tanısı

amacıyla BT eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Biyopsinin patolojik değerlendirmesi kazeifikasyon içeren granulatöz inflamasyon ile uyumlu olarak saptandı.

Patoloji sonucuyla akciğer tüberkulozu tanısı konularak hastaya İzoniazid 300 mg/gün, Rifampisin 600 mg/gün, Etambutol 1500 mg/gün, Morfozinamid 3000 mg/gün ilaçlardan oluşan standart dört ilaçlı antitüberkuloz tedavisi başlandı. Tedavinin 7. gününde hastanın ateşi düştü ve klinik yanıt alındı. Bahsedilen ilaç tedavisi 2 aydan sonra İzoniazid 300 mg/gün ve Rifampisin 600 mg/gün ile 4 ay daha sürdürüldü ve tedavi altı aya tamamlandı. Hastanın izleminde, bronkoskopik inceleme sırasında alınmış olan bronş lavajının kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* üredi ve ilaç duyarlılık testlerinde verilen antitüberkuloz ilaçlarına hassasiyet saptandı. Antitüberkuloz tedavinin ikinci ayı sonunda tekrarlanan toraks BT'de lezyonlarda gerileme olduğu görüldü. Biyokimyasal ve hematolojik incelemeler ve CRP normal olarak saptandı, klinik belirtiler belirgin olarak düzeldi. Altıncı ay kontrolünde toraks BT'deki lezyonlar tümüyle geriledi.

## TARTIşMA

TNF-alfa'yı bloke ederek etki gösteren ve kollagen doku hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan ülkemizde ruhsatlandırılmış olanlar Adalimumab, İnfliksimab ve Etanersepttir. TNF-alfa, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı bağışıklık sisteminde etkin rol alan bir sitokindir. *Mycobacterium tuberculosis* basiline maruz kalan bireylerin %90'ında başlangıç infeksiyonu, basillerin granülomlar içerisinde hapsedilmesi ve böylece çoğalmalarının ve yayılmalarının önlenmesi ile sınırlanmaktadır (7,8). TNF-alfayı bloke eden ajanların birçok yan etkileri arasında en önemlisi, latent *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonunun aktivasyonuna neden olmasıdır. Ülkemizde Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit nedeniyle izlenen ve TNF-alfa blokörü kullanan 192 hasta grubunda, 3 olguda tüberkuloz geliştiği rapor edilmiştir. Bu olgulardan birinde akciğer tüberkulozu ve diğer 2'sinde akciğer dışı organ tüberkulozu tespit edilmiştir ve aktif tüberkuloz görölme oranı % 1.5 olarak bildirilmiştir(9). Ülkemizde yapılan bir başka değerlendirmede, benzer oranlar bildirilmiştir. Doğan ve arkadaşlarının 179 kollagen doku hastalığı nedeniyle TNF-alfa blokörü kullanan hastaların 3 yıl izlendiği çalışmada TB sıklığı %1.1 bulunmuştur ve toplumla kıyaslandığında yaklaşık 23 kat fazladır (5).

Konu ile ilgili olarak ülkemiz dışındaki bir çalışmada TNF-alfa baskılayıcı verilen romatoid artrit olgularında tüberkuloz hastalığı gelişme riskinin, TNF-alfa baskılayıcıdan farklı tedavi verilenlere göre 4 kat artmış olduğu tespit edilmiştir(10). Bir diğer çalışmada romatoid artritli hastalarda tüberkuloz infeksiyonu gelişme riski, genel nüfusa göre 8.9 kat artmış olarak bulunmuştur. İnfliksimab tedavisi alan romatoid artritli hastalarda ise 30.1 kat kadar çok daha yüksek tüberkuloz infeksiyonu gelişme oranları bildirilmiştir (11).

Aktif tüberkuloz olguları ile temas eden sağlıklı kişilerin %5'inde ilk iki yıl içerisinde aktif tüberkuloz hastalığı gelişir; %95'inde ise sessiz infeksiyon (latent tüberkuloz) infeksiyonu gelişir. Latent tüberkuloz infeksiyonu olan olguları %5'inde yaşamlarının bir döneminde aktif tüberkuloz hastalığı gelişme riski söz konusudur ve bu genellikle imün sistemin zayıflaması sonucu gelişen yenilemeye bağlıdır(12). Tüberkuloz yenilemesi genellikle üst lob apikoposterior ve alt lob superior segmentlerde kaviteli ve kavitesiz infiltrasyon şeklinde görölür. Olgumuzda da Toraks BTde sağ üst lob apikoposterior segmentte konsolidasyon izlenmiştir. Patoloji ve tüberkuloz kültürü ile kesin akciğer tüberkulozu tanısı konulmuştur.

TNF-alfa baskılayıcı kullanmadan önce sessiz tüberkuloz infeksiyonunun mutlaka belirlenmesi ve kemoprofilaksi kararının verilmesi gerekmektedir. Günümüzde sessiz tüberkuloz infeksiyon tanısında kullanılan en ucuz ve kolay test tüberkulin deri testi- dir. Türkiye'de BCG aşısı rutin aşılama programında bulunduğu için, aşılı kişilerde tüberkulin deri testi sonuçları değerlendirilirken, 6-14 mm'lik eritem ve sertliğin varlığı, BCG aşısına bağlanır; 15 mm ve üzerindeki pozitiflik ise aktif infeksiyon lehine kabul edilir (12).

Ülkemizde Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'nin güvenli TNF-alfa baskılayıcı kullanma kılavuzuna göre tüberkulin deri testi 5 mm üzeri olan ve aktif tüberkuloz hastalığı dışlanmış hastalarda 9 ay süreyle 300 mg/gün İzoniazid profilaksisi başlanmasının uygun olduğu bildirilmektedir (13). Kılavuza uygun olarak tüberkulin deri testi 7 mm olan ve akciğer grafisi normal izlenen olgumuza 300 mg/ gün İzoniazid ile 9 aylık tüberkuloz kemoprofilaksisi başlanmıştır.

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, TNF-alfa baskılayıcı ile tedaviye başlamadan önce İzoniazid ile sessiz tüberkuloz infeksiyonu tedavisine başlanmasını ve tedavinin 9 ay sürdürölmesini öner-

mektedir(14). Japon kılavuzunda kemoprofilaksinin, anti-TNF verilmeden en az bir ay önce 300 mg İzoniazid başlanması ve ardından TNF-alfa baskılayıcı ilacın verilmesi ve İzoniazidin 9 aya tamamlanması şeklinde önerilmektedir (15).

TNF-alfa baskılayıcı kullanımı ve tüberküloz hastalığı gelişimi, ilaç dozuna ve kullanım süresine bağlıdır. Olgumuzdaki gibi yüksek doz ve uzun süre kullanım durumunda akciğer tüberkülozu gelişme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (6). Olgumuzda 4 ay boyunca önerilenden 4 kat daha yüksek dozda adalimumab kullanımı söz konusuydu.

Yukarıda bahsedilen TNF-alfa baskılayıcı kullanan olgu serisinde, 179 olgudan üçünde tüberküloz hastalığı geliştiği bildirilmiştir(5). Bu olgulardan birinde akciğer dışı organ tüberkülozu Adalimumab uygulamasına bağlı olarak gelişmiş olup olgu İzoniazid kemoprofilaksisi almamıştı(5). Bizim olgumuz ise 4 aydır INH kemoprofilaksisi kullanmasına rağmen, olasılıkla, 4 kat yüksek doz Adalimumab kullanımına bağlı olarak akciğer tüberkülozu geliştiği düşünüldü.

Sonuç olarak, TNF-alfa baskılayıcı kullanan hastalarda tüberküloz gelişme sıklığı toplumdakine göre artmıştır. Bu nedenle TNF-alfa baskılayıcılarla tedaviye başlanmasından önce sessiz tüberküloz enfeksiyon varlığının belirlenmesi son derece önemlidir. Sessiz tüberküloz enfeksiyonu varlığında, TNF-alfa baskılayıcı uygulamasından önce, tüberküloz yenilemesinin önlenmesi için koruyucu tedavi verilmelidir. TNF-alfa baskılayıcı tedavi planlanan hastaların tüberkülin deri testinin yapılması, kılavuz önerilerine göre değerlendirilip gerekli olanlarda koruyucu tedavinin başlanması, tedavi süresince hastaların düzenli izlenmesi ve kontrolleri sırasında tüberküloz semptomları açısından dikkatli bir şekilde sorgulanması ve akciğer grafilerinin düzenli kontrolü önerilir.

## KAYNAKLAR

1. Kvien TK, Heiberq, Lie E, Kaufman C, Mikkelsen K, Nordvog BY, Rodevand E. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARD and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:188-94.

2. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (theBeStstudy): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
3. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
4. Stenger S, Modlin RL. Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2002;14:452-7.
5. Doğan C, Kırıl N, Cömert SŞ, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi B. Anti TNF- alfa kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı. *Turk Toraks Derg* 2012; 13: 93-98
6. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med* 2006;119:639-46.
7. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Vander Linden S, Van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
8. Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol Suppl* 2005;74:35-9.
9. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti TNF Therapy: with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1083-6.
10. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
11. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-11
12. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. *Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı*. Ankara: Sağlık Bakanlığı VeremSavaşı Daire Başkanlığı, 2003: 55-7.
13. Keser G, Direskeneli H, Akkoç M, et al. II. RAED Uzlaşma Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha. California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53(30): 683-6.
15. Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol*. 2006; 16(2): 63-7.

## İLETİŞİM

Uz. Dr. Nimet DEMİRTAŞ

Atatürk Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kli. AYDIN