



**T. C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**FARKLI RİSK GRUPLARINDA, LATENT TÜBERKÜLOZ  
ENFEKSİYONUNUN SAPTANMASINDA İNTERFERON- $\gamma$  SALINIM  
ANALİZİNE DAYANAN YÖNTEMİN TANISAL DEĞERİ VE TÜBERKÜLİN CİLT  
TESTİ İLE KIYASLANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nebiye İSAOĞULLARI  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT**

**HATAY-2013**

**T. C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**FARKLI RİSK GRUPLARINDA, LATENT TÜBERKÜLOZ  
ENFEKSİYONUNUN SAPTANMASINDA İNTERFERON- $\gamma$  SALINIM  
ANALİZİNE DAYANAN YÖNTEMİN TANISAL DEĞERİ VE TÜBERKÜLİN CİLT  
TESTİ İLE KIYASLANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nebiye İSAOĞULLARI  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Uzmanlık Grubu tarafından 1204U0105/2012  
proje numarası ile desteklenmiştir.**

# TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

## FARKLI RİSK GRUPLARINDA, LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONUNUN SAPTANMASINDA İNTERFERON- $\gamma$ SALINIM ANALİZİNE DAYANAN YÖNTEMİN TANISAL DEĞERİ VE TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ İLE KIYASLANMASI

Dr. Nebihe İSAOĞULLARI

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....  
Prof. Dr. Ali ÖZCAN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....  
Doç. Dr. Sebahat GENÇ  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....  
Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT  
Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

1. ....(İsim ve imza).....
2. ....(İsim ve imza).....
3. ....(İsim ve imza).....
4. ....(İsim ve imza).....
5. ....(İsim ve imza).....

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
II. TABLO LİSTESİ.....	v
III. RESİM LİSTESİ.....	vi
IV. ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
V. KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ .....	viii
VI. TEŞEKKÜR.....	x
VII. ÖZET.....	xi
VIII. ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tüberkülozun Tarihçesi.....	5
2.2. Tüberkülozun Epidemiyolojisi .....	5
2.2.1. Demografik Özellikler.....	6
2.3. Bakteriyoloji .....	6
2.3.1. Tüberküloz Basilinin Genel Özellikleri .....	6
2.3.2. Tüberkülozda Bulaşma Yolları .....	8
2.3.3. Tüberkülozda İmmünopatogenez .....	10
2.4. Tüberkülozda Tanı Yöntemleri .....	18
2.4.1. Bakteriyolojik Tanı Yöntemleri.....	18
2.4.2. Moleküler Biyolojik Yöntemler.....	21
2.5. Tüberkülin Cilt Testi .....	22
2.5.1. Tüberkülin Cilt Testi Uygulanışı.....	23
2.5.2. Tüberkülin Cilt Testinde Reaksiyonun Değerlendirilmesi....	25
2.6. İnterferon- $\gamma$ Salınımına Dayalı Yeni Tanı Testleri .....	27
2.6.1. QuantiFERON-TB Gold In Tube Testi .....	29
2.7. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu .....	32
2.8. Tüberkülozdan İlaçla Korunma .....	33

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	37
3.1. Hasta Seçimi .....	37
3.2. Tüberkülin Cilt Testinin Uygulanması .....	39
3.3. QuantiFERON-TB Gold (In-Tube Method) Testinin Uygulanışı...	39
3.4. İstatistiksel İncelemeler.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62
8. ÖZGEÇMİŞ.....	73

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1</b>	Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler	10
<b>Tablo 2</b>	Tüberküloz immunopatogenezinde rol alan başlıca hücre tipleri	11
<b>Tablo 3</b>	Ülkemiz için TCT reaksiyonunu değerlendirme ölçütleri	25
<b>Tablo 4</b>	Tüberküline yanıtı azaltan faktörler	26
<b>Tablo 5</b>	TCT’inde yanlış pozitif reaksiyon nedenleri	27
<b>Tablo 6</b>	T-hücrelerinde IFN- $\gamma$ araştırmasına dayanan testler ve özellikleri	28
<b>Tablo 7</b>	TCT ve IFN- $\gamma$ araştırmasına dayanan testlerin performans ve işlevsel özellikleri	30
<b>Tablo 8</b>	QuantiFERON-TB Gold In Tube testi’nde Nil, TB antijen ve Mitojen tüpleri kullanıldığında değerlendirme	32
<b>Tablo 9</b>	Latent Tüberküloz Enfeksiyonu açısından araştırılması gereken yüksek riskli durumlar	33
<b>Tablo 10</b>	Ülkemizde koruyucu ilaç tedavisi endikasyonları	35
<b>Tablo 11</b>	Çalışma grupları	41
<b>Tablo 12</b>	BCG aşı sayısı ve Tüberkülin Cilt Testi sonuçlarının karşılaştırılması	43
<b>Tablo 13</b>	Grupların demografik özellikleri	44
<b>Tablo 14</b>	TCT sonuçlarına göre QFT-GIT testi sonuçlarının karşılaştırılması	45
<b>Tablo 15</b>	BCG skar sayısı ile QFT-GIT testi sonuçlarının karşılaştırılması	45
<b>Tablo 16</b>	Grup 1’deki hastaların TCT ile QFT-GIT testi sonuçları arasındaki ilişki	46
<b>Tablo 17</b>	Grup 2’deki hastaların TCT ile QFT-GIT testi sonuçları arasındaki ilişki	47
<b>Tablo 18</b>	Grup 3’deki hastaların TCT ile QFT-GIT testi sonuçları arasındaki ilişki	47
<b>Tablo 19</b>	Gruplarda hastalık süreleri ve QFT-GIT sonuçları	48
<b>Tablo 20</b>	Tüm gruplarda TCT çapı ile QFT-GIT düzeyi arasındaki ilişki	51
<b>Tablo 21</b>	BCG skar sayıları ve TCT çapları	52

## RESİM LİSTESİ

<b>Resim 1</b>	Tüberkülin cilt testi uygulaması	24
<b>Resim 2</b>	Tüberkülin cilt testinde endürasyonun ölçülmesi	24

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1</b>	Mikobakteriler için taksonomik ağaç	7
<b>Şekil 2</b>	Mikobakteri hücre duvarı	8
<b>Şekil 3</b>	Tüberküloz patogenezinde alveoler makrofaj ve lenfosit fonksiyonları. <i>M.tuberculosis</i> konakçıda spontan iyileşme, akut hastalık veya latent enfeksiyon gelişimine neden olabilir	18
<b>Şekil 4</b>	Gruplar ve QFT-GIT düzeyleri	49
<b>Şekil 5</b>	Grup 1’de QFT-GIT düzeyi ile TCT arasındaki ilişki	49
<b>Şekil 6</b>	Grup 2’de QFT-GIT düzeyi ile TCT arasındaki ilişki	50
<b>Şekil 7</b>	Grup 3’de QFT-GIT düzeyi ile TCT arasındaki ilişki	51



## KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

<b>ARB</b>	: Aside Rezistans Basil
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AIDS</b>	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette Guerin
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CFP-10</b>	: Culture Filtrate Protein-10KD
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>HEPA</b>	: High Efficiency Particulate Air
<b>EZN</b>	: Ehrlich- Ziehl- Neelsen
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked İmmun Assay
<b>ELISPOT</b>	: Enzyme Linked İmmunospot
<b>ESAT-6</b>	: Early Secreted Antigen Target-6 KD
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>HbA1C</b>	: Hemoglobin A1C
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>INH</b>	: İzoniyazid
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gama
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>LTBE</b>	: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
<b>M.Ö.</b>	: Milattan Önce
<b>MHC</b>	: Major Histocompatibilite Kompleks
<b>NTM</b>	: Non Tüberküloz Mikobakteriler
<b>NAP</b>	: Paranitro-alfa-asetilamin-hidroksipropiofenon
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>PPD</b>	: Purified Protein Derivate

<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyon
<b>QFT-G</b>	: QuantiFERON-TB Gold
<b>QFT-GIT</b>	: QuantiFERON-TB GOLD In Tube
<b>RD-1</b>	: Region of Difference 1
<b>RCF</b>	: Rölatif Santrifüj Kuvveti
<b>TB</b>	: Tüberküloz
<b>TCT</b>	: Tüberkülin Cilt Testi
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Factor- $\beta$
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>K</b>	: Kappa
<b>IU/mL</b>	: International units/mililitre
<b>pg/mL</b>	: Pikogram/mililitre
<b>L</b>	: Litre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>m</b>	: Metre
<b>mg/dL</b>	: Miligram/desilitre
<b>nm</b>	: Nanometre

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, sabır, hoşgörü ve ilgilerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım **Doç. Dr. Sebahat GENÇ**'e, **Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT**'e ve **Yrd. Doç. Dr. Ersin Şükrü ERDEN**'e;

Tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da yardımlarını esirgemeyen değerli hocam **Yrd. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT**'e

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;

Bu çalışmaya emek verenler içerisinde en başta, çalışmaya katılan ve her türlü zorluğa rağmen kontrollerini aksatmayan sevgili hastalarım;

Çalışmanın yürütülmesindeki katkılarından dolayı değerli hocalarım; **Doç. Dr. Burçin ÖZER**'e , **Doç. Dr. Nizami DURAN**'a , **Doç. Dr. Cumali GÖKÇE**'ye ve **Yrd. Doç. Dr. İhsan ÜSTÜN**'e ve Mikrobiyoloji bölümü çalışanlarına, laboratuvar teknisyenlerine, seroloji laboratuvarı ve örnek alma ünitesi personellerine;

Antakya Devlet Hastanesi Nefroloji bölümünden **Doç. Dr. Ali Borazan**'a, hemodiyaliz ünitesi hemşirelerine ve personellerine;

Analiz aşamasında emeklerini esirgemeyen ve değerli vakitlerini harcayan; **Doç. Dr. Tacettin İNANDI** ve **Doç. Dr. Cahit ÖZER**'e;

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onların emeği olduğundan sevgili anneme ve babama ve hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı güzelleştiren sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nebihe İSAOĞULLARI

HATAY-2013

## ÖZET

### **Farklı risk gruplarında, latent tüberküloz enfeksiyonunun saptanmasında interferon- $\gamma$ salınım analizine dayanan yöntemin tanısal değeri ve tüberkülin cilt testi ile kıyaslanması**

**Giriş ve Amaç:** *M. tuberculosis* ile enfeksiyonun belirlenmesinde yaygın olarak yararlanılan tüberkülin cilt testinin BCG aşıları kişilerde ve tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu olasılığında yanlış pozitiflikler nedeniyle yorumlanması güç olmaktadır. Son yıllarda bu gibi zorlukları giderebilecek, IFN- $\gamma$  salınımının ölçümüne dayanan in vitro testler geliştirilmiştir. Bu çalışmada LTBE açısından araştırılan farklı risk gruplarında IFN- $\gamma$  salınım testi sonuçlarının TCT sonuçları ile karşılaştırılması planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Yaşları 21 ile 90 arasındaki 89 olgu 3 gruba ayrılmıştır. Olguların kollarının volar yüzeyine intradermal olarak TCT yapılmış ve test 48–72 saat sonra değerlendirilmiştir. QuantiFERON-TB Gold in Tube testi için olgulardan venöz kan alınarak periferik kan T hücrelerinde *M. tuberculosis*'e özgül ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 antijenlerine karşı önceden enfeksiyon yoluyla duyarlanma olup olmadığı araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 98 hastanın 9'unda QFT-GIT testi "belirsiz" saptandığından çalışmadan çıkarıldı. 89 hastanın 34'ünde TCT pozitif iken, 30 hastada QFT-GIT testi pozitif idi. BCG skar sayısı ile TCT çapları arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Pearson korelasyon testi 0,195 p=0,067). Tüm olgular içinde TCT ile QFT-GIT testi arasındaki uyum orta olarak değerlendirildi (K değeri =0,708). Her üç grupta da TCT ile QFT-GIT düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TCT için sınır değeri  $\geq 15$  mm alınarak QFT-GIT testinin sensitivite ve spesifitesi hesaplandı. Tüm olgular içinde sensitivite % 76,4; spesifite % 92,7 olarak bulundu.

**Sonuç:** Ülkemizde olduğu gibi, BCG aşısının rutin olarak uygulandığı ve TCT yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğu topluluklarda IFN- $\gamma$  salınımına dayanan testlerle riskli gruplarda LTBE tanısı daha spesifik olarak konulabilecek; böylece İsoniazid profilaksisinin yerinde kullanımı sağlanabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Latent tüberküloz, tüberkülin, QuantiFERON-TB Gold In Tube

## ABSTRACT

### **The diagnostic value of the method based on interferon- $\gamma$ release analysis in determining latent tuberculosis infection in different risk groups and its comparison to tuberculin skin test**

**Introduction:** It is hard to interpret the result of tuberculin skin test which is widely used in determining the *M. tuberculosis* and infection because of false positivity in BCG vaccinated people and in the possibility of non-tuberculosis mycobacterial infections. In recent years, some in-vitro tests have been developed based on the measurement of IFN- $\gamma$  release in order to overcome this difficulty. In this study, we examined the comparison of the IFN- $\gamma$  release assays with TST results in different risk groups that are researched in terms of LTBI.

**Materials and Methods:** 89 subjects aged between 21 – 90 were separated into three groups. TST was intradermatologically applied to volar surface of arms, and the result was evaluated 48-72 hours later. For QuantiFERON-TB Gold in Tube test, subjects were drawn venous blood and we investigated for availability of sensitivity in peripheral blood cells due to previous infection towards ESAT-6, CFP-10 and TB7.7 antigens which are specific to *M. tuberculosis*.

**Results:** 9 patients out of 98 were excluded from the study as the QFT-GIT test was determined “indeterminate”. QFT-GIT test was positive in 30 patients whereas TST was positive in 34 out of 89. There was no meaningful relation between BCG scar number and TST scale (Pearson correlation test 0,195 p=0,067). In all patients, the consistency was determined medium between TST and QFT-GIT test. (K value =0,708). Positive correlation was found in all three groups between TST and QFT-GIT level. The limit value in the diagnosis of latent TB infection was set  $\geq 15$  mm and we estimated the sensitivity and specificity of QFT-GIT test. The sensitivity was % 76,4; and specificity was % 92,7 in all cases.

**Conclusion:** As in our country, LTBI diagnosis is likely to be determined more specifically in risky groups due to tests based on IFN- $\gamma$  release in communities where BCG vaccination is routinely applied and the rate of TST false positivity is high, and isoniazid prophylaxis will, therefore, be used appropriately.

**Key words:** Latent tuberculosis, tuberculin, QuantiFERON-TB Gold In Tube

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlık tarihi kadar eski olan tüberküloz, son yıllarda HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve immünsüpresyon yapıcı ilaçların daha sıklıkla kullanılması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde dünya nüfusunun 1/3'ünün *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte olduğu kabul edilmektedir.

“Dünya Sağlık Örgütü Küresel Tüberküloz Kontrolü 2010 Raporu” verilerine göre ülkemizin de içinde yer aldığı DSÖ Avrupa Bölgesi'nde 2009 yılı tüberküloz insidansı ortalaması yüz binde 47 iken, Türkiye'nin tüberküloz insidansı yüz binde 29'dur. Dünya genelinde 2009 yılı tüberküloz insidansı ortalaması ise yüz binde 137'dir (1). Ülkemizde nüfusun dörtte birinin tüberkülozla infekte olduğu tahmin edilirken, 2004 yılında 8.974' u yayma pozitif olmak üzere 19.944 yeni olgunun tespit edildiği ve enfeksiyona bağlı 3.815 kişinin bu nedenle hayatını kaybettiği saptanmıştır (2).

*M. tuberculosis* ile infekte olan bireylerin yaklaşık %30'unda latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) gelişmektedir. İnfeksiyon gelişen bu olguların %5'inde bir-iki yıl içinde primer tüberküloz hastalığı ortaya çıkmaktadır. Geriye kalan %95'lik olgu grubunun %5'inde yaşamın herhangi bir döneminde reaktivasyon tüberkülozu gelişirken, %90'ı ise ömür boyu tüberküloz basilini taşımaya devam etmektedir. Tüberküloz hastalığının kontrolünde hem aktif hastalığa hem de LTBE'ye sahip olguların tanılarının konulup tedavilerinin yapılması önem taşımaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonu, tüberküloz basiline maruz kalmış, tüberkülin cilt testi (TCT) pozitif olan, klinik ve radyolojik olarak bulgusu olmayan olgu olarak tanımlanmaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan TCT'nin pek çok dezavantajı vardır (3).

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

Diabetes Mellitus’lu veya Kronik Böbrek Yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz alan hastaların, gerek hastalıkları gerekse aldıkları tedaviler nedeniyle bağışıklık sistemleri zayıflamıştır. Bu hastalarda tüberküloz gelişme sıklığı normal populasyona göre fazladır (4-6). Bu nedenle, bu hastalarda, aktif hastalık ve bulaştırıcılık gelişmeden, latent enfeksiyon evresindeyken tedavi, büyük önem arz eder.

Bununla birlikte, artan immünsupresif tedavi kullanımı (örneğin kanser kemoterapisi) ve nüfusun yaşlanması nedeniyle tüberküloz kontrolü için ilave stratejilere ihtiyaç vardır (7).

Test için kullanılan tüberküloz basilinin saflaştırılmış protein türevi (PPD), *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) suşu ve pek çok tüberküloz dışı mikobakterilerce [non-tuberculosis mycobacteria (NTM)] paylaşılan kaba bir antijen karışımıdır (8,9).

Bu nedenle TCT, BCG aşısı olmuş bireylerde ve NTM enfeksiyonu geçirenlerde yanlış pozitif sonuçlar; ayrıca bağışıklığı baskılanmış olgularda, çocuklarda ve yaşlılarda, yeterli immunolojik yanıt oluşmadığı için, yalancı negatif sonuçlar verebilmektedir (8-11).

Tüberküloz tanısında en hızlı ve en ucuz yöntem basilin direk mikroskopi ile saptanması, altın standart yöntem ise kültürdür. Ancak İngiltere’deki veriler göstermektedir ki, kültür ile akciğer tüberkülozlu hastaların %68’i, akciğer dışı tüberkülozlu olguların ise ancak %49’u gösterilebilmektedir. Bu oranlar çocuklarda daha da düşüktür (12,13).

Robert Koch’un, 19. yüzyılda *M. tuberculosis* kültür filtratlarını ısı ile inaktive ederek elde ettiği tüberkülini deri içine uygulayarak geliştirdiği, Purified Protein Derivative (PPD) deri testi halen Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) saptanmasında kullanılan tek testtir (12).

Testin değerlendirilmesi *M. tuberculosis*’e karşı gelişen gecikmiş tipte kutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonunun ölçülmesi esasına dayanır. Test sonucu olarak

pozitiflik *M. tuberculosis*'e bağlı olabileceği gibi, BCG (Bacille-Calmete-Guerin) aşılanmasına veya çevresel mikobakteri infeksiyonuna bağlı olabilir. Bununla birlikte immun yetmezlik gibi pek çok durumda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. LTBE olan bireylerin saptanması bu kişilerin %10' da aktif tuberküloz gelişmesi riski nedeniyle önemlidir (12).

Ancak yüzyıl boyunca LTBE tanısı için yeni bir yöntem geliştirilememiştir. LTBE' na humoral immün cevap genellikle yetersiz olduğundan, hücresel immün cevap oluşturacak antijenler araştırılmıştır.

*M. tuberculosis* H37RV, *M. bovis* ve BCG suşlarının genomlarının kıyaslanması ile Region of Difference (RD) adı verilen 16 farklı bölge tanımlanmıştır. *M. bovis*'de RD1 bölgesi 1921 yılında in vitro kültürlerde kaybolmuştur. Bu bölge BCG aşısı ve çevresel mikobakterilerde bulunmamaktadır (14). *M.tuberculosis* genomunun RD1 bölgesinde kodlanan Early Secretory Antigenic Target (ESAT) 6 , Culture Filtrate Protein (CFP) 10 ve antijen 7.7 (RV2645) saptanmış olup bu proteinler çevresel mikobakterilerin çoğunda (*M.kansasii*, *M.szulgai*, *M.marinum* hariç) ve BCG suşlarında bulunmaz (9). Tuberküloz tanısında ESAT-6 ve CFP-10 proteinlerinin tanımlanması büyük bir gelişmedir. Bu proteinlerin uyarılması ile interferon yanıtına neden oldukları için kültür negatif aktif tuberküloz infeksiyonları ile LTBE'lerinin saptanmasında umut ışığı olmuştur. Ayrıca BCG aşıları kişilerde aşı etkisinden ve NTM infeksiyonlarının büyük bir bölümünden ayırtedilebilmesini sağlamaktadır.

2001 yılında *M.tuberculosis* için daha spesifik olan in vitro testler geliştirilmiştir. 2005 yılında ise aktif tuberküloz hastalığı tanısında da kullanılacak şekilde QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) testi kullanıma girmiştir. Bu testlerde spesifik olarak ESAT- 6 , CFP -10 ve TB 7,7 antijenleri kullanılır. 2005 yılında ABD'de tüm sağlık çalışanlarında tarama testi olarak QFT-G testi önerilmiştir (15).

Biz de çalışmamızda RD1 gen ürünlerinden ESAT-6 (Early Secreted Antigen Target-6 Kd), CFP-10 (Culture Filtrate Protein-10 kD) ve TB 7,7 antijenleri kullanarak daha önce *M. tuberculosis* ile karşılaşmış kişilerdeki memory T- hücrelerinin ESAT-6 ve CFP-10 ve TB 7,7 antijenleri ile in vitro ortamda



uyarıldıklarında salgıladıkları IFN- $\gamma$  düzeyini ELISA yöntemi ile saptamayı amaçladık.

Çalışmamıza akciğer veya akciğer dışı tüberküloz hastalığı ve öyküsü olmayan 42 Diabetes Mellitus, 47 hemodiyalize giren Kronik Böbrek Yetmezliği olgusu alındı. Tüm hastalara iki aşamalı TCT testi ve QFT-GIT (QuantiFERON-TB GOLD In Tube, Cellestis Limited, Australia) testi uygulandı. TCT testi sonuçlarımız ve QFT-GIT test sonuçlarımız karşılaştırıldı. TCT testi sonuçlarımıza göre hastalar TCT <5mm, TCT 5-15mm ve TCT  $\geq$ 15mm olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu üç gruptaki QFT-GIT test sonuçlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi ve TCT sonuçları ile QFT-GIT test sonuçlarının şiddetinin karşılaştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tüberkülozun Tarihçesi

İnsanoğlunun varoluşu kadar eski bir hastalık olan tüberküloz hakkındaki bilgiler milattan önceki yıllara kadar dayanmaktadır. M.Ö. 1000 yılında yaşamış olan Rahip Nesperahan'ın mumyasında Pott apsesi bulunduğu saptanmıştır. M.Ö. 700 yılında henüz on yaşındayken ölen Peru'lu çocuk Hacienda Agua Salada'da Pott Hastalığı yüzünden mezarında oturarak bırakılması için özel bir sistem yapılarak gömülmüştür (16).

Hastalığın belirtileri ilk defa M.Ö. 460 yılında Hipokrat tarafından tanımlanmış, fakat 19. yüzyıla kadar tüberküloz hakkında çok önemli gelişmeler kaydedilememiştir (17).

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 BCG aşısı bulunarak bu amansız hastalığa dur denilmiştir (18).

### 2.2. Tüberkülozun Epidemiyolojisi

Günümüzde dünya nüfusunun %32'si TB basili ile enfektedir. Her yıl yaklaşık dokuz milyon kişi TB hastalığına yakalanmakta ve yaklaşık iki milyon insan ölmektedir (19,20).

Ülkemizde son olarak 2009 yılında kayıtlı TB hasta olgu hızı, 100 bin nüfusta, yeni olgular için 22,0 ve tüm olgular için 24,0'dur. Ülkemiz için Verem Savaş Daire başkanlığı tarafından Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) bildirilen 2009 yılı kayıtlı toplam olgu sayısı 17.402'dir (1).

Dünyada TB artışındaki önemli nedenler; yöntemlerin ihmalı sonucunda TB kontrol sistemlerinin zayıflaması hatta kaybolması; doğru yaklaşımların uygulanmadığı TB kontrol programları ile hastalığın artışı yanında ilaca dirençli TB artışına neden olunması; HIV'in endemik olduğu yerlerde TB'nin patlayıcı şekilde orataya çıkması; nüfus artışının TB olgularının sayılarında artışa yol açmasıdır (21). Sanayileşmiş ülkelerde ise göçlerle gelen TB olguları, bu ülkelerde ki TB artış nedenlerinden birini oluşturmaktadır (22,23).

### **2.2.1. Demografik Özellikler**

#### **2.2.1.1. Cinsiyet**

Akciğer ve akciğer dışı hastalarda cinsiyet durumu incelendiğinde akciğer TB'li hastaların %72.3'ü erkek iken, akciğer dışı olguların %23.9'sı erkektir. Yani, akciğer tüberkulozunun erkeklerde çok fazla görüldüğü, akciğer dışı tüberkulozun ise kadınlarda daha fazla görüldüğü anlaşılmaktadır (1).

#### **2.2.1.2 Yaş**

Türkiye'de TB hastaların yaş dağılımı incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun genç yaşta olduğu görülmektedir. Bunun nedeni nüfusun büyük kısmının genç olmasıdır. Yaş gruplarına göre hastalığın olgu hızları incelendiğinde ise iki ayrı zirve görülmektedir: birincisi 15-34 yaş grubudur, ikincisi de ileri yaşlardır (1).

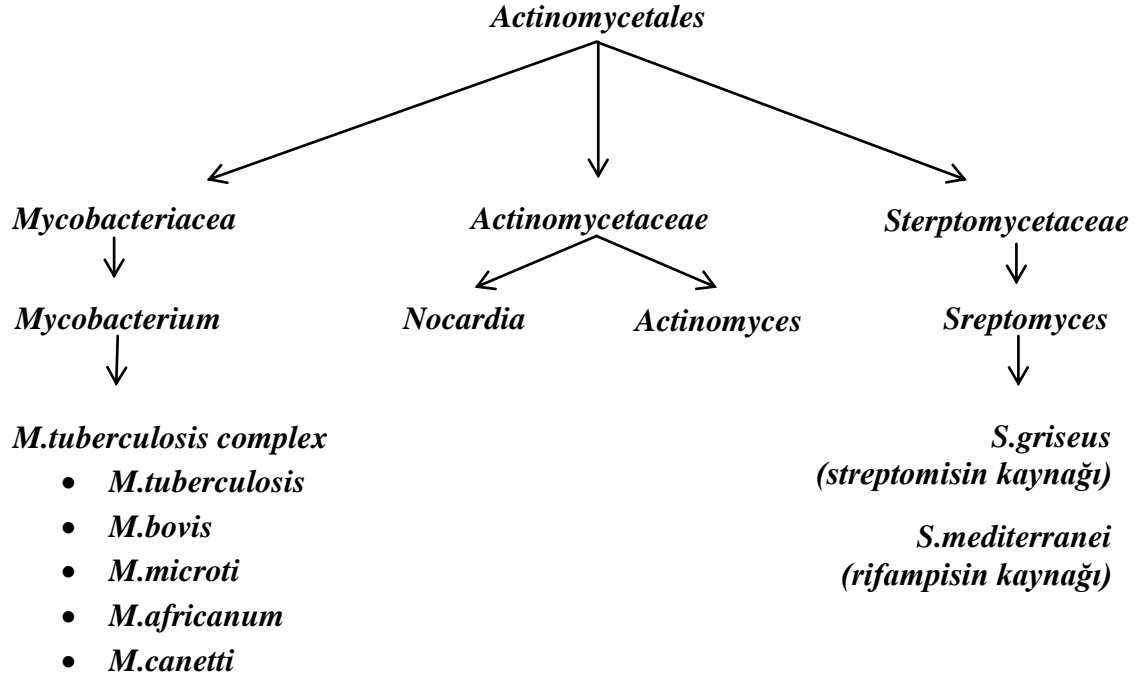
### **2.3. Bakteriyoloji**

#### **2.3.1. Tüberküloz Basilinin Genel Özellikleri**

Tüberküloz 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 (24).

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 granülomatöz 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.



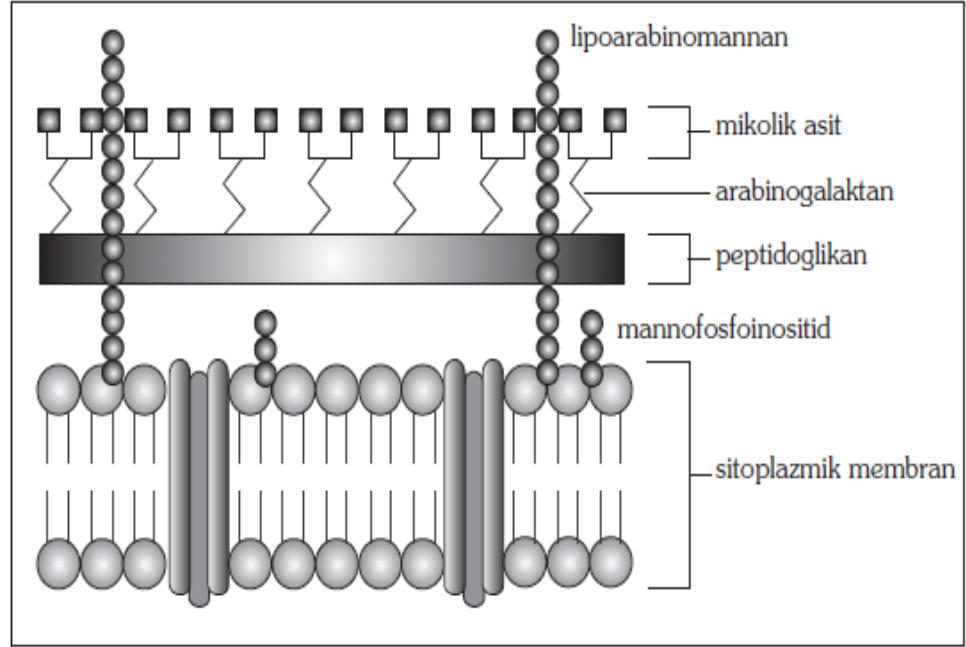
***M.leprae***

**Diğer**

**Şekil 1.** Mikobakteriler için taksonomik ağaç (25)

*M. tuberculosis* aerop, hareketsiz, spor oluşturmeyen 1-4 µm uzunluğunda ve 0.3- 0.6 µm çapında bir bakteridir. İnkübe 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 (Şekil 2). 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 (26).



Şekil 2. Mikobakteri hücre duvarı (27)

### 2.3.2. Tüberkülozda Bulaşma Yolları

Tüberküloz'da en önemli bulaş yolu inhalasyondur. Tüberküloz 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 asido rezistan basil (ARB) pozitif olan akciğer ve larinks TB'li hastalardır. Yayma negatif TB'li hastaların bulaştırıcılığı çok daha azdır (28). Yayma pozitif olgu temashlarında ilk 5 yıldaki hastalık olasılığı %5.9-8.2 iken, yayma negatif kültür pozitif olguların temashlarında %0.8-2.3'tür (29).

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. Tüberküloz 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 (30,31).

Hastaların bulaştırıcılık özelliği, etkili tedavi ile ikinci haftadan sonra kaybolur. Öksürürken ağızı 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. Tüberküloz 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, *M.tuberculosis*'in inaktivasyonunda etkilidir (30,31). Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler Tablo 1'de verilmektedir.

**Tablo 1.** Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler (32)

<p><b>Kaynak Hasta</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Balgamında basil sayısı (yayma pozitifliği)</li><li>• Balgamında aerosol oluşturması (öksürük, hapşırık, sulu balgam, nebulizer kullanımı)</li><li>• Basilin canlılığı (tedavi ile etkienir)</li><li>• Basilin virülansı</li></ul> <p><b>Ortam</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Havalandırma (havanın hacmi artınca basiller seyreltilir)</li><li>• Havalandırma sisteminin aynı havayı tekrar vermesi</li><li>• Ultraviyole, güneş ışığı</li><li>• Kaynağa yakın olma (aile bireylerinde enfeksiyon ve hastalık daha fazladır)</li></ul> <p><b>Hedef kişi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hastalığa /basile dirençlilik (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, Tb mikobakteri enfeksiyonları)</li><li>• Hastalanmayı arttıran durumlar ve diğer hastalıklar</li><li>• Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre</li></ul> <p><b>Basille karşılaşma riskini arttıran durumlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Toplumda bulaştırıcı hasta sayısı</li><li>• Kaynak kişinin bulaştırıcılığı (öksürük, aksırık, şarkı söyleme ile artar; basilin yoğunluğunu azaltan havalandırma, UV uygulama, güneş gibi faktörlerle azalır)</li><li>• Bulaştırıcı kişi ile temas derecesi (yakında ise, temasın süresi uzun ise artar)</li></ul>
--

### **2.3.3. Tüberkülozda İmmünopatogenez**

#### **2.3.3.1. Tüberküloz İmmünolojisi**

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, NK hücrelerdir. Önemli rolü olan hücreler ve görevleri Tablo 2’de özetlenmiştir (33).

**Tablo 2.** Tüberküloz immunopatogenezinde rol alan başlıca hücre tipleri

Antijen sunan hücreler (Makrofajlar ve Dendritik Hücreler)	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.
Lenfositler (CD4 T lenfositler, CD8 T lenfositler, Tc1 lenfositler, $\gamma/\delta$ T lenfositler, B lenfositler)	Lenfositler tüberküloz basiline karşı oluşturulan özgün immunolojik savunma mekanizmasını yürütürler. Antijen sunumu sonrasında aktiveleşen 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.
Natural Killer hücreler (NK)	NK hücreleri basil yüklü makrofajları öldürür ve IFN- $\gamma$ üreterek makrofaj aktivasyonunun devamlılığını sağlarlar. Ayrıca, Th1 profilinde sitokin üretimini arttıırırlar.

### 2.3.3.2. Tüberküloz İmmunolojisinde Rol Alan Mekanizmalar

Tüberküloz patogenezinde hücresele immün yanıt, gecikmiş tip aşırı duyarlılık, kazanılmış hücresele direnç rol alan immün mekanizmalardır. Basil ile ilk karşılaşmadan sonra aşırı hastalık kliniği oluşturmayan az sayıda dayanıklı basilin belirsiz bir zaman diliminde klinik bulgu vermeyen ya da latent enfeksiyon süreci geçirdikten sonra, immün yanıtta meydana gelen değişiklikler sonucunda, basil sayısının hızla artarak tüberküloz hastalığını ortaya çıkartmaktadır (34,35).

*M. tuberculosis* 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



antimikrobyal 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 *M. tuberculosis* basilini 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, IFN- $\gamma$  salgılayan Thelper-1 ya da sitotoksik Tc1 hücrelere dönüşürler. Tc1 sitotoksik hücrelerin sitoplazmasında granzyme ve granulin enzimleri vakuollerde birikmeye başlar. Eş zamanlı B lenfositler de *M. tuberculosis*'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- $\beta$ ) salgılayan “düzenleyici T lenfosit” alt gruplarının da patogeneizde rol aldığı gösterilmiştir (36).

Yukarıda sözü edilen tüm hücreler “hücrel immün yanıt”ın gelişmesini düzenler ve denetler. Bu süreçte organizmanın sergilediği “hücrel immün yanıt” konakçının ilk enfeksiyona ve *M. tuberculosis* basilinin vücutta yayılmasına karşı durma yeteneğini oluşturmaktadır. Bu yanıt aktifleşmiş makrofajların tüberküloz 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 (36,37).

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 *M. tuberculosis* 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. Tüberküloz basillerinin eski ya da yeni bir enfeksiyon odağında lokalize kalması “kazanılmış immun yanıt” ile sağlanır. Hücre aracılı immunité sonucunda aktive olan makrofajlar basil antijenlerinin bulunduğu yerde birikirler ve mikrobisidal yeteneklerini bölgesel olarak burada gösterirler. Kazanılmış hücresel direnç gelişebilmesi için bölgede antijen varlığının şart olduğu gösterilmiştir (38).

Kısacası, tüberküloz 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.

### **2.3.3.3. Tüberküloz Patogenezi**

İlk araştırmalar basilin uzun süre inaktif ve canlı kalabilmesi sonucunda çocukluk çağında basil ile enfekte olan kişilerin erişkin dönemde tüberküloz hastalığı geçirebileceğini gösterirken, izleyen çalışmalarda primer lezyonların zaman içinde steril hale geldiği bildirilmiştir. Öte 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 (39). Yapılan çalışmaların

ortak yorumu, *M. tuberculosis*'e bağlı hastalık kliniği ortaya çıkışında basilin virulansından çok konakçının immun savunma yeteneğinin rol oynadığı şeklindedir (39).

**Evre I - Bulaşma-Başlangıç evresi (1. hafta):** Tüberkuloz bulaşı, akciğer tüberkulozlu bir hastanın özellikle derin solunum manevraları sonucunda (ksrk, 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; st 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, oğalma ve yayılma (2-3 hafta):** Makrofajlar içinde bulunan bütünlüğü korunmuş, canlı basiller makrofajlar içinde çoğalırlar. oğalan basiller alveoler makrofajların bütünlüğünü bozar ve basiller serbestleşir. Makrofajların yıkımıyla açığa çıkan kemokinler farklı inflamatuvar hücrelerin olay yerine gne neden olur. Monositler, T lenfositler, ę 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 tüberkuloz basili kontrolsuz çoğalma safhasında 20 günde  $54 \times 10^7$  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 vcoda 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 immun yanıtın gelişimi:** Konakçının yanıtının geliştiği dönemdir. Basili fagosite eden alveoler makrofajlar TNF- $\alpha$  salınımı ile otokrin aktivasyon kazanırlar. Alveoler makrofajlardan salınan IL-1, IL-12 aracılığıyla CD4+, CD8+ ve  $\gamma/\delta$  T-lenfositler inflamasyon alanına gelir. Mikobakteri proteinleri makrofajlar içinde peptid antijenlere parçalanır ve işlenerek hücre yüzeylerinde bulunan major histokompatibilite antijenlerine bağlanır. Bu antijenik epitoplar 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 “*M. tuberculosis*’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 (40-42).

Bölgesel lenf bezlerinde basil antijenleri dendritik hücrelerin yüzeyindeki Major Histocompatibilite Kompleks I ve II molekülleri aracılığı ile CD4 ve CD8 T lenfositlere sunulur. Lenf bezlerinde stimule olan CD4 ve CD8 hücreler IFN- $\gamma$  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 *M. tuberculosis* özgü antikor salgılayan B-lenfositlere farklılaşır. Son çalışmalarda IL-17, IL-21, IL-22 salgılayan düzenleyici Th17 hücreler ve IL-10 ve TGF- $\beta$  salgılayan düzenleyici T lenfosit alt gruplarının da patogeneizde rol aldığı gösterilmiştir (42). Tüm bu hücreler “hücrel immun yanıt”ın gelişmesini düzenler ve koordine eder. Bu süreçte organizmanın sergilediği “hücrel immun yanıt” konakçının ilk enfeksiyona ve *M. tuberculosis* basiline 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 (40-42).

Aktive olan T-lenfositler IFN- $\gamma$  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- $\gamma$  makrofajlardaki 1-alfa hidroksilaz enzimini uyararak aktif D3 vitamininin yapımını artırır. D3 vitamini basillerin makrofaj içinde çoğalmasını önlemede yardımcıdır ve bu hücrelerden TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınımını artırır. TNF- $\alpha$  mikrobisidal aktiviteyi arttırdığı gibi granülom oluşumunda ve enfeksiyonun sınırlandırılmasında da rol oynar. Ayrıca CD4+T lenfositler, TNF- $\alpha$ , GM-CSF üreterek makrofaj aktivasyonu ve hücre içi basil çoğalmasını kontrol etmektedirler (34,42).

Kısacası bu evrede tüberküloz antijenleri T-lenfositlere sunulur. Antijenik uyarım sonrası aktive olan T-lenfositlerden açığa çıkan sitokinler, makrofajlarda sayıca artışa neden olur ve makrofaj fonksiyonlarını güçlendirir. Yani basilin inhalasyonundan 2-3 hafta sonra hücrel immunité gelişmiş olur. Bu süreçte gelişen ikinci immunolojik yanıt gecikmiş tip aşırı duyarlılık olup, aktive makrofajlar tarafından salınan IL-12 ile Tc1 hücreleri stimule edilmesi sonucu gerçekleşir. Tc1 hücreler içlerinde tüberküloz basili bulunduran makrofajları öldürürler. Böylece basil çoğalması durur, ortama dökülen basiller solid kazeoz dokuya geçerler ve burada nekroz oluştururlar. Ekstraselüler solid kazeoz dokuda, tüberküloz basili canlılığını korur ancak, anoksik ortam, düşük pH ve inhibitör yağ asitlerinin varlığı nedeniyle çoğalamazlar. Solid kazeoz dokuda bazı basiller uzun yıllar hatta ömür boyunca dormant olarak kalabilmektedir. Dormant basillerin metabolik aktiviteleri çok düşük düzeydedir. Bu yüzden ilaçlardan etkilenmezler ve yıllarca bu durumda kalabilirler. 6-8 haftada gelişen bu süreçte kişinin tüberkülin cilt testi pozitifleşir. Kazeoz nekroz alanlarında artış ve erime enfekte kişilerin %5'inde enfeksiyondan hemen sonra meydana gelir, bu tabloya primer tüberküloz denmektedir. Enfeksiyon bu dönem ile sınırlı kalırsa primer enfeksiyon evresi tamamlanmış olur (19,34,43).

Kazeoz lezyon hücre aracılı immunité tarafından kontrol edilir. Zayıf bir hücre aracılı immun yanıt varlığında dahi basil kazeoz nekrozun merkezinden

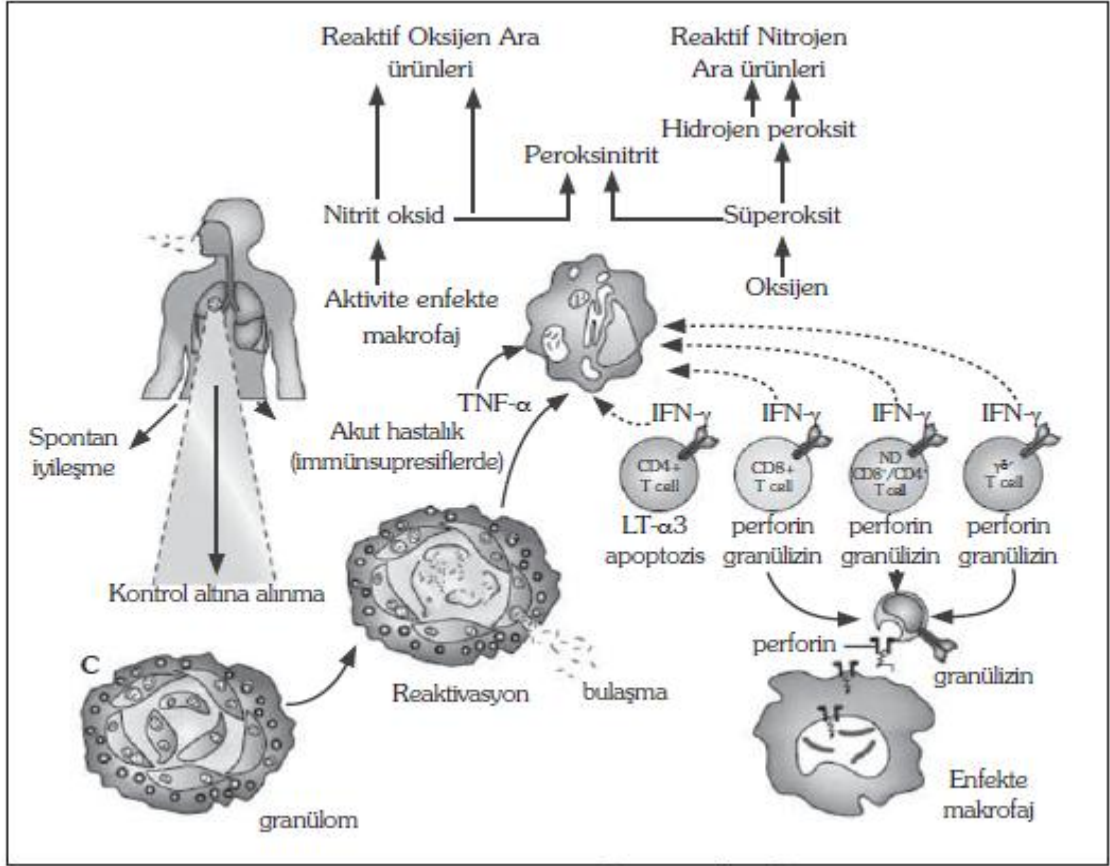
kaçarak etrafındaki aktive olmamış alveoler makrofajlar içinde hızla çoğalmaya devam edebilir. Bu enfekte makrofajların sitotoksik gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu öldürülmesiyle kazeoz nekroz giderek genişleyebilir (43).

**Evre IV - Likefaksiyon ve Hızlı Basil Çoğalması, Yeniden Bulaşma:** Hücresel immunité hastanın kendini savunması için yararlı olurken, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık basillerle birlikte çevre dokularda da nekroz ve kaviteleşmeye yol açan bir reaksiyon olarak ortaya çıkar. Enfekte kişilerin %95'inde olay sessiz olarak kalırken, %5'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde ilk lezyon yerinde yada basillerin lenfohematojen yolla yayıldıkları herhangi bir organdaki odakta oluşan erime ve onu takip eden aktivasyonla oluşan hastalık ise postprimer tüberküloz-reaktivasyon tüberkülozu olarak tanımlanmaktadır (42,43).

İmmun yanıt ile primer enfeksiyonun kontrol edilebildiği kişilerde reaktivasyon riski devam etmektedir. Akciğer odağının reaktivasyonu sonrasında likefaksiyon (erime) ile kavite oluşur. Bu hızlı basil çoğalması döneminde hücre dışı basiller logaritmik olarak çoğalır. T helper2 hücre yanıtının yoğun olduğu olgularda makrofajların bakterisidal etkinliği artar ve oluşan yıkım sonucunda granülom dokusunda kazeifikasyon nekrozu daha yoğun gelişebilir (34). Makrofajlardan salınan proteinaz, lipaz, nükleaz gibi hidrolitik enzimler ve tüberkülin benzeri basil ürünleri, kazeoz odağın erimesine neden olur. Erime alanı, basiller için iyi bir besiyeri oluşturur. Basilin hücre içi ortamda çoğalması hücresel immunité ile kontrol edilirken, likefiye hücre dışı ortamda bu kontrol ortadan kalkar ve basil sınırsız olarak çoğalabilir. Kazeoz lezyon hücre aracılı immunité tarafından kontrol edilir. Zayıf bir hücresel immün yanıt varlığında dahi basil kazeoz nekrozun merkezinden kaçarak etrafındaki aktive olmamış alveoler makrofajlar içinde çoğalmaya devam edebilir. Bu enfekte makrofajlar sitotoksik gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile yok edilmektedir (34,43).

Hücresel immunité yetersizliği durumunda basiller ya da konakçı hücrelerden açığa çıkan toksik yağ asitleri, alveoler makrofajların ölümüne neden olarak likefaksiyon ve nekrozu artırır. İlerleyen nekrotik doku komşu bronş 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. Hücrel immün 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 (19,34,42,43).



**Şekil 3.** Tüberküloz patogenezinde alveoler makrofaj ve lenfosit fonksiyonları. *M. tuberculosis* konakçıda spontan iyileşme, akut hastalık veya latent enfeksiyon gelişimine neden olabilir (34).

## 2.4. Tüberkülozda Tanı Yöntemleri

### 2.4.1. Bakteriyolojik Tanı Yöntemleri

TB'de ön tanı klinik verilere dayanmakla birlikte, kesin tanı laboratuvar yöntemleriyle konmaktadır. Kesin laboratuvar tanı, etkenin hasta örneklerinde gösterilmesi ve izolasyonu ile sağlanır. Etkenin izolasyonu hastalığın tanısı yanında epidemiyolojik değerlendirmeye ve etkenin duyarlılığının belirlenmesine de olanak sağlamaktadır. TB tanısı için rutin çalışan laboratuvarların yapılması DSÖ

tarafından belirlenmiştir. Üç aşamadan oluşan bu yapılanmanın ilk aşamasındaki laboratuvarlar, hasta örneklerinde sadece mikroskopik inceleme ile ARB varlığını araştırmaktan sorumlu iken, ikinci aşama laboratuvarlarda bu işleme kültür ve *M. tuberculosis kompleks*'in diğer mikobakterilerden ayırt edilmesi eklenmiştir. En üst düzey laboratuvarlar ise diğer laboratuvarların işlemlerine ek olarak, *M. tuberculosis kompleks* dışındaki mikobakterilerin tür düzeyinde identifikasyonu ve TB ilaçlarına duyarlılıklarının çalışılması ile görevlendirilmiştir (44).

**a. Direkt Mikroskopik İnceleme:** Mikroskop ile hasta örneğindeki TB basillerinin saptanması, TB hastalığının tanısını koymak için en hızlı, en ucuz ve pratik yöntemdir. Hasta örneklerinden hazırlanan preparatlara, değişik boyama yöntemleri uygulanmakta ve mikroskop ile değerlendirilmektedir. En yaygın kullanılan boyama yöntemi Ehrlich- Ziehl- Neelsen (EZN) boyama yöntemidir. EZN ile boyanmış preparatta en az 300 mikroskop sahası tarandıktan sonra negatif olduğuna karar verilmelidir. 300 mikroskop alanında saptanan 1-2 basil şüpheli olarak değerlendirilirken 100 alanda 1-9 basil görülmesi (+), 10 alanda 1-9 basil görülmesi (++), her alanda 1-9 basil görülmesi (+++), her alanda 10'dan fazla basil görülmesi (++++) olarak yorumlanmalıdır. Kinyoun boyama ve fluorokrom yöntemi ile boyama diğer boyama yöntemleridir. Direk balgam mikroskopisinde en önemli sorunlar yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar ile farklı okuyucuların aynı örnekte farklı sonuçlar bildirmesidir (45).

**b. Kültür Yöntemleri:** TB tanısı için laboratuvara gelen örneklerin bazıları steril örnekler olup bu örneklerin santrifüj edildikten sonra oluşan çökeltisi uygun kültür ortamına aktarılır. Steril olmayan örnekler öncelikle homojenizasyon ve dekontaminasyon aşamalarından geçirilerek (tercihen N asetil L-sistein ve NaOH ile) yine bakterinin yoğunlaşmasını sağlamak amacı ile soğutmalı santrifüjde çöktürme yapılır. Oluşan çökelti mikobakterinin izolasyonunu sağlamak için uygun kültür ortamına aktarılır. DSÖ, mikobakterilerin izolasyonu amacıyla sıvı ve katı özellikte iki ayrı besiyerinin beraber kullanılmasını önermektedir. Sıvı besiyerlerine Middlebrook 7H9 ve Dubos Tween albumin sıvı besiyeri örnek verilebilir. Katı özellikteki besiyerleri ise yumurta bazlı ve agar bazlı besiyerleri olmak üzere ikiye ayrılabilir. Yumurta bazlı besiyerlerine, Lowenstein- Jensen besiyeri, Petraghani



besiyeri ve American Trudeau Society besiyeri, agar bazlı besiyerlerine ise Middlebrook 7H10 ve Middlebrook 7H11 örnek verilebilir.

Günümüzde, TB basilinin daha hızlı üremesini ve üremenin erken dönemde tespit edilmesini sağlamayı amaçlayan, ‘hızlı sonuç veren kültür sistemleri’ kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemlerde kullanılan besiyerlerinin içerikleri oldukça zengindir ve mikobakterilerin üreme şansını artırmak amaçlanmaktadır. Hızlı kültür sistemlerinde ağırlıklı olarak sıvı besiyerleri kullanılmakla beraber, bifazik ve katı besiyerlerinin de kullanıldığı sistemler mevcuttur. Bu sistemler arasında; BACTEC 460 TB sistemi (radyometrik esaslı sistem), BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) 960 Sistemi (floresan esaslı sistem), BACTEC 9000 MB Sistemi (floresan esaslı sistem), BacT/ALERT MB (MB/BacT) Sistemi (kolorimetrik esaslı sistem), Dio-TK Scan Kültür Sistemi (katı özellikte kolorimetrik esaslı sistem) yer almaktadır (46).

Direkt mikroskopik incelemenin pozitif ve kültürde üremenin olmadığı durumlarda;

- Uzamış dekontaminasyon basamağı
- Kültürde kısa inkübasyon
- Yaymaların çapraz-kontaminasyonu
- Su ve kullanılan boyaların aside dirençli mikroorganizmalarla kontaminasyonu ve
- NTM varlığı düşünülmelidir.

**c. İdentifikasyon:** Mikobakteri tip belirlenmesi biyokimyasal yöntemlerle ve nükleik asit amplifikasyon teknikleri ile yapılabilmektedir. Kord faktör oluşumu, MacConcey agarda, kanlı agarda üreme testi, NAP (paranitro-alfa-asetilamin-hidroksipropiofenon) testi gibi testlerin yanı sıra katalaz testi, niasin testi, pirazinamidaz testi, thiofen-2 karboksilik asithidraliz testi gibi birçok biyokimyasal test kullanılmaktadır. Bu biyokimyasal testlerin bir arada kullanılması ile sağlanacak identifikasyon oldukça zor ve zaman alıcıdır. Hızlı kültür sistemlerinin çoğunda, mikobakterilerin izolasyonunun yanı sıra, tür düzeyinde tanımlamaları da yapılabilmektedir. BACTEC 460TB’de NAP testi ile *M. tuberculosis kompleks* ve NTM ayırımı yapılabilmektedir (24).

#### 2.4.2. Moleküler Biyolojik Yöntemler

Klasik laboratuvar tanı yöntemlerinden mikroskopinin özgüllük ve duyarlılığının düşük olması, kültür yöntemlerinin ise uzun zaman alması nedeniyle moleküler yöntemler TB laboratuvarlarına çok hızlı bir şekilde girmiş ve farklı uygulama alanları bulmuştur. Moleküler yöntemler klinik örneklerde bulunabilecek etkenin kısa sürede gösterilmesi, tanımlanması, alt tipleme ve ilaç direncinin saptanmasında kullanılmaktadır. Tanıda kullanılan moleküler yöntemlerin başında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gelmektedir. Geliştirilen ticari kitlerle örneklerin işlenmesi, amplifikasyon ve sonuç gözleme işlemleri standardize edilerek laboratuvarlar arası uyumsuzluklar giderilmeye çalışılmıştır. PZR yönteminin ticari olarak üretilmiş şekli (COBAS AMPLICOR PCR) solunum yolu örnekleri için önerilmekte ve genel olarak duyarlılık %66.7-85.2, özgüllük %98.8-99.7 olarak bulunmakta; mikroskopi pozitif olan örneklerde duyarlılık %92.6- 96.1'e çıkmakta, negatif olanlarda ise %48-71.7'ye düşmektedir (47-49). Aynı kitin beyin omurilik sıvılarında uygulanması halinde duyarlılık %60 (50), solunum yolu dışındaki diğer örneklerde %61-100 olmaktadır (48).

Solunum yolu örneklerinde kullanılmak üzere üretilmiş diğer bir kit "Gen-Probe Amplified Mycobacterium Direct Test" (Gen-Probe)'tir. Bu testte, hedef molekül olarak her hücrede yaklaşık 2000 kadar bulunabilen rRNA seçilerek, duyarlılığı artırmak hedeflenmiştir. Kültür pozitif solunum yolu örneklerinde yöntemin duyarlılığı %91-98.4 iken, özgüllük %98.5-98.9 olarak saptanmıştır (51,52). Solunum yolu dışındaki örneklerde duyarlılık %20-100, özgüllük %95-96.4 olarak belirlenmiştir (51).

Diğer bir moleküler yöntem olan zincir ayrıştırma amplifikasyon (strand displacement amplification=SDA) ile solunum yolu örneklerinden tüberküloz basillerinin araştırılmasında; kültür ve mikroskopi pozitif örneklerin tamamından pozitif sonuç alınmış, testin özgüllüğü %85-94 arasında bulunmuştur (53). Yöntemin bir versiyonu olan "BDProbeTec-SDA" ile kültür pozitif örneklerin %94.7'sinden pozitif sonuç alınırken, özgüllük %99.8 olarak saptanmıştır (54).

TB'nin tanısında alternatif bir DNA amplifikasyon yöntemi olan Ligaz zincir reaksiyon (Ligase chain reaction=LCR) ticari kit halinde üretilmiştir. Bu yöntemle

yapılan çalışmalarda; klinik örnekler göre değişmekle birlikte duyarlılık %84-97.5, özgülük %95.8-100 olarak bulunmaktadır (55-57).

TB laboratuvarlarında fazla sayıda değişik moleküler tanı yöntemleri denenmiş olmakla birlikte, bu yöntemlerin hiç biri henüz mikroskopi ve kültür gibi konvansiyonel yöntemlerin yerini alamamışlardır. Bunun nedenleri; amplifikasyona dayalı yöntemlerin genel pozitiflik oranlarının ve duyarlılığının kültürden anlamlı derecede yüksek olmayışı, amplikon veya pozitif klinik örneklerin birbirine karışmasına bağlı olarak hatalı pozitiflikler görülebilmesi, her klinik örnek için kullanılabilir, standardize edilmiş ticari kitin henüz bulunmayışı, tedavi görmüş olan hastalarda, klinik örnekte ölü basil varlığında bile DNA yöntemleriyle pozitif sonuç alınabilmesidir.

## 2.5. Tüberkülin Cilt Testi

Robert Koch, tüberküloz basiline bulunmasından sekiz yıl sonra 1890 yılında tüberkülini ilk olarak canlı *M. tuberculosis* kültürlerinin gliserinle ekstresini yaparak üretmiştir. Koch, *M. tuberculosis*'in kültür filtratlarından elde edilen bu proteinin başlangıçta tedavide kullanılabilirliğini düşünmüş, ancak Von Pirquet 1907 yılında tanı amaçlı kullanılabilirliğini bildirmiştir. Koch'un "Old tüberkülin" olarak da bilinen orijinal tüberkülini heterojenitesinden dolayı tanıda güvenilir olmayan nonspesifik reaksiyonlara yol açmıştır. Old tüberkülin olarak elde edilen protein komponentinin daha sonraları triklorasetikasit ve amonyum sülfat ile presipitasyonu sonucu polisakkaridlerin ve nükleik asitlerin ayrıştırılması ile ilk kez Seibert tarafından 1934 yılında pürifiye protein derivasyonu elde edilmiştir. PPD büyük karbonhidrat antijenlerinden arındırılmış olduğundan, TB infeksiyonunu saptamada Old tüberküline göre daha spesifiktir. 1930'lu yıllardan itibaren PPD, *M. tuberculosis* infeksiyonlarının tanısında yaygın kullanıma girilmiştir (58).

Seibert ve Glenn tarafından 1939'da üretilen bir parti PPD, PPD-S adı ile uluslararası standart olarak kabul edildi (58). 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. Tüberküloproteinin adsorpsiyonunun önlenmesi için enjektöre çekildikten sonra bekletilmeden

kullanılmalı, sıvı haldeki PPD dondurulmamalı, bir kaptan diğerine aktarılmamalı, karanlıkta ve buzdolabında (2-8 °C'de) saklanmalıdır (59).

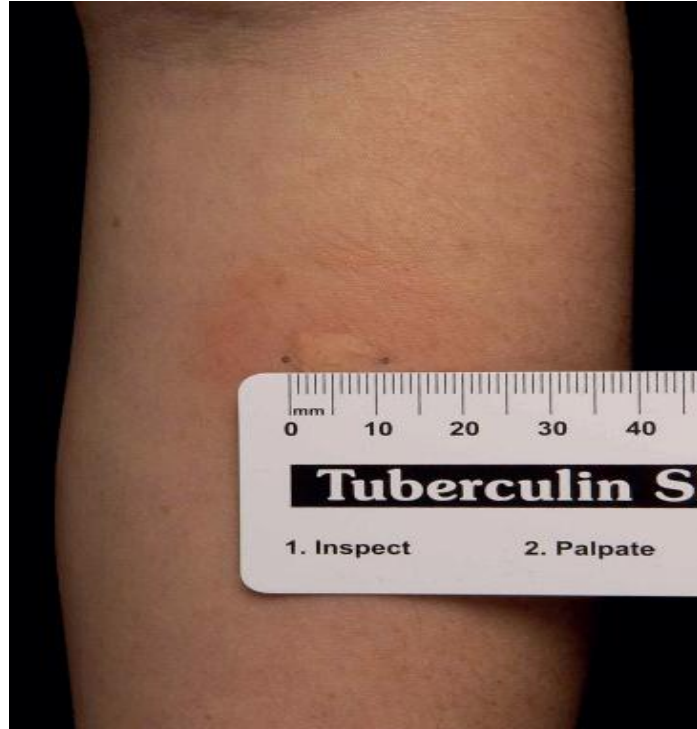
Tüberkülin cilt testi *M. tuberculosis* infeksiyonunun belirlenmesinde en yaygın kullanılan testtir. Mikroorganizmanın bazı antijenik bileşenlerine karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu belirler (60).

### **2.5.1. Tüberkülin Cilt Testi Uygulanışı**

TCT'nin uygulanmasında kullanılan standart test metodu Mantoux yöntemidir. TCT 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 (Resim 1). 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 eğitimli sağlık çalışanları tarafından 48-72 saat sonrasında değerlendirilmelidir (Resim 2). Eğer 48-72 saat içinde deri testi değerlendirilemezse, pozitif reaksiyonlar 1 hafta içerisinde değerlendirilebilir, negatif sonuçlar için tekrar test yapılması gerekir (61).



**Resim 1.** Tüberkulin cilt testi uygulaması



**Resim 2.** Tüberkulin cilt testinde endürasyonun ölçülmesi

### 2.5.2. Tüberkulin Cilt Testinde Reaksiyonun Değerlendirilmesi

Ülkemiz için geliştirilen TCT 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.** Ülkemiz için TCT reaksiyonunu değerlendirme ölçütleri (4)

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

\* Bağışıklığı baskılanmış, aşısızlarda ≥5 mm pozitif kabul edilir.

Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkulin cilt testinin %25 yalancı negatif olduğu görülmüştür (62).

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

**Tablo 4.** Tüberküline yanıtı azaltan faktörler (63)

<b>Test edilen kişiye ait faktörler</b>	Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"><li>• Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV)</li><li>• Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi)</li><li>• Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu)</li></ul>
	Canlı virus aşılıları (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)
<b>Kullanılan tüberküline ait faktörler</b>	Uyumsuz depolama (ısı ve ışığa maruz kalma)
	Uyumsuz sulandırmalar
	Kimyasal denatürasyon
	Kontaminasyon
	Yapışma (adsorbsiyon)
<b>Uygulama yöntemine ilişkin faktörler</b>	Çok az antijen enjekte etmek
	Cilt altına enjeksiyon
	Enjektöre çektikten sonra geç uygulama
	Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
<b>Okuma ve kayıtlarla ilgili faktörler</b>	Deneyimsiz okuyucu
	Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar
	Kayıt hataları

**Tablo 5:** TCT’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

## 2.6. İnterferon- $\gamma$ Salınımına Dayalı Yeni Tanı Testleri

Tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan TCT’ye alternatif olarak son yıllarda mikobakteri türlerinin genomik yapısının belirlenmesinden sonra *M.tuberculosis*’e özgü antijenleri kullanarak daha özgül ve duyarlı testlerin geliştirilebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla geliştirilen ve TB’e özgü antijenler ile uyarılan T hücrelerinden salınan IFN- $\gamma$  düzeyini belirleme ilkesi ile çalışan bu yeni testlerin TCT’nin duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olduğu veya kullanılmadığı birçok durumda kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Başlangıçtaki testler, uyarıcı antijen olarak PPD kullanan testler üzerine odaklanırken, daha yeni testler *M. tuberculosis*’e özgül antijenler olan ESAT-6, CFP-10 ve TB 7.7’i kullanmaktadır (9) (64). Bu proteinler, anlamlı olarak PPD’ye kıyasla *M. tuberculosis*’e daha özgüldür. Çünkü bu antijenler BCG veya *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* ve *Mycobacterium szulgai* hariç diğer NTM türleri ile paylaşılmamaktadır (9,65).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan dört ticari test geliştirilmiştir (65).

1. QuantiFERON-TB assay (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia),
2. T SPOT-TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK)
3. QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)
4. QuantiFERON-TB Gold In Tube (Cellestis Limited, Carnegie, Australia)

Her dört test de, TB antijenleri ile uyarıya yanıt olarak T-hücrelerinden salınan IFN- $\gamma$ ’yı ölçerek hücre aracılı bağışıklığı değerlendirmektedir. Bu testlerde, ELISA (Enzyme linked immun assay) ve ELISPOT (Enzyme linked immunospot) yöntemleri kullanılmaktadır. Her dört testin özellikleri Tablo 6’da görülmektedir.



**Tablo 6.** T-hücrelerinde IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testler ve özellikleri

	<b>T-hücre kaynağı</b>	<b>İnkübasyon periyodu (saat)</b>	<b>Stimulan antijenler</b>	<b>Çalışma yöntemi</b>
<b>QuantiFERON-TB</b>	Tam kan	24-48	PPD	ELISA
<b>T SPOT-TB</b>	Periferik kan mononükleer hücreleri	16-24	ESAT-6,CFP-10	ELISPOT
<b>QuantiFERON-TB Gold</b>	Tam kan	16-24	ESAT-6,CFP-10	ELISA
<b>QuantiFERON-TB Gold In Tube</b>	Tam kan	16-24	ESAT-6, CFP-10, TB 7.7	ELISA

Tüm IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testler, IFN- $\gamma$  yanıtını ölçen hücre temelli testler olsa da, bu testlerin çalışma özellikleri birbirlerinden farklıdır. Birinci kuşak testlerden QuantiFERON-TB, hücre kaynağı olarak tam kanın kullanıldığı ELISA yöntemiyle PPD ile T-hücre uyarısına IFN- $\gamma$  yanıtını ölçen bir testtir (66).

ESAT-6 ve CFP-10 özgül antijenlerini kullanarak, IFN- $\gamma$  üreten T-hücrelerinin sayısını saptayan ve ELISPOT kullanılan T SPOT-TB testinde ise periferik kan mononükleer hücreleri kullanılır (67). QuantiFERON-TB Gold tam kandan ELISA yöntemi ile ESAT-6, CFP-10 ile T-hücre uyarısına IFN- $\gamma$  yanıtını ölçen bir testtir.

### **2.6.1. QuantiFERON-TB Gold In Tube Testi**

QuantiFERON-TB Gold In Tube mikobakteri proteinleri gibi davranan peptid antijenlerine karşı oluşan hücresele bağışıklık yanıtına dayalı bir testtir. BCG aşı suşunda ve tüberküloz dışı mikobakterilerin çoğunluğunda bulunmayan (*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* hariç) ancak *M. tuberculosis*'te mevcut olan ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 gibi özgül antijenlerin belirlenmesi, TB enfeksiyonunun saptanması için daha spesifik olan bu ve benzeri testlerin geliştirilmesini sağlamıştır. *M. tuberculosis* genomunda ESAT-6 ve CFP-10 isimli antijenler BCG RD1 (region of difference 1) denilen bölgede, TB7.7 isimli antijen ise phiRv2 (phage-inserted region) denilen bölgede kodlanır ve bu antijenler T hücrelerini uyararak IFN- $\gamma$  salınımına neden olur. Bu antijenler *M. tuberculosis* için oldukça yüksek oranda özgüldür (9,68).

*M. tuberculosis kompleks* ile enfekte olmuş bireylerin kanlarında duyarlanmış T lenfositlerden salınan IFN- $\gamma$ 'nın tespiti ve miktarının belirlenmesi bu testin temelini oluşturmaktadır. *M. tuberculosis* ile enfekte kişilerde ESAT 6, CFP 10 ve TB 7.7 peptid antijenlerinin T hücreleri içinde IFN- $\gamma$  yanıtını uyardığını, BCG aşılı ya da BCG aşısız enfekte olmamış bireylerde ise uyarmadığı görülmüştür. Bağışıklık sistemini baskılayan tedavi ya da tıbbi durumlar ise IFN- $\gamma$  yanıtını azaltabilir. QuantiFERON-TB Gold In Tube testi *M.tuberculosis kompleks* ile enfekte hastalarda tanıya yardımcı olmak amacıyla kullanılabilir. Pozitif bir test sonucu, TB hastalığı tanısını destekler. *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* gibi diğer TB dışı mikobakteri enfeksiyonu olan hastalarda, bu bakterilerde de ESAT6, CFP 10, TB 7.7 antijenlerini kodlayan genleri içerdikleri için bu antijenler ile tepki verebilir ve pozitif sonuçlara sebep olabilirler. Ancak genel popülasyonda bu mikobakterilerin enfeksiyonları nadirdir. Test tek başına TB tanısı koymamakla beraber, diğer tıbbi tanı ve değerlendirmeler TB hastalığı tanısını onaylamak ya da bu olasılığı ortadan kaldırmak amacıyla gereklidir.

In-vitro interferon-gama salınım testinin TCT'ye karşın birçok avantajı bulunmaktadır. *M. tuberculosis* maruziyetini indirekt olarak daha spesifik olarak gösteren bu testin BCG aşılması ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar ile çapraz reaksiyonu daha azdır. Hastanın test için ikinci kez gelmesinin gerekmemesi, booster etkinin olmaması, ayrıca deri endürasyonunun ölçüm farklılıkları gibi kişisel faktörlerin olmaması nedeniyle daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (9,64,68,69).

IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testlerin TCT'ne kıyasla pek çok avantajı vardır. (Tablo 7) (9,64,70).

**Tablo 7.** TCT ve IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testlerin performans ve işlevsel özellikleri(70)

<b>Performans ve işlevsel özellikler</b>	<b>TCT</b>	<b>IFN-<math>\gamma</math> araştırmasına dayalı testler</b>
Duyarlılık	%75-90	%80-95
Özgüllük	%70-95	%95-100
BCG ile çapraz reaksiyon	var	daha az
NTM'ler ile çapraz reaksiyon	var	daha az
Test pozitifliği ile izlem sürecinde aktif TB gelişim riski ilişkisi	orta-güçlü	yetersiz veri
Tüberküloz ile temas ilişkisi	var	var
Güvenilirlik	var	kanıt yok
Booster etkisi	var	yok
Yan etki	nadir	nadir
Hasta viziti	iki	bir
Maliyet	düşük	yüksek
Laboratuvar alt yapısı	gerekmez	gerekli
Testin sonuçlanma hızı	2-3 gün	1-2 gün
Personel ihtiyacı	var	var

QuantiFERON-TB Gold In Tube testi, iki basamakta uygulanır. Birinci basamakta Nil kontrol, Tb antijen ve Mitogen kontrol olarak adlandırılan üç ayrı özel tüpe 1 ml venöz kan alınır. Birinci tüp (Nil tube) negatif kontrol için kullanılır ve sadece heparin içerir. İkinci tüp (TB antijen tube) ESAT 6, CFP 10, TB 7.7 peptid antijenlerini içerir. Üçüncü tüp (mitogen tube) ise pozitif kontrol olarak kullanılır ve T-hücre mitojen fitohemaglutinin içerir. Fitohemaglutinin genel bir T-hücre uyarıcısı olduğundan kişide bağışıklık yanıtı bozuklukları ile ilgili şüpheler varsa oldukça anlamlıdır, ayrıca kan alma ve inkübasyon işlemlerinin kontrolü için de kullanılabilir. Antijenler, kan alma tüplerinin iç duvarları üzerinde kurutulmuştur, bu nedenle kan alındığında tüplerin iyice alt üst edilerek içeriklerinin karıştırılmaları önemlidir. Kan örnekleri bu tüpler içerisinde 37°C'de 16 – 24 saat inkübe edilir. Inkübasyon sonrasında santrifüjleme ile elde edilen plazma örneklerinde peptit

antijenlerine tepki olarak salınan IFN- $\gamma$  (IU/mL) düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülür. Hemen çalışılmayacaksa plazma örnekleri 2-8°C’de 8 haftaya kadar ya da -70°C’de daha uzun süre saklanabilir.

Pozitif bir sonuç için TB antijenine yanıt olarak IFN- $\gamma$  salınımının, Nil IFN- $\gamma$  (IU/ml) salınımından oldukça yüksek olması gerekmektedir. Interferon-gama miktarı  $\geq 0,35$  IU/mL ve nil kontrolünden %25 oranında ya da daha yüksek ise test pozitif kabul edilir. Mitojen tübünün kullanıldığı durumlarda 0.5 IU/ml’den düşük yanıt, TB antijenlerine de negatif bir tepkinin eşlik etmesi durumu geçersiz bir sonucu işaret etmektedir. Bu durum ile karşılaşılması yeterli lenfosit olmadığı, uygun olmayan örnek saklama koşulları nedeniyle lenfosit aktivitesinin azaldığı, mitojen tüplerine doğru şekilde kan alınmadığı veya hastanın lenfositlerinin IFN- $\gamma$  üretemediği şeklinde değerlendirilebilir. Nil örneği, arka planı, heterofil antikor etkisinin veya kan örneklerindeki spesifik olmayan IFN- $\gamma$  düzeyi için kullanılmaktadır. Tb Antijen ve kullanıldıysa mitojen tüplerindeki IFN- $\gamma$  düzeylerinden Nil IFN- $\gamma$  miktarı çıkartılmaktadır. Testin değerlendirilme kriterleri Tablo 8’ de görülmektedir.

Negatif test sonucu *M.tuberculosis* enfeksiyonu ya da TB hastalığı olasılığını yok etmez. Enfeksiyonun durumu (örneğin hücre sel bağışıklık yanıtı oluşmadan önce alınmış olması gibi), hastanın bağışıklık sistemi ile ilgili durumu, örneklerin yanlış alınması, testin hatalı çalışması veya diğer immunolojik değişkenler nedeniyle hatalı negatif sonuçlar elde edilebilir. Pozitif test sonucu enfeksiyon hakkında karar vermede kullanılan tek veri olmamalıdır. Test uygulanmasındaki yanlışlıklar hatalı pozitif sonuca neden olabilir. Pozitif test sonucu sonrasında aktif tüberküloz için klinik ve mikrobiyolojik tanısal değerlendirme yapılmalıdır. ESAT-6, CFP 10 ve TB 7.7 içeren *M. kansasii*, *M.szulgai* veya *M.marinum* kaynaklı bir enfeksiyon sonucunda da test sonucu pozitif olabilir. Bu enfeksiyonlardan şüphe ediliyorsa alternatif testler kullanılarak araştırılmalıdır. Ölçülen IFN- $\gamma$  düzeyi ile hastalığın durumu, enfeksiyonun derecesi, bağışıklık yanıtı veya aktif hastalık gelişme olasılığı ilişkilendirilemez.

**Tablo 8.** QuantiFERON-TB Gold In Tube testi'nde Nil, TB Antijen ve Mitojen tüpleri kullanıldığında değerlendirme

Nil ( IU/ml)	Tb Antijen – Nil ( IU/ml)	Mitogen – Nil ( IU/ml)	QuantiFERON® TB ( IU/ml)	Yorum
≤ 8.0	< 0.35	≥ 0.5	Negatif	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu olasılığı yok
	≥ 0.35 ve < % 25 Nil Değeri	≥ 0.5		
	≥ 0.35 ve ≥ % 25 Nil Değeri	Her Durumda	Pozitif	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu olasılığı var
	< 0.35	< 0.5	Geçersiz	TB antijen yanıtından dolayı sonuçlar geçersiz
≥ 0.35 ve < % 25 Nil Değeri	< 0.5			
> 8.0	Her Durumda	Her Durumda	Geçersiz	Geçersiz

## 2.7. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

Latent tüberküloz enfeksiyonu, tüberküloz basiline maruz kalmış, TCT pozitif, klinik ve radyolojik bulgusu olmayan olgu olarak tanımlanır. LTBE araştırması, TB açısından risk altında olan ve LTBE tedavisinden yarar görecektir kişileri belirlemek için yapılır (Tablo 9).

Yüksek risk altında olan bu grubun en başında *M. tuberculosis* ile yakın zamanda enfekte olan kişiler gelmektedir. Mikobakteri ile enfekte olanların % 5'inde ilk 2 yılda, diğer % 5'inde ise hayatın geri kalan kısmında aktif hastalık gelişimi olmaktadır. Bu durumda düşük riskli gruptaki kişileri LTBE açısından araştırmak gereksizdir (71).

**Tablo 9.** Latent Tüberküloz Enfeksiyonu açısından araştırılması gereken yüksek riskli durumlar (71)

Enfekte vakalarla karşılaşma riskinin yüksek olduğu durumlar	<ul style="list-style-type: none"><li>•Yakın bir zamanda, klinik olarak aktif TB hastalığı olduğu bilinen biriyle temas</li><li>• Sağlık çalışanları</li></ul>
TB enfeksiyonu riskinin arttığı durumlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• TB prevalansı yüksek olan bölgelerde doğanlar</li><li>• Evsizler</li><li>• Bakım merkezlerinde kalanlar veya çalışanlar</li></ul>
Bir kez enfekte olduktan sonra aktif hastalığa ilerleme riskinin yüksek olduğu durumlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• HIV enfeksiyonu</li><li>•Yakın zamanda TB enfeksiyonu (&lt;4 yaş, TBC konvertörleri*)</li><li>• İlaç bağımlıları</li><li>• Son dönem böbrek yetmezliği</li><li>• Silikozis</li><li>• Diabetes Mellitus</li><li>• İmmüsupresif tedavi</li><li>• Hematolojik malignansiler</li><li>• Malnütrisyon</li><li>• Postgastrektomi ve jejeno-ileal baypas</li></ul>

\* TCT konversiyonu: 2 yıl içerisinde, endürasyon çapında  $\geq 10$  mm artış olması olarak tanımlanır.

## 2.8. Tüberkülozdan İlaçla Korunma

Koruyucu ilaç tedavisi, kemoprofilaksi ya da latent TB enfeksiyon tedavisi olarak da adlandırılır. Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB hastası ile teması olan kişide enfeksiyon gelişimini ya da TB ile enfekte kişide TB hastalığı gelişimini önlemektir. Enfeksiyon gelişimini önlemede koruyucu ilaç tedavisinin etkisi randomize çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Enfekte kişilerde hastalık gelişimini önleyici etkisi ise büyük çaplı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (4).

Toplumda TB basili ile enfekte olmuş herkese koruyucu ilaç tedavisi verilmesi mümkün değildir; bu nedenle, TB hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara önerilmektedir. Koruyucu ilaç tedavisi ile, latent enfeksiyonu olanlarda hastalık gelişimi önlenerek yeni bir basil kaynağının ortaya çıkması önlenmiş için epidemiyolojik olarak da TB kontrolünde önemi vardır.

Sekonder koruma ise, tüberkülin pozitif kişilerin ilaçla korunmasıdır ve inaktif basillerin reaktivasyonla hastalık oluşturmasını önlemeyi amaçlamaktadır. Her iki durumda da olay aslında subklinik, latent enfeksiyonun tedavisidir. İlacın koruyucu etkisi organizmada bulunan ancak henüz daha hastalık tablosu oluşturmamış basillerin yok edilmesi veya sayılarının azaltılması yolu ile olur. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre koruyucu ilaç tedavisi uygulaması ise Tablo 10'da belirtildiği gibidir (4).

**Tablo 10.** Ülkemizde koruyucu ilaç tedavisi endikasyonları

<b>Tüberküloz hastası ile teması olmayanlar</b>	
15 yaşından küçük TCT pozitif çocuklar	Yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda TB hastalığı, hayatı tehdit eden milier ve menenjit formlarda ortaya çıkabilir.
TCT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla daha önce negatif olan TCT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler*
TB riskini arttıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler**	Bu grup hastada TCT pozitifliği kriterleri 5 mm ve üzeri değerlerdir
<b>Tüberküloz hastası ile teması olanlar</b>	
35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TCT yapılır. Negatif bulunursa BCG aşısı yapılır. Pozitif bulunursa bir şey yapılmaz.
TCT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla daha önce negatif olan TCT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler*
TB riskini arttıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler**	Bu grup hastada TCT pozitifliği kriterleri 5 mm ve üzeri değerlerdir

\* Sekel lezyon kararı önemlidir. Önceden TB tedavisi almamış ve akciğer filminde üst zonlarda parankimde sekel lezyonu olan, aktif TB hastalığı olmadığına kültür menfilğini de göstererek bir hastanede karar verilmesi önerilir.

\*\* **Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** Kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV, AIDS, diabet, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar, kronik peptik ülser, kronik malabsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılanmış tedavi gerektiren durumlar (2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir)

Kemoprofilaksi için izoniyazid erişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg), çocuklarda 10 mg/kg/ gün hesabıyla 300 mg'ı geçmeyecek şekilde 6 ay süreyle verilir. HIV pozitifler, silikozis olanlar, bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlar, eski TB sekeli olanlara 9 ay önerilmektedir. Kaynak olgu izoniyazid dirençli ise rifampisin (birlikte INH da olabilir) en az 4 ay; rifampisin ve pirazinamid verilirse 2 ay süreyle



verilmelidir. TB hastalarının temashılarına koruyucu tedavi verilirken, hastaya verilen tedavi süresinden daha uzun olmamasında yarar vardır (4).

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan, o kişide TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir. Bunun için hastanın tıbbi öyküsü alınır, akciğer filmi, fizik muayene ile hasta değerlendirilir. TB hastalığı düşündüren bulgu saptanırsa, bakteriyolojik inceleme yapılır. TB hastalığı varsa ve saptanmazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir. Koruyucu tedaviye başlamadan önce, o kişinin ev içi temashılarının TB açısından taranması gerekir; öyküsünde ev dışında kuşkulu kişiler varsa onların da taranması uygundur (4).

İlaçları düzenli kullanması ve süreyi tamamlaması için hastayı eğitmek ve desteklemek gerekir. Gerekirse koruyucu tedavi doğrudan gözetimli verilir. Koruyucu tedavinin aralıksız sürdürülmesi esastır. Eğer kısa süreli aralar verilmişse, bu aralar koruyucu tedavinin sonuna eklenir. Yapılmış araştırmalara dayanarak 12 ayda toplam 6 ay koruyucu tedavinin yeterli olduğu kabul edilmektedir (4).

Diyabetes Mellitus, üremi, alkolizm, malnutrisyon, gebelik, epileptik nöbet varlığında INH ile birlikte pridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır. Günde 10 mg verilir.

Temashı koruyucu ilaç tedavisini reddederse, 3.–6.–12.–24. aylarda akciğer filmi çekilir; film ya da semptomlarında TB şüphesi doğarsa balgam incelenir; hastalık açısından izlenir.

INH alerjisi ya da INH ile oluşmuş karaciğer hastalığı öyküsü varsa INH kontrendikedir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve düzenli alkol kullananlarda INH kullanmamak daha uygun olur. Yan etki açısından yüksek risk taşıyıp taşımadığı değerlendirilir ve hasta yan etkiler açısından eğitilir.

## 3.GEREÇ ve YÖNTEM

### 3.1.Hasta Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 12.01.2012 tarihli ve 2012/31 sayılı onayı ile çalışmaya başlandı.

Mustafa Kemal Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde ayaktan ve kliniğinde yatarak takip edilen en az 2 yıldır Diabetes Mellitus (Tip 1 ve Tip 2) tanısı olan 48 hasta ve Antakya Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinin rutin diyaliz programında olan en az 6 aydır Kronik Böbrek Yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi alan 50 hasta olmak üzere toplam 98 olgu çalışmaya alındı. DM'li hastalardan 6 ve hemodiyaliz hastalarından 3 olgu Quantiferon TB Gold İn Tube testi sonucu "indeterminate" yani belirsiz olması üzerine çalışmadan çıkarıldı.

Hastalara, kendilerine yapılacak işlemlerle ilgili bilgi verilip, aydınlatılmış onam formu doldurtuldu. Tüm hastalar eşlik eden ek hastalıklar, tüberküloz hastalığı semptomları açısından sorgulandı. Tüm olgularda akciğer veya akciğer dışı tüberküloz hastalığı ve öyküsü olmaması şartı arandı. Tüberkülozlu bir hasta ile temas öyküsü sorgulanarak not edildi. Alkol kullanımı sorgulandı. Hastaların yaş, cins, boy, ağırlık değerleri kaydedildi ve beden kitle indeksleri (BKİ= ağırlık/boy<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı. Tüm hastaların BCG skar sayıları belirlendi. Tüm olgulardan öncelikle QFT-GIT testi için venöz kan alındı, sonrasında TCT uygulandı. Hemodiyaliz grubundaki hastaların kanı diyaliz başladıktan hemen sonra alındı.

Çalışmamızda 42 DM (19 erkek, 23 kadın) ve 31 diyabetik olmayan hemodiyaliz (16 erkek, 15 kadın) ve 16 diyabetik hemodiyaliz (8 erkek, 8 kadın ) olgusundan oluşan 3 grup mevcuttu.

Çalışma Gruplarının Oluşturulması;

**Grup 1:** DM (Diabetes Mellitus)

**Grup 2:** KBY (Diabeti olmayan hemodiyaliz hastaları)

**Grup 3:** DM+KBY (Diabetik hemodiyaliz hastaları)

**GEREÇ:**

**PPD için,**

1. Tuberculin PPD RT 23 Tween 80
2. İnsülin enjektörü
3. Milimetrik cetvel

**QuantIFERON-TB Gold In Tube için,**

**Tüpler;**

1. Nil Kontrol (Gri tüp)
2. TB Antigen (Kırmızı tüp)
3. Mitogen Kontrol (Mor tüp)

**ELİSA kompenetleri;**

1. Mikroplak stripleri
2. İnsan IFN- $\gamma$  Standardı, liyofilize
3. Yeşil Dilüent
4. Konjugat 100X Konsantre, liyofilize
5. Yıkama Tamponu 20X Konsantre
6. Enzim Substrat Solüsyonu
7. Enzim Durdurma Solüsyonu

**Diğerleri;**

1. 37°C inkübatör (CO<sub>2</sub> gerekli değil)
2. 10mL ile 1000mL dağıtım için kalibre edilmiş değiştirilebilir hacimli pipetler ve tek kullanımlık pipet uçları
3. 50mL ile 100mL dağıtım yapabilen kalibre edilmiş çok kanallı pipetler ve tek kullanımlık pipet uçları
4. Mikroplak çalkalayıcı
5. Deiyonize veya distile su - 2L

6. Mikroplak yıkayıcı
7. 450nm filtreli ve 620nm ile 650nm referans filtresine sahip mikroplak okuyucu

### **3.2. Tüberkülin Cilt Testinin Uygulanması**

PPD çalışmaya alınan gönüllülerin kollarının volar yüzeyine intradermal olarak yapıldı ve test 48–72 saat sonra değerlendirildi. Tüberkülin cilt testi için 5 IU PPD (Tuberculin PPD RT 23 tween 80, Statens Serum Institute, Denmark, 5 PPD- S tüberkülin aktivitesinde) kullanıldı. Booster fenomeni nedeniyle PPD sonucu negatif bulunan hastalara en az 10 gün sonra tekrar PPD yapıldı. Sonuçlar Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın önerdiği şekilde yorumlandı:

BCG ile aşılanmışlarda:

- 0-5 mm negatif kabul edildi,
- 6-14 mm BCG' ye atfedildi,
- 15 mm ve üzeri pozitif kabul edildi.

BCG ile aşılanmamışlarda:

- 0-5 mm negatif kabul edildi,
- 6-9 mm şüpheli kabul edilerek 1 hafta sonra test tekrarlandı. Sonuçları 6-9 mm arasında olanlar negatif, 10 mm ve üzerindeki değerlerse pozitif kabul edildi.
- 10 mm ve üzeri pozitif kabul edildi.

### **3.3. QuantiFERON-TB Gold (In-Tube Method) Testinin Uygulanışı**

#### **3.3.1. QFT-GIT testi 1. basamak (kan örneklerinin alınması ve inkübasyonu)**

Her hasta için TB Antigen, Nil kontrol ve Mitogen kontrol içeren 3 çeşit tüpten oluşan bir set oluşturuldu. Her tüpe 0.8-1.2 ml kan alındı. Kan alındıktan sonra tüpler hızlı bir şekilde 5 saniye kadar çalkalandı. Daha sonra tüpler 37 derecede 16-24 saat inkübatöre yerleştirildi. 37°C'de tüplerin inkübasyonundan

sonra, tüpler 15 dakika 2000-3000 RCF’de santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Tüpteki jel hücreleri plazmadan ayrıldı. İnkübasyondan sonra Eppendorf tüplerine alınan plazma ile ELISA basamağı çalışıldı.

### **3.3.2. QFT-GIT testi 2. basamak (ELISA)**

Yeşil Dilüent, Kit Standardı, Plak ve örnekleri dolaptan çıkartılıp 1 saat oda sıcaklığında bekletildi. Konjugat 300 ul distile su ile sulandırıldı ve karıştırıldı. Konjugat dolapta 30 dk bekletildi. Standartı distile su ile sulandırıldı. Çalışma öncesinde örnekler 2 dk karıştırıldı. Işık almayacak şekilde 2 saat oda sıcaklığında bekletildi. Yıkama solüsyonu, enzim substrat solüsyonu ve stop solüsyonu dolaptan çıkartılıp 1 saat oda sıcaklığında bekletildi. Yıkama solüsyonu ile her kuyu yıkandı. Enzim substrat solüsyonu her kuyuya pipet ile yerleştirildi ve 2 dk karıştırıldı. Işık almayacak şekilde 30 dk oda sıcaklığında bekletildi. Stop solüsyonu eklendi ve karıştırıldı. 5 dk içinde ELISA cihazı ile 450 nm ana, 620-650 ref filtre ile okundu. Ham verilerin analizinde kullanılan ve sonuçları hesaplayan, QuantiFERON®-TB Gold IT Analiz Yazılımı (Cellestis tarafından hazırlanmış) kullanılarak negatif ve pozitif sonuçlar elde edildi.

Tüm olgular TCT ve QFT-GIT sonuçları belirlendikten sonra gözden geçirildi.

### **3.4. İstatiksel İncelemeler**

Veri analizi için ‘Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13 for Windows’ istatistik programı kullanılmıştır. Grupların ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ‘‘Chi-square test’’ kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında ‘‘Pearson Correlation Analysis’’ uygulanmıştır. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Independent-samples-t-testi) ile yapılmıştır. TCT çapı ve QFT-GIT test sonuçları arasındaki uyum Kappa istatistiği ile karşılaştırılmıştır.  $\kappa > 0,75$  ise mükemmel uyum;  $\kappa=0,4-0,75$  ise orta;  $\kappa<0,4$  ise zayıf uyum olarak yorumlanmıştır.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

Tüm olguların 43'ü erkek (%48,3) ve 46'sı kadındı (%51.7). Grup 1'de 42 (%47,2) Diabetes Mellitus (19 erkek, 23 kadın), Grup 2'de 31 (%34,8) diyabetik olmayan hemodiyaliz ( 16 erkek, 15 kadın) ve Grup 3'te 16 (%18) diyabetik hemodiyaliz olgusu ( 8 erkek, 8 kadın ) mevcuttu. Gruplar içi cinsiyet dağılımı Tablo 11' de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Çalışma grupları

Gruplar	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kadın		n	%**
	n	%*	n	%*		
<b>Grup 1</b>	19	45,2	23	54,8	42	47,2
<b>Grup 2</b>	16	51,6	15	48,4	31	34,8
<b>Grup 3</b>	8	50,0	8	50,0	16	18,0
Toplam	43	48,3	46	51,7	89	100

\*Satır içindeki %

\*\*Sütun içindeki %

Tüm olguların 62'sinde (%69,7) sigara öyküsü yokken 27 olguda (%30,3) sigara öyküsü pozitif. Sigara öyküsü Grup 1'de 12 olguda (%44,4) pozitif iken, Grup 2'de 9 olguda (%33,3) ve Grup 3'de 6 olguda (%30,3) pozitif bulundu.

Olguların yaş dağılımı 21-90 yaş arasında olup yaş ortalaması 52,48±14,43 yaş olarak bulundu. Olguların boy aralığı 1,45-1,90 m arasında olup ortalama boy uzunluğu 1,65±0,10 m idi.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık saptanmadı (p=0,855).

Grup 1'deki olguların yaş ortalaması  $51,90 \pm 12,17$ , ortalama DM süresi  $121,28 \pm 90,61$  ay, ortalama BMI'i  $31,54 \pm 6,48$  kg/m<sup>2</sup>, ortalama HbA1C değerleri  $9,33 \pm 2,00$  mg/dL, Grup 2'deki olguların yaş ortalaması  $47,32 \pm 15,59$ , ortalama hemodiyaliz tedavisi süreleri  $67,12 \pm 44,91$  ay, ortalama BMI'i  $24,05 \pm 5,78$  kg/m<sup>2</sup> ve Grup 3'teki hastaların yaş ortalaması  $64,00 \pm 11,53$ , ortalama DM süresi  $175,12 \pm 85,84$  ay, ortalama hemodiyaliz tedavisi süreleri  $39,93 \pm 31,07$  ay, ortalama BMI'i  $25,14 \pm 2,46$  kg/m<sup>2</sup>, ortalama HbA1C değerleri  $7,87 \pm 2,00$  mg/dL idi.

Grup 1'de 5, Grup 3'de 1 olguda TB temas öyküsü mevcuttu. Grup 2'de temas öyküsü yoktu. Grupların temas öyküleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,133$ ).

Tüberkülin deri testi çapı  $< 5$  mm,  $5-15$  mm ve  $\geq 15$  mm olarak saptanan çalışma olgularının dağılımı Tablo 13'de yer almaktadır.

Grup 1'deki 18 olguda, Grup 2'deki 7 olguda ve Grup 3'deki 5 olguda QFT-GIT testi sonuçları pozitif bulundu. QFT-GIT test sonuçları değerlendirildiğinde pozitiflik açısından gruplar arasında fark saptanmadı ( $p=0,189$ ).

Tüm olguların TCT sonuçları incelendiğinde, 28 olgunun TCT değeri  $0-5$  mm arasında, 27 olgunun TCT değeri  $10-15$  mm arasında, 34 olgunun TCT değeri  $\geq 15$  mm olarak saptandı. Olguların  $13$ 'ünde (%  $14,6$ ) hiç BCG skarı yokken,  $37$ 'sinde (%  $41,6$ ) bir skar,  $39$ 'unda iki veya daha fazla BCG aşılmasına bağlı skar olduğu saptandı (Tablo 12). TCT endürasyon çapları  $0-5$  mm,  $5-10$  mm ve  $\geq 15$  mm olarak gruplandırıldığında gruplar arasında BCG skar sayıları her grupta benzer bulundu (Pearson ki-kare:  $4,621$ ,  $p=0,328$ ).

**Tablo 12.** BCG aşı sayısı ve Tüberkülin Cilt Testi çaplarının karşılaştırılması

		TCT çapı							
		0-5 mm		5-15 mm		≥15 mm		Toplam	
		N	%*	n	%*	n	%*	n	%**
BCG skar sayısı	0	6	21,4	4	14,8	3	8,8	13	14,6
	1	14	50	10	37,0	13	38,2	37	41,6
	≥2	8	28,6	13	48,1	18	52,9	39	43,8
Toplam		28	100	27	100	34	100	89	100
Pearson Chi-Square =4,621 p=0,328									

\*Satır içindeki %

\*\*Sütun içindeki %



**Tablo 13.** Grupların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Toplam	p
	n=42	%*	n=31	%*	n=16	%*	n	
<b>Ortalama yaş (yıl)</b> (Ort. ± SD)	51,90± 12,17		47,32± 15,59		63,00± 11,53		52,48±12, 43	p=0,855
<b>Cinsiyet</b>								
Erkek	19	45,2	16	51,6	8	50,0	43	p=0,855
Kadın	23	54,8	15	48,4	8	50,0	46	
<b>Temas Öyküsü</b>								
Yok	37	88,1	31	100	15	93,8	83	p=0,133
Var	5	11,9	0	0	1	6,3	6	
<b>BCG skarı</b>								
Yok	6	14,3	3	9,7	4	25	13	p=0,644
1	19	45,2	13	41,9	5	31,3	37	
≥2	17	40,5	15	48,4	7	43,8	39	
<b>TCT</b>								
<5mm	8	19	13	41,9	7	43,8	28	p=0,067
5-15 mm	12	28,6	11	35,5	4	25	27	
>15 mm	22	52,4	7	22,6	5	31,3	34	
<b>QFT-GIT</b>								
Pozitif	18	42,9	7	22,6	5	31,3	30	p=0,189
Negatif	24	57,1	24	77,4	11	68,8	59	

Pearson Chi-Square

**TCT** Tüberkülin Cilt Testi, **QFT-GIT** Quantiferon TB Gold In Tube, **BCG** Bacille Calmette Guerin

\*Satır içindeki %

**Tablo 14.** TCT sonuçlarına göre QFT-GIT testi sonuçlarının karşılaştırılması

TCT	QFT-GIT				Toplam	
	Negatif		Pozitif			
	N	%*	n	%*	n	%**
0-5 mm	26	92,9	2	7,1	28	31,5
5-15 mm	25	92,6	2	7,4	27	30,3
≥15 mm	8	23,5	26	76,5	34	38,2
Toplam	59	66,3	30	33,7	89	100
Pearson Chi-Square =45,024 p=0,000						

\*Satır içindeki %

\*\*Sütun içindeki %

TCT sonucu 0-5 mm arasında olan olguların QFT-GIT testi sonucu 26'sında (%92,9) negatif, 2'sinde (%7,1) pozitif; TCT 5-15 mm arasında olan olguların 25'inde (%92,6) negatif, 2'sinde (%7,4) pozitif iken TCT ≥15 mm olan olguların 8'inde (%23,5) negatif, 26'sında (%76,5) pozitif bulundu (Tablo 14). TCT çapı ile QFT-GIT testi arasındaki ilişki önemli bulundu (p=0,000).

**Tablo 15.** BCG skar sayısı ile QFT-GIT testi sonuçlarının karşılaştırılması

BCG skar sayısı	QFT-GIT				Toplam	
	Negatif		Pozitif			
	n	%*	n	%*	n	%**
0	8	13,6	5	16,7	13	14,6
1	24	40,7	13	43,3	37	41,6
≥2	27	45,8	12	40,0	39	43,8
Toplam	59	66,3	30	33,7	89	100
Pearson Chi-Square=0,316 p=0,854						

\*Satır içindeki %

\*\*Sütun içindeki %

BCG skarı hiç olmayan 13 olgunun (%14,6) 8'inde (%13,6) QFT-GIT sonucu negatif; 5'inde (%16,7) QFT-GIT sonucu pozitif bulundu. Bir skarı olan 37 olgunun (%41,6) 24'ünde (%40,7) QFT-GIT sonucu negatif; 13'ünde (%43,3) QFT-GIT sonucu pozitif bulundu.  $\geq 2$  BCG skarı olan 39 olgunun (%43,8) 27'sinde (%45,8) QFT-GIT sonucu negatif; 12'sinde (%40,0) QFT-GIT sonucu pozitif bulundu (Tablo 15). BCG skar sayısı ile QFT-GIT arasındaki ilişki önemsiz bulundu ( $p=0,854$ ).

**Tablo 16.** Grup 1'deki hastaların TCT ile QFT-GIT testi sonuçları arasındaki ilişki

TCT çapı	QFT-GIT				Toplam	
	Negatif		Pozitif			
	n	%*	n	%*	n	%**
<5 mm	8	100	0	0,0	8	19,0
5-15 mm	11	91,7	1	8,3	12	28,6
$\geq 15$ mm	5	22,7	17	77,3	22	52,4
Toplam	24	57,1	18	42,9	42	100
Pearson Chi-Square=22,48 p=0,000						

\*Satır içindeki %

\*\*Sütun içindeki %

Grup 1'deki olguların TCT çapı ile QFT-GIT pozitifliği arasındaki ilişki Tablo 16'da gösterilmiştir. TCT çapı ile QFT-GIT pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,000$ ). TCT'ne göre negatif olan 8 olgunun hiçbirinde QFT-GIT pozitif bulunmadı. TCT'ne göre pozitif olan 22 olgunun 17'sinde QFT-GIT sonucu pozitif bulundu.

**Tablo 17.** Grup 2'deki hastaların TCT ile QFT-GIT sonuçları arasındaki ilişki

TCT çapı	QFT-GIT				Toplam	
	Negatif		Pozitif			
	n	%*	n	%*	n	%**
<5 mm	12	92,3	1	7,7	13	41,9
5-15 mm	10	90,9	1	9,1	11	35,5
≥15 mm	2	28,6	5	71,4	7	22,6
Toplam	24	77,4	7	22,6	31	100
Pearson Chi-Square=12,34 p=0,002						

\*Satır içindeki %

\*\*Sütun içindeki %

Grup 2'deki olguların TCT çapı ile QFT-GIT pozitifliği arasındaki ilişki Tablo 17'de gösterilmiştir. TCT çapı ile QFT-GIT pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,002). TCT negatif olan 13 olgunun 1'inde QFT-GIT testi pozitif iken, TCT pozitif olan 7 olgunun 5'inde QFT-GIT pozitif bulundu.

**Tablo 18.** Grup 3'deki hastaların TCT ile QFT-GIT sonuçları arasındaki ilişki

TCT çapı	QFT-GIT				Toplam	
	Negatif		Pozitif			
	n	%*	n	%*	n	%**
<5 mm	6	85,7	1	14,3	7	43,8
5-15 mm	4	36,4	0	0,0	4	25
≥15 mm	1	20,0	4	80,0	5	31,3
Toplam	11	68,8	5	31,3	16	100
Pearson Chi-Square=8,28 p=0,016						

\*Satır içindeki %

\*\*Sütun içindeki %

Grup 3'deki olguların TCT çapı ile QFT-GIT pozitifliği arasındaki ilişki Tablo 18'de gösterilmiştir. TCT çapı ile QFT-GIT arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,016). TCT negatif olan 7 olgunun 1'inde QFT-GIT testi pozitif iken, TCT pozitif olan 5 olgunun 4'ünde QFT-GIT pozitif bulundu.

Grupların QFT-GIT sonucu ile hastalık süreleri Tablo 19’da gösterilmiştir.

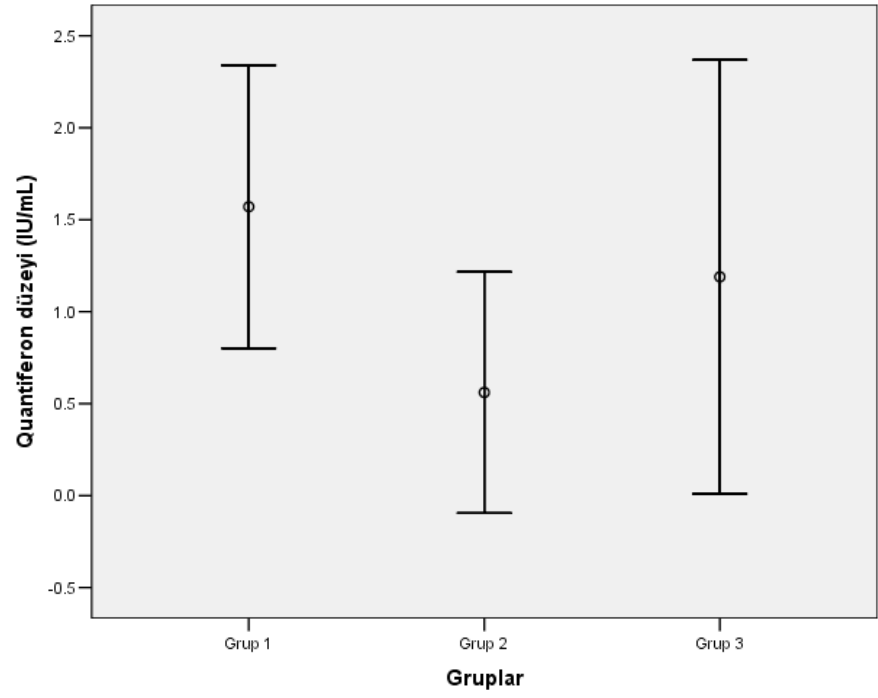
**Tablo 19.** Gruplarda hastalık süreleri ve QFT-GIT sonuçları

Hastalık süresi	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	QFT-GIT		QFT-GIT		QFT-GIT	
	negatif	pozitif	negatif	pozitif	negatif	pozitif
DM süresi (ay) (Ort.±SD)	122,75± 105,50	119,33± 68,80	0	0	148,90± 90,78	232,80± 31,29
Hemodiyaliz süresi (ay) (Ort.± SD)	0	0	66,20± 46,82	70,28± 40,79	31,18± 25,09	59,20± 37,02

Hastalık süreleri açısından bakıldığında, grup 2 ve grup 3’teki hastaların QFT-GIT sonucu pozitif olanların negatif olanlara göre hastalık süreleri daha uzun bulundu (Tablo 19).

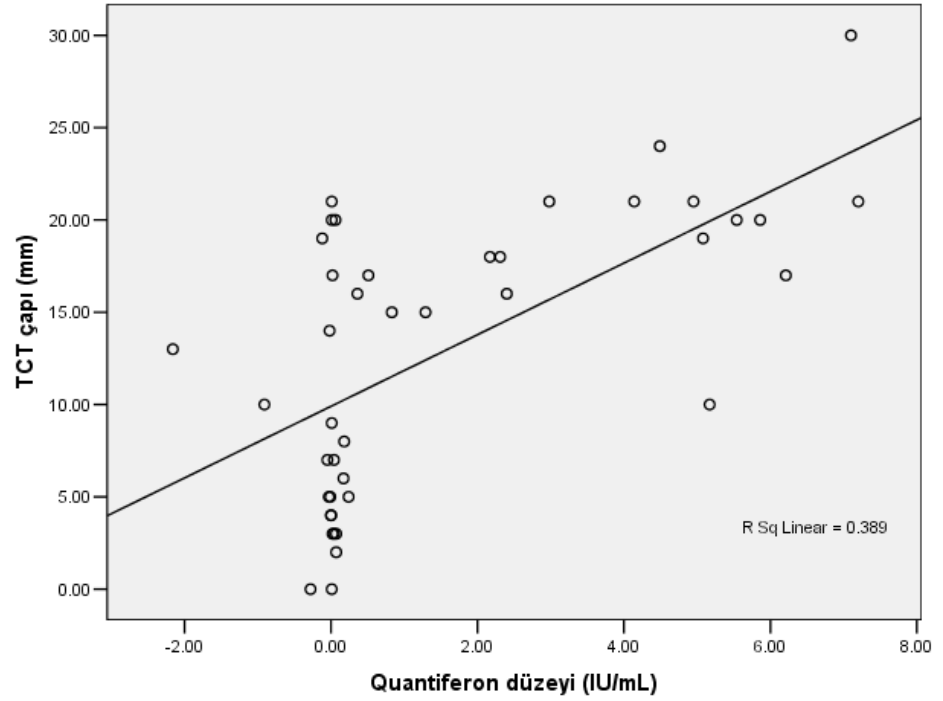
TB- Spesifik Antijen- Nil değeri  $\geq 0.35$  IU/mL olanlar için QFT-GIT pozitif,  $< 0.35$  IU/mL için QFT-GIT negatif olarak kabul edildi. Grupların ortalama QFT-GIT testi düzeyleri Grup 1’de  $1,57 \pm 2,46$  IU/mL, Grup 2’de  $0,56 \pm 1,78$  IU/mL, Grup 3’de ise  $1,18 \pm 2,21$  IU/mL olarak bulunmuştur. QFT-GIT ortalama düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,160$ ) (Şekil 4).

QFT-GIT düzeyleri ile TCT çapını Pearson korelasyon testi ile karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi.



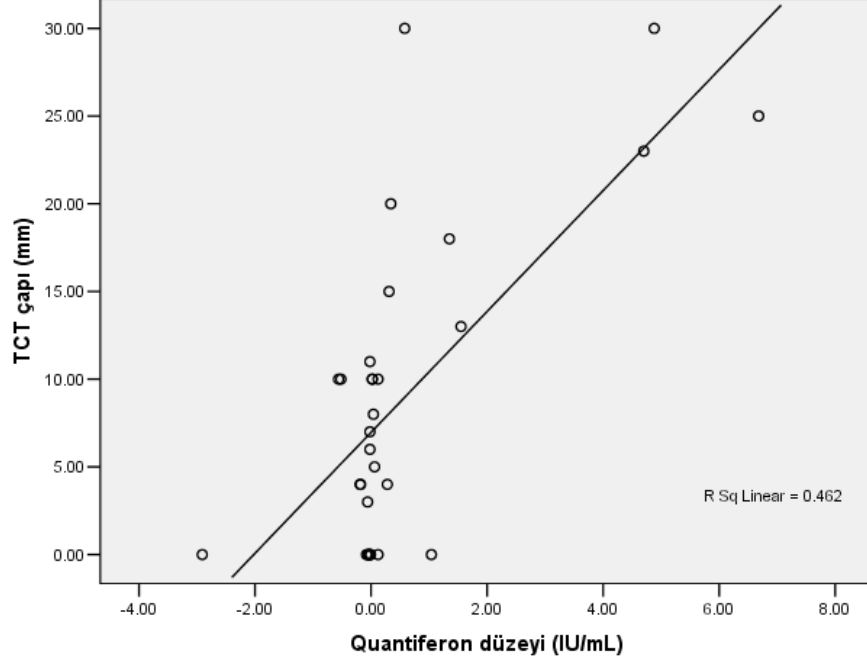
Şekil 4. Gruplar ve QFT-GIT düzeyleri

Grup 1’de QFT-GIT testi ile TCT arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.624$ ;  $p=0.000$ ) (Şekil 5).



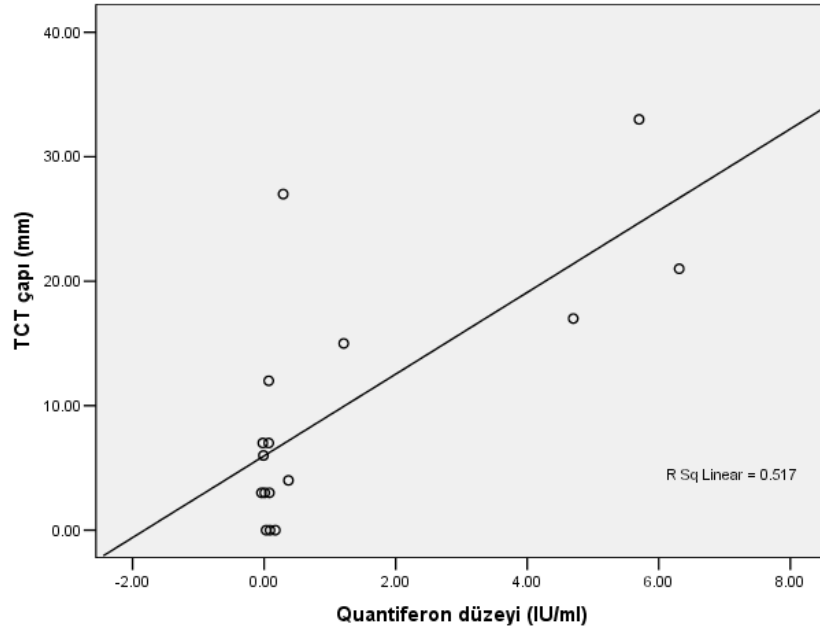
Şekil 5. Grup 1’de QFT-GIT düzeyi ile TCT arasındaki ilişki

Grup 2’de QFT-GIT testi ile TCT arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.679$ ;  $p=0.000$ ) (Şekil 6).



Şekil 6. Grup 2’de QFT-GIT düzeyi ile TCT arasındaki ilişki

Grup 3’de QFT-GIT testi ile TCT arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.710$ ;  $p=0.020$ ) (Şekil 7).



**Şekil 7.** Grup 3’de QFT-GIT düzeyi ile TCT arasındaki ilişki

Tüm gruplarda TCT’nin çapı arttıkça QFT-GIT düzeyinin arttığı görüldü. TCT pozitifliği ile QFT-GIT düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 20).

**Tablo 20.** Tüm gruplarda TCT çapı ile QFT-GIT düzeyi arasındaki ilişki

TCT çapı (mm)	Grup 1	Grup 2	Grup 3
	QFT-GIT düzeyi (IU/mL) (Ort.±SD)	QFT-GIT düzeyi (IU/mL) (Ort.±SD)	QFT-GIT düzeyi (IU/mL) (Ort.±SD)
<15	0,12±1,29	-0,06±0,74	0,07±0,11
≥15	2,88±2,56	2,69±2,65	3,64±2,72
p değeri	<0,001	<0,001	<0,001

Tüm gruplarda hastalık süreleri ile QFT-GIT düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.



TCT için  $<15$  mm negatif ve  $\geq 15$  mm pozitif kabul edilerek TCT ile QFT-GIT pozitifliği arasındaki uyum kappa istatistiği ile değerlendirildi.  $>0.75$  iyi uyumlu 0,40 ile 0,75 orta ve  $<0.40$  kötü uyum kabul edildi. Buna göre bakıldığında tüm olgular içinde TCT ile QFT-GIT testi arasındaki uyum orta olarak değerlendirildi (K değeri =0,708). Gruplar içinde bakıldığında TCT ile QFT-GIT pozitifliği arasındaki uyum Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te orta dereceli olarak bulundu. Kappa değerleri sırası ile Grup 1'de  $K=0,716$  , Grup 2'de  $K=0,631$  ve Grup 3'de  $K=0,709$  olarak bulundu.

**Tablo 21.** BCG skar sayıları ve TCT çapları

BCG skar sayısı	TCT (mm)			
	Median	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SD
0	5,00	0	25,00	7,46 $\pm$ 8,33
1	9,00	0	30,00	9,91 $\pm$ 8,10
2	13,00	0	33,00	13,82 $\pm$ 9,19
$\geq 3$	7,50	0	15,00	7,50 $\pm$ 6,45
Kruskal-Wallis Testi, $p=0,075$				

BCG skarı olmayanlar ile skar sayısı 1, 2,  $\geq 3$  olanların ortalama TCT çapları benzer bulundu (Tablo 21). BCG skar sayısı ile TCT çapları arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı ilişki bulunmadı (Pearson korelasyon testi:0,195  $p=0,067$ ).

**Sensitivite (duyarlılık):** Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

**Spesifisite (özgüllük):** Gerçek sağlamlar içerisinde testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

**Pozitif Prediktif Değeri:** Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

**Negatif Prediktif Değeri:** Test negatif (sağlıklı) sonucu verdiği zaman olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TCT için sınır değeri  $\geq 15$  mm alınarak QFT-GIT testinin sensitivite ve spesifitesi hesaplandı. Tüm olgular içinde sensitivite % 76,4; spesifite % 92,7 olarak bulundu..

Grup 1'de sensitivite % 77,2 (TCT'si pozitif olup QFT- GIT'nin de pozitif olması); spesifite (TCT'si negatif olup QFT- GIT'nin de negatif olması) % 95; pozitif prediktif değeri %94,4; negatif prediktif değeri % 79,1 olarak saptandı.

Grup 2'de sensitivite % 71,4 (TCT'si pozitif olup QFT- GIT'nin de pozitif olması); spesifite (TCT'si negatif olup QFT- GIT'nin de negatif olması) % 91,6; pozitif prediktif değeri % 71,4; negatif prediktif değeri % 91,6 olarak saptandı.

Grup 3'te sensitivite % 80 (TCT'si pozitif olup QFT- GIT'nin de pozitif olması); spesifite (TCT'si negatif olup QFT- GIT'nin de negatif olması) % 90,9; pozitif prediktif değeri %80; negatif prediktif değeri % 90,9 olarak saptandı.

## 5.TARTIŞMA

Latent tüberküloz enfeksiyonu, tüberküloz basili ile enfekte olan fakat aktif hastalık bulgusu olmayan bireyler için kullanılan bir terimdir. LTBE, tüberküloz hastalığına ait şikayet ve semptomların olmayışı ve akciğer grafisinde patolojik bulgu olmaması ile karakterizedir. Latent tüberküloz enfeksiyonu 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 popülasyonda %5-10 arasındadır ve aktif hastalık gelişme riski, enfeksiyonun edinilmesinden sonraki ilk 2 yıl içinde çok yüksektir (72).

*M. tuberculosis* ile karşılaşan kişilerin %30-50'sinde latent hastalık gelişir. İnsanlık tarihi kadar eski olan tüberküloz, son yıllarda HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve immünsüpresyon yapıcı ilaçların daha sıklıkla kullanılması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. HIV enfeksiyonu, immunosüpresif tedavi, hematolojik kanserler, solid organ tümörleri, kronik böbrek hastalığı gibi bağışıklık sisteminin baskılandığı klinik durumlarda TCT'nin anerjisine sık rastlanılmaktadır (73). Ayrıca bu hasta gruplarında tüberküloz hastalığının görülme sıklığı normal popülasyona göre çok daha yüksektir ve atipik klinik seyir daha yüksek oranda görülmektedir (73). Bu yüzden bu hasta gruplarında tüberküloz enfeksiyonu tanısının doğru konulması hastalık morbidite ve mortalitesinde belirgin azalma sağlayacaktır (73).

Tüberküloz kontrol programlarının önemli bir bölümü enfekte kişilerin teşhisi ve tedavisini içermektedir. TCT latent enfeksiyon için yüzyıldır kullanılan geçerli bir testtir. Uygulamada iki vizit gerektirmesi, uygulama ve yorumlamadaki hatalar, yorum farklılıkları, BCG aşılması ve NTM enfeksiyonlarından kaynaklanan yanlış

pozitif sonuçlar nedeni ile alternatif tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu aşamada ESAT-6 ve CFT-10 proteinlerin tanınması büyük aşamadır. Bu proteinler *Mycobacterium tuberculosis* genomunda “region of difference 1” (RD1) bölgesinde kodlanmıştır ve BCG ile birlikte birçok NTM’de bulunmamaktadır (9,68).

*M. tuberculosis*’e spesifik bu gibi antijenlere cevap olarak memory T-hücrelerinden salınan IFN düzeyini ölçen RD1-IFN bazlı testlerin kullanımına başlanmıştır (9,64,68,69).

IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testlerin duyarlılık ve özgüllüğü açısından yapılan çalışmalar farklılıklar göstermektedir. Özgül RD1 antijenleri kullanan IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testlerin daha yüksek özgüllük, *M. tuberculosis* teması ile daha iyi ilişki, önceki BCG aşısı ve NTM ile daha düşük çapraz reaksiyon gösterme gibi TCT’ye oranla birçok üstünlüğü olabilir (64). Antijen karışımları kullanan IFN- $\gamma$  araştırmasına dayalı testler, özgüllük ve duyarlılık açısından en iyi bileşenler gibi görünmektedir. Bu durum klinik olarak, tüberküloz enfeksiyonu için duyarlı olan bu yeni testlerin, özellikle yanlış negatif TCT sonuçlarına eğilimli gruplara (bağışıklığı baskılanmış, malnütrisyonlu hastalar gibi) ve bir kez enfekte olup da aktif tüberküloz gelişme riski olan kişilere tanı koymaya yardımcı olacağı anlamına gelir. IFN- $\gamma$  araştırmasına dayalı testler yanlış pozitif sonuçları azaltarak gereksiz tedavileri ve yan etkileri azaltabilir (64).

Çalışmamızda kullanılan QuantiFERON-TB GOLD In Tube test tüberküloz basili ile enfekte kişinin kanında, ESAT-6, CFP-10 TB7,7 antijenleri ile in vitro olarak salgılatılan IFN- $\gamma$ ’nın ELİSA yöntemi ile saptanması esasına dayanmaktadır.

Literatürde tüberküloz enfeksiyonunun tanısında TCT’nin BCG’den etkilendiğini gösteren çalışmalara karşın bunun aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (9,74,75).

Uçan ve arkadaşlarının 2835 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, BCG aşı sayısı ile TCT arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ( $r=0.44$   $p=0.000$ ). Özellikle aşılmayan ve 1 BCG aşısı olanların ortalama TCT çapı ile 2, 3, 4 ve 5 BCG aşısı olanların TCT çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.000$ ). Diğer bir deyişle birden fazla aşısı olanların TCT sonuçlarının ortalaması aşılmayan ve 1 BCG aşısı olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76).

Pai ve arkadaşlarının sağlık çalışanlarında, Dogra ve arkadaşlarının ise Hindistan'da çocuklarda yaptıkları çalışmada QFT ile TCT arasındaki uyum iyi bulunurken BCG aşılmasının TCT üzerine etkisi az bulunmuştur (77,78). Aksine Floyd ve arkadaşları tekrarlayan BCG aşılmasının TCT'ne etkisinin yüksek olduğunu saptamışlardır (79).

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 TCT'nin kullanımlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada hiçbir testin önceki BCG aşılmasından etkilenmediği saptanmıştır (80).

Kronik böbrek yetmezliğinde üremiye bağlı olarak makrofaj fonksiyonlarının bozulması ve polimorfonükleer lökositlerin azalmış fagositik aktivitesi sonucunda anerji görülebilir (81). Literatürde KBY bulunan olgularda TCT yanıtı konusundaki bilgiler çelişkilidir. Woeltje ve arkadaşları, hemodiyaliz uygulanan olguların %32'sinde anerji saptamışlar; anerji ile yaş, kortikosteroid dışı immünsüpresif tedavi ve kullanılan antijenler arasında ilişki bulmuşlardır (82).

Taşkapan ve arkadaşlarının çalışmasında ise, hemodiyaliz uygulanan 65 olgunun %23'ünde TCT 10 mm ve üzerinde bulunmuş; yaş, hemodiyaliz süresi ve anerji arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yüksek anerji oranlarına rağmen, TCT'nin hemodiyaliz hastalarında kullanılabilecek yararlı bir test olduğu sonucuna varılmıştır (83).

Çalışmamızda BCG skar sayısı ile TCT çapları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Pearson korelasyon testi 0,195 p=0,067). Bu durumun çalışmamızdaki olguların hastalıkları nedeniyle immunitesindeki zayıflama sonucu gelişen anerjiye bağlı olabileceği düşünüldü.

Ferrara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BCG aşılı olgularda TCT pozitifliği %83 ve QFT-GIT pozitifliği %28,3 olarak saptanmış ve BCG aşılı bireylerde BCG aşısı olmayanlara göre TCT ve QFT-GIT testinin arasındaki uyumun anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. QFT-GIT testinin BCG aşısız bireylerde LTBE'nin taranmasında spesifitesinin yüksek olduğu ifade edilmiştir (84).

Brock ve arkadaşları tüberküloz temaslılarında yaptıkları çalışmada hem BCG aşılı (n=40) hem de BCG aşısız (n=85) tüberküloz temaslı olgularda, BCG

aşısının QFT testine etkisini araştırmışlardır. Aşılı olan bireylerde QFT testinin daha önceki BCG aşılmasından etkilenmediği gösterilmiştir (85).

QFT testinin BCG aşı durumundan etkilenmediği daha önceki yapılan başka çalışmalarda da gösterilmiştir (5,86).

Çalışmamızda olgularımızın tümü ele alındığında BCG skar sayısı ile QFT-GIT arasındaki ilişki önemsiz bulunmuştur ( $p=0,854$ ). Bu sonuç ESAT-6 ve CFT-10 gibi tüberküloz spesifik antijenlerin kullanıldığı QFT-GIT testinin BCG aşısından etkilenmediğini göstermektedir. Bunun klinik önemi BCG aşılı populasyonlarda QFT-GIT testinin TCT'ne alternatif olarak kullanılabilenidir.

BCG skar sayısı ile QFT-GIT sonucu açısından bakıldığında aralarındaki ilişki önemsiz bulunduğundan QFT-GIT testinin skar sayısından etkilenmediği sonucuna varılmıştır.

Pottumarty ve arkadaşları, 455 olgu (237 göçmen, 127 hastane çalışanı, 51 hasta) üzerinden yaptıkları çalışmada TCT endurasyon çaplarını 0, 1–9, 10–19 ve 20 mm üzeri dört gruba ayırarak QFT test ile korelasyonunu değerlendirmiş ve tüm gruplarda TCT endurasyon çapı ile QFT test cevabı arasındaki korelasyon anlamlı ve orta şiddette bulunmuştur (Spearman kat sayısı 0.61;  $p<0,001$ ) (87).

Convers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TCT çapı ile QFT arasındaki cevabın korele olduğu saptanmıştır (Spearman katsayısı 0.45  $p=0,0001$ ) (88).

Çalışmamızda TCT negatif olan 55 olgu varken QFT-GIT testi negatif olan 59 hasta bulunuyordu. Tüm olgular içinde TCT sonucu  $<5$  mm olan 28 olgunun 2'sinde QFT-GIT pozitif bulundu. TCT sonucu 5-15 mm arasında olan 27 olgunun yine 2'sinde QFT-GIT testinin pozitif bulunması BCG aşılmasına ve NTM enfeksiyonuna bağlı TCT'nin yalancı pozitifliğe neden olabileceğini düşündürmüştür.

Mazurek ve arkadaşları 1226 kişinin TCT ve QFT testi değerlerini TB riskine göre dört gruba ayırdıkları bir çalışmada karşılaştırmışlardır. Grup 1'de tüberküloz açısından bilinen bir risk faktörü olmayanlar, Grup 2'de latent tüberküloz açısından yüksek riskli olanlar, Grup 3'te tüberküloz nedeni ile tetkik edilen hastalar ve Grup 4'te ise daha önce kültür pozitif tüberküloz tanısı alanlar bulunmaktaydı. Grup 1'de uyum %91,8 ( $n=98$ ,  $K=0,17$ ), Grup 2'de %84,9 ( $n=947$ ,  $K=0,55$ ), Grup 3'te %78,7 ( $n=94$ ,  $K=0,41$ ) ve Grup 4'te %69 ( $n=56$ ,  $K=0,55$ ) olarak bulunurken TCT pozitif

olanlarda uyum (QFT testinin de pozitif olması) %65 , TCT testi negatif olanlarda (QFT testinin de negatif olması) %90 olarak bulunmuştur (74).

Pottumarty ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüberküloz risk grubuna göre üçe ayırdıkları olguların TCT ve QFT sonuçlarını karşılaştırmışlar. Birinci grup göçmenlerde (n=237) TCT ile QFT arasındaki uyum % 64 ( $K=0.55$ ), ikinci grupta hastane çalışanları (n=127) TCT testi ile QFT arasındaki uyum (TCT 15 mm ve üzeri) %68 ( $K=,26$ ) ve üçüncü grup hastalarda iki test arasındaki uyum % 81 ( $K=0.65$ ) olarak saptanmıştır (87).

Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının LTBE açısından TCT ve QFT-G testini kıyasladıkları 89 hemodiyaliz hastasının olduğu çalışmada BCG aşısız hemodiyaliz hastalarında uyum iyi iken, aşıllı hastalardaki uyumu kötü bulmuşlardır. Yazarlar BCG aşılması ülkemizde yaygın olarak kullanıldığından, QFT-G testinin LTBE'nden şüphe edilen hemodiyaliz hastalarında TCT'nden daha kullanışlı bir test olabileceği sonucuna varmışlardır (89).

Maden ve arkadaşlarının son dönem böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize giren 96 olguyu incelendiği çalışmada TCT >5 mm pozitif kabul edildiğinde TCT ile QFT-GIT arasındaki uyum kötü ( $K=0,247$ ) bulunurken, >10 mm pozitif kabul edildiğinde uyum orta ( $K=0,427$ ) dereceli bulunmuştur (90).

Lee ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada yukarıdakine benzer şekilde TCT için sınır 5 mm ve 10 mm kabul edildiğinde TCT ile QFT-GIT arasındaki uyum kötü bulunmuştur (Sırası ile  $K=0,34$  ve  $K=0,25$ ). Yazarlar QFT-GIT'nin BCG aşıllı kişilerde LTBE'nin saptanmasında daha doğru bir yöntem olduğunu savunmuşlardır (91).

Çalışmamızda TCT  $\geq 15$  mm olan 34 olgunun 26'sında QFT-GIT testi pozitif bulundu. TCT çapı ile QFT-GIT testi arasındaki ilişkinin önemli olduğu saptandı. (Pearson ki-kare=45.024,  $p=0.000$ ). Buna dayanarak TCT çapının 15 mm'nin üzerinde olmasının QFT-GIT testinin pozitif olma olasılığını arttırdığı söylenebilir.

Çalışmamızda TCT için <15 mm negatif ve  $\geq 15$  mm pozitif kabul edilerek TCT ile QFT-GIT pozitifliği arasındaki uyum kappa istatistiği ile değerlendirildi. >0.75 iyi uyumlu 0,40 ile 0,75 orta uyumlu ve <0.40 kötü uyumlu kabul edildi. Buna göre bakıldığında tüm olgular içinde TCT ile QFT-GIT testi arasındaki uyum orta iken( $K$  değeri =0,708), gruplar içinde bakıldığında TCT ile QFT-GIT pozitifliği

arasındaki uyum Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te yine orta dereceli olarak bulundu. Kappa değerleri sırası ile Grup 1'de  $K=0,716$  , Grup 2'de  $K=0,631$  ve Grup 3'de  $K=0,709$  olarak bulundu. Uyumun orta derecede olması ülkemizde BCG aşısının rutin aşılama programında olmasına bağlanabilir.

Değerlendirmeye göre Grup 1'de TCT'ye göre LTBE olan 22 olgunun 5'inde QFT-GIT negatif iken Grup 2'de TCT'ye göre LTBE olmayan 13 olgunun 1'inde QFT-GIT pozitif bulundu. Tüberküloz enfeksiyonu açısından riskli olan bu bir olguya profilaksi başlanması gerektiği ortaya konulmuştur. Yine Grup 2'de TCT'ye göre LTBE olan 7 olgunun 2'sinde QFT-GIT negatif bulunduğundan bu olgularda ileri inceleme gerekliliği ortadan kalkmıştır.

Bizim çalışmamızda hemodiyaliz grubundaki tüm olguların QFT-GIT çalışılmak üzere alınan kanları hemodiyaliz başladıktan hemen sonra alınmıştır. Literatürde hemodiyaliz hastalarından QFT-GIT için kan alma zamanı ile ilgili Martine Hoogewerf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada örnekleme zamanının QFT-GIT sonuçlarını etkilemediği saptanmıştır (92).

Hastalık süreleri açısından bakıldığında, çalışmamızda Grup 2 ve Grup 3'teki hastaların QFT-GIT sonucu pozitif olanların negatif olanlara göre hastalık süreleri daha uzun bulunmuştur.

Literatürde bir çalışmada TCT'nin sensitivitesinin aktif tüberkülozlu hastalarda %75-%90 (immün yetmezliği olan popülasyonlarda daha düşük) ve spesifitesinin (TB hastalığı veya teması olmayan sağlıklı bireylerde) %70-%95 olduğu gösterilmiştir (93).

CDC'nin 2003 yılında yayınladığı raporda LTBE belirlenmesinde TCT'nin sensitivitesi ve spesifitesinin düşük olduğu belirtilmiştir (94).

Tüberkülozun endemik olmadığı ülkelerden yapılan çalışmalarda IFN- $\gamma$  salınımına dayalı testlerin sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu bildirilmektedir (95-97).

CDC LTBE tanısında *M. tuberculosis*'e spesifik IFN- $\gamma$  ölçüm testlerini önermekte ve bu olguların LTBE tedavisinden yüksek olasılıkla yarar göreceğini belirtmektedir. Ancak aynı yorum immün sistemi baskılanmış olgular için henüz yapılmamakta ve bu yeni ölçüm yöntemi ile ilgili bu konuda yeterince deneyim olmadığı ifade edilmektedir (98,99).



Matulis ve arkadaşlarının otoimmün hastalıklara bağlı immunsupresif olgularda yaptığı çalışmada LTBE'nin tanısında *M. tuberculosis* antijenine spesifik IFN- $\gamma$  ELISA ölçüm testinin risk faktörleri varlığıyla daha yüksek birliktelik göstermesi ve BCG aşısından daha az etkilenmesi nedeniyle TCT'ye göre daha etkili olduğu saptanmıştır (100).

Daha önce yapılan çalışmaların biri dışında çoğunda TCT (mm) ile IFN- $\gamma$  yanıtı (IU/mL veya pg/mL) arasında orta veya güçlü korelasyon ( $r=0,4-0,6$ ) olduğu saptanmıştır (101-105).

Bizim çalışmamızda da hem genel olarak tüm olgularda hem de hastalık gruplarında TCT ile QFT-GIT testi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla  $r=0,62$  ,  $r=0,67$  ,  $r=0,71$ ).

Literatürde in vitro testlerle negatif sonuç elde edildiğinde yüksek olasılıkla LTBE'nin dışlanabileceği ancak bu testlerin sadece yüksek riskli olgularda ve LTBE saptandığında tedavi edilmesi gereken olgulara uygulanması gerektiği bildirilmiştir (106).

Çalışmamızda her ne kadar TCT latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısında altın standart test olmasa da on yıllardır bu amaçla en yaygın kullanılan bir test olduğundan QFT-GIT'nin sensitivitesi % 76,4; spesifitesi % 92,7 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte; DM, KBY gibi immunsüprese sayılabilecek olgularda TCT'nin yalancı negatifliği de dikkate alındığında gerçek LTBE'li olguların sayısı bilinmeyeceğinden kesin sensitivite ve spesifite belirlenemez. Bu testin gerçek sensitivitesinin ve spesifitesinin belirlenmesinde risk grubunda olup daha sonra aktif TB gelişen, klinik, radyolojik olarak ve cilt testine göre LTBE için negatif olan çok sayıda olguyu içeren boylamsal çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- QFT-GIT testi, DM ve hemodiyaliz hastaları gibi LTBE yönünden risk altında ve hastalıkları dolayısıyla anejisi olan gruplarda, TCT'nin yanlış (+) veya yanlış (-) sonuçlarından bağımsız, daha doğru sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Böylece bu gruplarda TCT (-) iken QFT-GIT (+) saptandığında hastalarda LTBE varlığı ortaya konabilmekte ve profilaksi başlanmaktadır. Aksine TCT (+) iken QFT-GIT (-) bulunduğu hastalara ileri tetkik ve profilaktik tedavi yapılması gerekliliği ortadan kalkmaktadır.
- DM, diabetik ve diabetik olmayan hemodiyaliz olguları gibi risk gruplarında TCT ile QFT-GIT testi arasındaki uyum orta dereceli iken, TCT ile QFT-GIT düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
- QFT-GIT testi, ülkemizde olduğu gibi rutin BCG aşılmasının ve TCT sonucuna göre yeniden aşılmalarda uygulandığı topluluklarda, numune toplama kolaylığı ve kısa sürede sonuç vermesi nedeniyle riskli gruplarda TCT'ye alternatif olarak kullanılabilir.
- QFT-GIT testi, tek hasta viziti gerektirmesi, in vitro bir test olduğundan hastaya yabancı madde enjeksiyonuna gerek olmaması, uygulayıcı ve gözlemci hatasından etkilenmemesi, yanlış pozitiflik oranının düşük olması, BCG aşılmasından etkilenmemesi ve Booster fenomeni gözlenmemesi gibi avantajlarından dolayı TCT'nin yerine kullanılabilir gibi görünmektedir.
- QFT-GIT testinin klinik olarak kullanımı için standardize edilmesi, maliyetinin düşürülmesi, gerçek sensitivite ile spesifitesinin ortaya konması için ve aktif hastalık oluşturma olasılığı daha yüksek olan vakaları tespit amacı ile TCT pozitif kontrol grupları ile karşılaştırmalı uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bozkurt H, Türkiye’de Verem Savaşı 2011 Raporu T.C Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Fersa Ofset; Ankara 2011.
2. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2006/pdf/eur.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2006/pdf/eur.pdf)
3. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO Report 2009. Geneva, Switzerland.
4. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara; Rekmay Ltd. Şti. 2003.
5. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon- $\gamma$ -based assay using new antigens. Am J respir Crit Care Med 2004; 170: 59-64.
6. Food and Drug Administration. QuantiFERON-TB Gold In\_Tube – P010033/S011 Available at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm106548.htm>].
7. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2004; 350: 2060–7.
8. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17: 968-75.
9. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000; 356: 1099-104.

10. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002; 347: 1860-6.
11. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-95.
12. Yağcı A. ESAT-6/CFP-10 Bazlı Elispot Tekniğinin Tüberküloz Tanısındaki Yeri, IV. Tüberküloz Sempozyumu 08.12.2005 Malatya Sempozyum Kitabı S: 91-7.
13. Health Protection Agency. Tuberculosis [www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/menu.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/menu.htm). Date last updated: December 2005. Date last accessed February. 24. 2006.
14. Behr M., Wilson M., Gill W., Salomon H., et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole genome DNA microarray. Science 1999; 284: 1520-3.
15. Guidelines for Preventing the Transmission of *M. tuberculosis* in Health-Care Setting, 2005.
16. Daniel TM. Captain of Death: The Story of Tuberculosis. Rochester, New York: University of Rochester Press; 1997.
17. Haggard A. Doctor In History. Dorset Press; New York 1989.
18. Barış Y.İ. Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. Toraks Dergisi, 2002; 3:338-40.
19. World Health Organization Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing: WHO Report 2008; Geneva, Switzerland. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf)

20. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA 1999;282:677-86.
21. World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: Framework for Effective Tuberculosis Control 1994;WHO/TB/94.179.
22. Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, et al. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. JAMA 1994; 272: 535-9.
23. Davies PD. Tuberculosis and migration. Eur Respir Mon 1997; 4: 68-87.
24. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2002; 2: 21-49.
25. Kıryan M. Mycobacteriaceae. Ustaçelebi S, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Güneş Kitabevi, Ankara, 1.Baskı 1999.
26. Gedikoğlu S. Mycobacterium. Klinik Mikrobiyoloji. Kılıçturgay K. 2'nci baskı. Bursa, Güneş& Nobel Tıp Kitapevleri 1994; 67-75.
27. 21. yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun. 2003; 34-47.
28. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *M. tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999; 353: 444-9.
29. Haas DW. "*M. tuberculosis*" Mandell GL, Bennett JF, Dolin R (eds): In Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia, 5th edition, 2000; 2576-607.
30. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. Adv Tuberc Res 1980; 20: 1-63.
31. Kocabaş A. "Akciğer tüberkülozu". Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1. Baskı, 2002; 538-91.

32. Toraks Derneği Okulu Tüberküloz Epidemiyoloji ve Kontrolü, Antalya. 2005; 1-11.
33. Dannenberg AM Jr, Tomashefski JF Jr. Pathogenesis of pulmonary Tuberculosis. Fishman AP. Fishman's pulmonary diseases and disorders 4th Edition. New York, Mc Graw- Hill Company. 2008; 2247-71.
34. Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? Nature Reviews Immunol 2001; 1: 20-30.
35. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol 2001; 19: 93-129.
36. Abbas&Lichtman. Cellular and Molecular Immunology Fifth Edition. Philadelphia, Pennsylvania, Elsvier 2005: 163-88.
37. Iseman MD. Klinisyenler icin Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren Özkara Ş. Ankara 2002; 63-97.
38. Li B, Rossman MD, Imir T, Oner-Eyuboglu AF, et al. Disease-specific changes in gammadelta T cell repertoire and function in patients with pulmonary tuberculosis. The Journal of Immunol 1996; 157: 4222-9.
39. Rieder HL. Reconciling historical, epidemiological, bacteriological and immunological observations in tuberculosis. Int J Epidemiol 2008; 37: 932-4.
40. Arend SM, van Dissel JT. Evidence of endogeneous reactivation of tuberculosis after a long period of latency. J Infect Dis 2002; 186: 876-7.
41. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. Lancet Infect Dis 2003; 3: 578-90.

42. Mack U, GB Migliori, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956-73.
43. Kauffman SH, Cole ST, Mizrahi V, et al. *M. tuberculosis* and the host response. *J Exp Med* 2005; 201: 1693-7.
44. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun: 397-401.
45. American Thoracic Society. Diagnostic standarts and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases. *Am Rev Resp Dis* 1981; 123: 343- 58.
46. Drobniewski FA, Caws M, Gibson A, Young D. Modern laboratory diagnosis of tuberculosis. *The Lancet Infect Dis* 2003; 3: 141-7.
47. Bogard M, Vincelette J, Antinozzi R et al. Muticenter study of a commerial, automated poymerase chain reaction system for the rapid detection of *M. tuberculosis* in respiratory specimens in routine clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 724-31.
48. Reischl U, Lehn N, Wolf H, Naumann L. Clinical evaluation of the automated COBAS AMPLICOR MTB assay for testing respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2853-60.
49. D'amato RF, Wallman AA, Hochstein LH, et al. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by using Roche AMPLICOR *M. tuberculosis* PCR test. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1832-4.
50. Bonington A, Strang G, Klapper PE et al. Use of Roche AMPLICOR *M. tuberculosis* PCR in early diagnosis of tuberculosis meningitis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1251-4.
51. Vlaspolder F, Singer P, Roggeveen C. Diagnostic value of an amplification method (Gen-Probe) compared with that of culture for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2699-703.

52. Miller N, Hernandez SG, Cleary TJ. Evaluation of Gen-Probe amplified *M. tuberculosis* direct test and PCR for direct detection of *M. tuberculosis* in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 393-7.
53. Down JA, O'Connell MA, Dey MS et al. Detection of *M. tuberculosis* in respiratory specimens by strand displacement amplification of DNA. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 860-5.
54. Ichiyama S, Ito Y, Sugiura F et al. Diagnostic value of the strand displacement amplification method compared to those of Roche Amplicor PCR and culture for detecting mycobacteria in sputum samples. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3082-5.
55. Ruiz-Serrano MJ, Albadalejo J, Martimez-Sanchez L, Bouza E. LC. A diagnostic alternative for the early detection of *M. tuberculosis* complex. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 259-64.
56. Viinanen AH, Soini H, Marjamaki M, Liippo K, Viljanen MK. Ligase chain reaction assay is clinically useful in the discrimination of smear-positive pulmonary tuberculosis from atypical mycobacteriosis. *Ann Intern Med* 2000; 4: 279-83.
57. Palacios JJ, Ferro J, Ruiz Palma N et al. Comparison of the ligase chain reaction with solid and liquid culture media for routine detection of *M. tuberculosis* in nonrespiratory specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect* 1998; 17: 767-72.
58. Sbarbaro JA. Skin test antigens: An evaluation whose time has come. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 1-5.
59. Salisbury D, Ramsay M, Noakes KD. Immunisation against Infectious Disease. London: The Stationery Office; 2006: 391-408.
60. Daniel TM. The immunology of tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980; 1: 189-201.
61. Soysal A, Bakır M. Diagnosis in tuberculous infections Tuberculin Skin Test. *J Pediatr Inf* 2007; 1: 27-32.



62. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 1971; 285: 1506-9.
63. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 221-47.
64. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon- $\gamma$  assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-76.
65. Sorensen AL, Nagai S, Houen G, et al. Purification and characterization of a lowmolecular-mass T-cell antigen secreted by *M. tuberculosis*. *Infect Immun* 1995; 63: 1710-7.
66. American Academy of Pediatrics (Tuberculosis) In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of Committee on Infectious Disease* 28.th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009; 686-87.
67. Lalvani A. Spotting latent infection: The path to better tuberculosis control. *Thorax* 2003; 58: 916-8.
68. Cole ST, Brosch R, Parkhill J. Deciphering the biology of *M. Tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-44.
69. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 5-6.
70. Kocabaş E, Çelik Ü. Tüberküloz tanısında yeni bir yöntem: İnterferon-gama araştırmasına dayanan testler Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007; 55(1): 108-17.
71. Jasmer RM. A current approach to the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *PCCU* 2004;15: 113-121 Available from: URL:

[http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol15/lessons19\\_20/lesson20.php](http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol15/lessons19_20/lesson20.php)

72. Centers for Disease Control. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1988; 37: 663-75.
73. Bilgiç H, Karadağ M. *Tüberküloz Türk Toraks Derneği Kitapları*, Aves Yayıncılık İstanbul, 2010; 11: 218-45.
74. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL. Comparison of Whole-Blood Interferon  $\gamma$  Assay With Tuberculin Skin Testing for Detecting Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *JAMA* 2001; 286: 1740-7.
75. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361: 1168-73.
76. Uçan ES, Sevinç C, Abadoğlu Ö, Arpas S, Ellidokuz H. Tüberküloz test sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 25-9.
77. Pai M, Gokhale K, Joshi R, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 2005; 293: 2746-55.
78. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, et al. Comparison of a whole blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2007; 54: 267-76.
79. Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, et al. Kinetics of delayed type hypersensitivity to tuberculin induced by bacille Calmette- Guerin vaccination in northern Malawi. *J Infect Dis* 2002; 186: 807-14.
80. Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ, 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(5): 439-43.

81. Wauters A, Peetermans WE, Van den Brande P, et al. The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 433-8.
82. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, et al. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 848-52.
83. Taskapan H, Oymak O, Utas C. Tuberculin and anergy skin testing in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 807-9.
84. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 631-5.
85. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. Comparasion of Tuberculin Skin Test and New Spesific Blood Test in Tuberculosis Contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 65-9.
86. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 491-6.
87. Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, Wells VC .Eveluation of the tuberculin  $\gamma$  interferon assay:potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3229-32.
88. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J. Comparasion of a tuberculin interferon –gamma assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virüs infection. *J Infect Dis.* 1997; 176(1): 144-50.
89. Sayarlıoğlu H, Gül M, Dağlı CE, Doğan E. QuantiFERON-TB Gold test for screening latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi* 2011; 59(2): 105-10.

90. Maden E, Bekçi, T.T, Kesli R, Atalay H. Evaluation of performance of quantiferon assay and tuberculin skin test in end stage renal disease patients receiving hemodialysis. *NEW MICROBIOLOGICA*, 2011; 34: 351-6.
91. Lee S.S.J., Chou K.J., Su I.J., Chen Y.S. High Prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection* 2009; 37: 96-102.
92. Hoogewerf M, Boland G.J, Hoepelman A.I.M, Boer W.H. No influence of haemodialysis on interferon production in the QuantiFERON-TB Gold-In-Tube test. *JNEPHROL* 2011; 24(05): 625-30.
93. Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: Interferon- $\gamma$  assays in the diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis infection. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2005; 3: 151-8.
94. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR: Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 15–8.
95. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 177–84.
96. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Inter Med.* 2007; 146: 340 –54.
97. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 618–27.
98. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. 2010; 59: 1-25.

99. Guidelines for using the QuantiFERONTB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR Recomm Rep 2005; 54: 49-55.
100. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. Ann Rheum Dis 2008; 67: 84-90.
101. Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth T, et al. Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8: 339-45.
102. Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. J Infect Dis 2002; 186: 1797-807.
103. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, et al. Evaluation of a whole-blood interferon-gamma release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in 2 study populations. Clin Infect Dis 2002; 34: 1449-56.
104. Black GF, Fine PEM, Warndorff DK, et al. Relationship between IFN $\gamma$  and skin test responsiveness to *Mycobacterium tuberculosis* PPD in healthy, non-BCG-vaccinated young adults in Northern Malawi. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 664-72.
105. Black GF, Weir RE, Floyd S, et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. Lancet 2002; 359: 1393-401.
106. Sester U, Junker H, Hodapp T, et al. Improved efficiency in detecting cellular immunity towards *M. tuberculosis* in patients receiving immunosuppressive drug therapy. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3258-68.

## **8. ÖZGEÇMİŞ**

Hatay'ın merkez Antakya ilçesinde 12.12.1984 tarihinde doğdum. İlkokulu sırası ile Abdi İpekçi İlkokulu ve Bedii Sabuncu İlköğretim Okulu'nda okuduktan sonra 1996 yılında Antakya Kız Sanat Ortaokulu'na başladım. Lise öğrenimimi 1999-2002 yılları arasında Antakya Merkez 23 Temmuz Lisesi'nde tamamladım. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 2002 yılında başladım. Altı yıl sonra tıp fakültesinden mezun oldum . Göreve 2008 yılında Osmaniye 112 Acil Sağlık Hizmetlerinde pratisyen hekim olarak başladım. Şubat 2009'da Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD'da asistan doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.

Dr. Nebihe İSAOĞULLARI

Hatay- 2013