



# TNF-alfa İnhibitörleri ve Tüberküloz Riski

## The Risk of Tuberculosis and TNF-alpha Inhibitors

Manolya Acar<sup>1</sup>, Murat Sütçü<sup>1</sup>, Nuran Salman<sup>1</sup>, Ayper Somer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Otoimmün hastalıkların tedavisinde tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörlerinin kullanımı son yıllarda giderek artış göstermektedir. Klinikte en çok kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörleri; etanersept, infliksimab ve adalimumabtır. TNF- $\alpha$ ; tüberküloz patogenezinde önemli yer tutan bir mediatör olduğundan, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımının tüberküloz gelişim riskini artırması şaşırtıcı değildir. Bu risk TNF- $\alpha$  inhibitörü ajanları içinde de farklılık göstermektedir. Bu nedenle TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanımı adayı olan hastalar tedavi öncesi ve sırasında tüberküloz gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Tarama için altı ayda bir ayrıntılı anamnez, fizik muayene, tüberkülin deri testi ve/veya interferon gama (IFN- $\gamma$ ) salınım testi ile akciğer grafisi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** TNF-alfa, inhibitörleri, tüberküloz, tarama

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörlerinin (TNFAİ) klinik kullanıma sunulmasıyla birlikte başta romatoid artrit olmak üzere, seronegatif spondilartropati ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi çok sayıda inflamatuvar hastalıkların tedavisinde önemli ilerleme sağlanmıştır. Pek çok anti inflamatuvar ajanın aksine TNFAİ hedefe yönelik tedavi mekanizması ile etki göstermektedir. Ancak bu ilaçlarla ilişkilendirilen çok sayıda yan etki de bildirilmektedir. Bunlar; başta tüberküloz (TB) olmak üzere mikobakteri enfeksiyonları, bakteriyel, viral ya da fungal diğer enfeksiyonlar, enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, infüzyon reaksiyonları, otoimmünitenin tetiklenmesi, demiyelinizan hastalıklar, kalp yetmezliği ve malignite olarak sayılabilir (1).

Klinikte en çok kullanılan TNFAİ etanersept; infliksimab ve adalimumabtır (Şekil 1). İnsan monoklonal antikorlarından ser-

### Abstract

The clinical use of TNF-alpha inhibitors have been increasing in the treatment of autoimmune disorders. The most common anti-TNF-alpha agents on clinical use are etanercept, infliximab and adalimumab. TNF-alpha is an important mediator in the pathogenesis of tuberculosis, therefore the use of TNFAI increases the risk of tuberculosis. Patients who are on anti-TNF alpha treatment should be carefully evaluated for tuberculosis risk before and during therapy. The recommended screening tools are detailed history, physical examination, tuberculin skin test and/or interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) release assay and chest X-Ray every six months.

**Keywords:** TNF-alpha inhibitors, tuberculosis, screening

tolizumab pegol ve golimumab yeni geliştirilen ajanlar olup, klinik kullanımına ilişkin yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Şimerik (fare/insan) anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikor olan infliksimab, TNF- $\alpha$ 'nın çözünebilir ve transmembran formları için yüksek özgüllük ve afinite göstermektedir. Benzer şekilde adalimumab da tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF- $\alpha$  antikorudur ve hem çözünebilir hem de transmembran yerleşimli TNF- $\alpha$ 'yı inhibe eder. Etanersept ise bu iki ajandan farklı olarak etkisini TNF- $\alpha$  reseptörleri üzerinden gösteren çözünebilir bir TNF- $\alpha$  reseptör füzyon proteindir. TNFR2 üzerine afinitesi TNFR1'e göre daha yüksektir (2,3). Klinikte yaygın kullanımı olan TNFAİ ajanlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Yazışma Adresi / Correspondence Address:

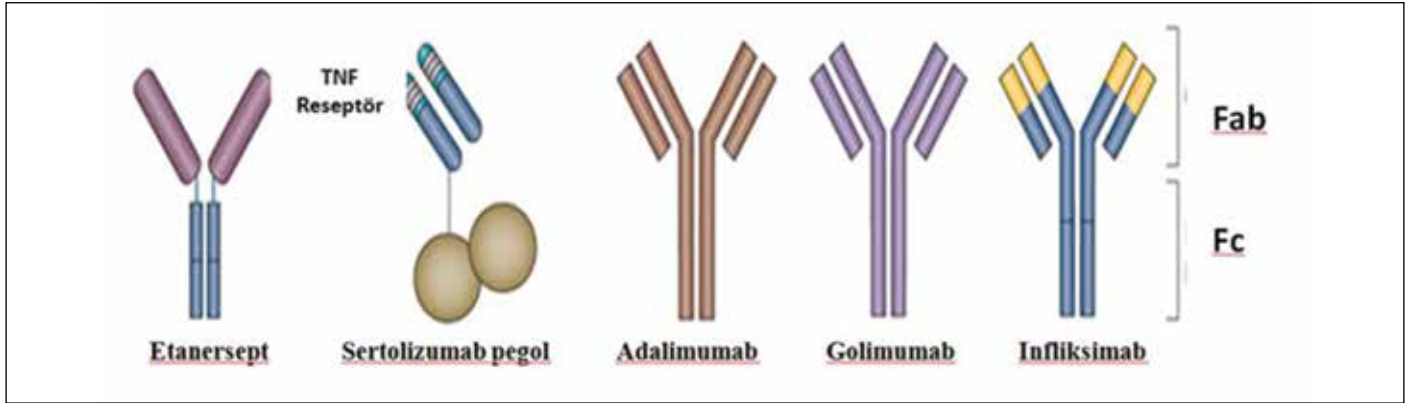
**Murat Sütçü**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
İstanbul-Türkiye

**E-mail:** sutcu13@yahoo.com

©Telif Hakkı 2017

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric  
Infectious Diseases Society -Available online at  
www.cocukenfeksiyon.org



Şekil 1. Klinikte sık kullanılan TNF-α inhibitörleri (2).

Tablo 1. TNFAİ ajanların özellikleri (3)

Biyolojik ajan (Uygulama şekli)	İlacın yapısı	Yarılanma süresi	Doz	Endikasyonu*
Infliksimab (Remicade) (IV)	Şimerik IgG1 monoklonal antikor	8-9.5 gün	Başlangıçta 3 mg/kg, sonra; 2. ve 6. haftalarda 3 mg/kg İdame: 3-6 mg/kg 8 haftada bir	JİA için onay yok. ≥ 6 yaş orta-ciddi CH ve ÜK
Etanersept (Enbrel) (Subkütan)	İnsan; füzyon proteini	4.25 ± 1.25 gün	0.8 mg/kg/hafta ya da 0.4 mg/kg/doz haftada 2 kez	≥ 2 yaş, orta-ciddi poliartiküler JİA İBH için onay yok.
Adalimumab (Humira) (Subkütan)	%100 insan	10-20 gün	JİA: 15-29 kg; iki haftada bir 20 mg ≥ 30 kg, iki haftada bir 40 mg CH: İndüksiyon; < 40 kg; 1. gün 80 mg, 14. gün 40 mg > 40 kg; 1. gün 160 mg, 14. gün 80 mg İdame: < 40 kg; iki haftada bir 20 mg > 40 kg; iki haftada bir 40 mg	≥ 4 yaş, orta-ağır poliartiküler JİA Pediatrik İBH için onay yok.

\* FDA (Food and Drug Administration) onayı olan kullanım endikasyonu.

CH: Crohn Hastalığı, JİA: Juvenil idiyopatik artrit, İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, ÜK: Ülseratif kolit.

### TNF-α İnhibitörleri ve Konak Yanıtı

Hayvan modellerinde TNF-α'nın mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı çok sayıda koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (4-6). Mikobakteriler vücuda girdiği zaman konak tarafından öldürülemede, ancak langerhans hücreleri, lenfositler ve fibroblastların çevrelediği granülomlar içinde saklı kalmaktadır. TNF-α, granülom yapısına inflamatuvar hücre göçünü ve granülom yapısının sürekliliğini sağlamada oldukça önemlidir (7,8). Beraberinde; TNF-α'nın interferon gama (IFN-γ) ile birlikte makrofajlarda antimikrobiyal aktiviteyi indüklemek, monositlerin ve dolaşımdaki antijen spesifik T hücrelerinin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlamak, lökosit hareketini yönetip, vasküler endotelden geçişini kolaylaştırmak, sitotoksik T hücrelerini aktive etmek gibi görevleri de bulunmaktadır. Sağlıklı bir granülom gelişimi için TNF-α'nın vücutta ve dokuda normal düzeylerde bulunması gerekmektedir. Düşük TNF-α düzeyleri dizorganize yapıda, makrofajların aktivasyonunun yetersiz olduğu basil oranı yüksek granülomlar oluştururken, TNF-α düzeylerinin gereğinden yüksek olduğu durumlarda, makrofajlar aşırı uyarılır ve enfekte hücreler

ölür ancak basiller granülomun içinde ekstraselüler olarak çoğalmaya devam ederler (9).

TNF-α'nın TB patofizyolojisinde bu kadar önemli rolleri varken TNFAİ'lerinin yan etki olarak tüberküloz gelişimini artırmaları şaşırtıcı değildir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Yan Etki Bildirim Sistemi raporlarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998-2002 yılları arasında infliksimab ya da etanersept kullanan hastalarda tahmini TB oranı 54-28/100.000 saptanmış olup aynı dönemdeki ülke genelinin TB insidansından (5.2-6.8 /100.000) yüksek bulunmuştur (10). Infliksimab ile ilişkili 70 TB olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, 64 olgunun TB insidansının düşük ülkelerden olduğu bildirilmiş ve TB gelişimi, tedaviye başladıktan sonraki ortalama 12 haftada en yüksek oranda saptanmıştır. Ekstrapulmoner tüberküloz oranı ise %57.1 bulunmuş (11). 2001-2006 yılları arasında infliksimab alımı sonrası TB saptanan 130 hastanın incelendiği diğer bir çalışmada TB gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri; eşlik eden diğer immünsüpresif ilaç kullanımı, latent ya da aktif TB öyküsü, TB endemik bölgede doğma ya da uzun süre yaşamış olma olarak belirlenmiştir (12).

### Farklı TNF- $\alpha$ İnhibitörleri İçin Tüberküloz Riski

TNFAİ'nin TB gelişimini kolaylaştırdığı genel olarak kabul edilmekle birlikte, çalışmalarda klinikte artan sıklıkta kullanılan bu üç ilaç için belirtilen riskin aynı oranda olmadığı gösterilmiştir. İngiltere'de TNFAİ tedavisi almış olan 10.000 hastanın TB insidansının değerlendirildiği bir çalışmada adalimumab (144/100.000) ve infliksimab (136/100.000) tedavileri sırasında TB gelişiminin etanersept (39/100.000) göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13). Bunun nedenine ilişkin ortaya atılan hipotezlerden biri infliksimab tedavisinin intravenöz yoldan bolus şeklinde uygulandıktan sonra kanda çok yüksek düzeylere hızlıca yükselmesi ancak etanerseptin subkütan uygulama sonrası kan ilaç düzeylerinin kararlı durum göstermesidir. Ancak bu hipotez, adalimumabın farmokinetiğinin etanerseptte benzemesine rağmen riskin neden daha yüksek olduğunu açıklamamaktadır (14). Diğer bir teori infliksimabın çözünebilir trimerik TNF- $\alpha$ 'ya bağlanması ile büyük immün kompleksler meydana getirip, kompleman sistemi aktivasyonu yoluyla hücre lizisi yapıyor oluşudur. Crohn hastalarının lamina propriasında infliksimab ve adalimumabın apoptoza bağlı hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (15). Diğer yandan yapılan bir çalışmada infliksimab ve adalimumabın CD4 hücrelerinin TB yanıtını 70% ve 50% oranında, IFN- $\gamma$  üretimini de 65% ve 70% oranında azalttığı ancak etanerseptin böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (16). Ek olarak, bu ajanların etki mekanizmaları incelendiğinde, adalimumab ve infliksimab doğrudan TNF- $\alpha$ 'yı inhibe etmekte, etanersept ise etkisini TNF-R1 ve TNF-R2 olarak tanımlanan reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Tüberküloz patofizyolojisinde granülom oluşumundan esas sorumlu olanın TNF-R1 reseptörü olduğu bilinmektedir. Etanerseptin TNF-R1 üzerine afinitesinin daha düşük olmasının tüberküloz riskini daha az artırması ile ilişkili olması olası gözükmemektedir (2).

TNFAİ kullanımı sırasında TB gelişimi için gereken ortalama süre de ilaçlar arasında farklılık göstermektedir. Çeşitli çalışmalar infliksimab tedavisi sonrası TB gelişme zamanının etanerseptte göre daha erken olduğunu göstermiştir. İnfliksimab tedavisi sonrası TB gelişmesi ortalama 5.5 ay ile etanersept (ortalama 13.4 ay) ve adalimumabdan (18.5 ay) daha kısa bulunmuştur (11). Diğer bir çalışmada, infliksimab ilişkili TB olgu-

larının %43'ü tedavinin ilk 90 günü içinde gelişirken, etanersept için bu risk tedavi süresince homojen bir şekilde dağılım göstermiştir (10).

Genel olarak, TNFAİ tedavisi başladıktan kısa süre sonra TB gelişen olgular reaktivasyon, daha uzun sürede gelişenler ise gecikmiş reaktivasyon ya da yeni TB enfeksiyonu olarak düşünülmektedir. Ancak, TB ile karşılaşma riskinin yüksek olduğu bölgelerde gelişen tüberkülozun latent TB aktivasyonu mu yoksa yeni kazanılmış TB enfeksiyonu mu olduğu ancak DNA dizileme yöntemi sayesinde belirlenebilir. Bu nedenle, TB endemik ülkelerde tedavi altında TB gelişimini latent enfeksiyonun reaktivasyonu olarak yorumlamak daha mantıklı olacaktır.

### Latent Tüberküloz

Latent TB enfeksiyonu (LTBE) tanısı koymak oldukça güçtür. Özellikle ülkemiz gibi BCG aşılmasının rutin olarak yapıldığı ülkelerde LTBE tanısı koymak için birden fazla parametreyi değerlendirmek gerekmektedir. Çünkü, tüberkülin deri testi (TDT) BCG aşısına bağlı olarak pozitif bulunabilir, IFN- $\gamma$  salınım testleri (IGRA) belirsiz sonuç verebilir, LTBE iyileşmiş bireylerdeki immünolojik hafıza TDT ve IGRA sonucunu yalnızca pozitif olarak gösterebilir ya da tam aksine, immünsüpresyon altındaki bireylerde IGRA/ TDT yalnızca negatif olabilir (17,18).

"Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)", TNFAİ tedavisi başlanmadan önce tüm hastaların ayrıntılı anamnez, fizik muayene, TDT ya da IFN- $\gamma$  salınım testleri (IGRA) ile taramasını, ancak anamnez, fizik muayene ya da testlerden birinde TB şüphesi yüksek ise akciğer grafisinin çekilmesini önermektedir (19). Ancak, ülkemizde TB insidansı yüksek olduğundan LTBE taramasında akciğer grafisi önerilmektedir (20).

Benzer şekilde, CDC her hasta için rutinde TDT ve IGRA kombinasyonunu gerekli bulmamaktadır. Ancak ilk testin negatif olduğu, enfeksiyon ya da progresyon riskinin olduğu ya da klinik gidişin kötü olacağı öngörülen olgularda ikisinin birden yapılmasının yararlı olabileceği ifade edilmektedir (19). LTBE ve aktif hastalığa transformasyon riski yüksek olgularda pozitif TDT, IGRA negatif olsa da dikkate alınmalı ve bu hastalar izoniazid (INH) verilmesi açısından dikkatli olarak incelenmelidir. Bu hastalarda şüpheli yüksek tutularak, IGRA ya da TDT'den herhangi biri pozitif olduğunda INH verilmesi düşünülmelidir.

**Tablo 2.** TNFAİ tedavisi kullanacak olan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında TB açısından değerlendirilme önerileri (20)

1. TNFAİ tedavisi aktif TB varsa kontrendikedir ve tüberküloz tedavisi bitene kadar başlanmamalıdır.
2. TNFAİ tedavi adayları olan herkese TB taraması yapılmalıdır.
3. Tarama için önerilenler; anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, tüberkülin deri testidir.
4. TDT negatif olan (< 5 mm), akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu bulunmayan ve son bir yıl içinde aktif tüberkülozlu bir hasta ile yakın teması olmayan kişilerde TB koruyucu tedavisi gerekmez.
5. Akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu olan olgularda aktif TB açısından daha ileri inceleme yapılmalıdır.
6. Aktif TB dışlanan ve TNFAİ tedavisi başlanan hastalar tedavi süresince aktif TB gelişme olasılığı nedeniyle tedavinin altıncı ve on ikinci aylarında, ardından senede bir tekrar değerlendirilmelidir.

Ülkemizde TNFAİ tedavisi TDT pozitif olan ( $\geq 5$  mm), akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu olan ve son bir yıl içinde aktif TB'li bir hasta ile yakın teması bulunan kişilerde TB koruyucu tedavisi önerilmektedir. Bu mutlak endikasyonlar dışında hekim, hem ilk hem de tekrar ölçülen TDT sıfır mm olanlarda risk yarar oranını gözeterek tedaviye başlayabilir (21). Ulusal rehberlere göre en az bir ay izoniazid aldıktan sonra TNFAİ başlanması, izoniazidin 300 mg/gün dozunda 9 ay süreyle kullanılması önerilmektedir (20) (Tablo 2). Dört ay süre ile rifampisin kullanımı alternatif olarak kullanılabilir. Kısa süreli pirazinamid ve rifampisin kombinasyonu hepatotoksosite riskinin yüksek olması sebebiyle önerilmemektedir. Tercih edilen latent TB tedavisi bittikten sonra TNFAİ'ne başlanması olsa da, gerekli hallerde izoniazid tedavisinde 1-2 ay sonra başlanabileceği kabul edilmektedir.

İzlem sırasında aktif TB gelişen hastalarda TNFAİ tedavisi hemen sonlandırılmalı ve aktif TB tedavisi uygulanmalıdır. TNFAİ kesilen olgularda inflamatuvar yanıt sendromunun bir parçası olarak başlangıçta paradoksal olarak kötüleşme olabilir (22,23). Böyle bir durumda kortikosteroidlerin faydalı etkisi gösterilmiştir (24).

#### TNFAİ Tedavisi Sırasında Diğer Enfeksiyonlar

TNFAİ kullanan hastalarda TB enfeksiyonu dışında başta üst solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere genellikle hafif enfeksiyonlar gözlenmektedir. En sık gözlenen ciddi enfeksiyonlar ise sepsis, gastrointestinal sistem ve yumuşak doku enfeksiyonları olup en sık karşılaşılan viral etken varisella zoster virüstür. Çalışmalarda *Listeria monocytogenes*, histoplazma, *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonları bildirilmiştir (3).

TNFAİ öncesi aşılama konusunda veriler yetersiz olmakla birlikte, önerilenler; yıllık influenza aşısı, pnömokok aşısı, Human Papilloma Virüs ve Hepatit B aşısıdır. Tedavi öncesinde hastalar suçiçeği ve kızamık açısından değerlendirilmeli ve mümkünse suçiçeği, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı izlenmelidir (3).

Sonuç olarak, TNFAİ kullanan hastaların izlemi ile ilgili olarak daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Bu hastalarda tüberküloz değerlendirmesi için ülkemiz için uyarlanmış, daha geniş kapsamlı, güncel kılavuzlara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - MA, MS; Tasarım - MA; Denetleme - NS, AS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - MA, MS; Analiz ve/veya Yorum - AS, NS; Literatür Taraması - MS, MA; Yazıyı Yazan - MA; Eleştirel İnceleme - NS, AS.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:285-306. [CrossRef]
2. Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:164-72. [CrossRef]
3. Toussi SS, Pan N, Walters HM, et al. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013;57:1318-30. [CrossRef]
4. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2:561-72. [CrossRef]
5. Benini J, Ehlers EM, Ehlers S. Different types of pulmonary granuloma necrosis in immunocompetent vs. TNFRp55-gene-deficient mice aerogenically infected with highly virulent *Mycobacterium avium*. *J Pathol* 1999;189:127-37. [CrossRef]
6. Bopst M, Garcia I, Guler R, et al. Differential effects of TNF and LT $\alpha$  in the host defense against *M. bovis* BCG. *Eur J Immunol* 2001;31:1935-43. [CrossRef]
7. Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 1990;22:153-5. [CrossRef]
8. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55. [CrossRef]
9. Dorhoi A, Kaufmann SH. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol* 2014;26:203-9. [CrossRef]
10. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5. [CrossRef]
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104. [CrossRef]
12. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007;147:699-702. [CrossRef]
13. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, 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). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8. [CrossRef]
14. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:12-8. [CrossRef]
15. Ringheanu M, Daum F, Markowitz J, et al. Effects of infliximab on apoptosis and reverse signaling of monocytes from healthy individuals and patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:801-10. [CrossRef]
16. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, et al. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006;194:486-92. [CrossRef]
17. Nardell EA, Wallis RS. Here today--gone tomorrow: the case for transient acute tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:734-5. [CrossRef]
18. Coaccioli S, Di Cato L, Marioli D, et al. Impaired cutaneous cell-mediated immunity in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2000;42:263-6. [CrossRef]
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor- $\alpha$ --California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:683-6. [CrossRef]

20. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, et al. TNF- $\alpha$ : Engelleyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. RAED II. Uzlaş Toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005, İzmir.
21. Kıyan E. Bağışıklığı baskılanmış durumlarda tüberküloz: Tüberküloz. In: Özkara Ş, Kılıçaslan Z (editörler). İstanbul: Aves Yayıncılık, 2010:383-98.
22. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:756-9. [CrossRef]
23. Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1429-32. [CrossRef]
24. Rivoisy C, Nicolas N, Mariette X, et al. Clinical features and risk factors of paradoxical aggravation of tuberculosis after anti-TNF-alpha withdrawal. A case-control study. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012. Oral presentation O227.