

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

BAŞHEKİM: Doç. Dr. Can Demir KARACAN

KLİNİK ŞEFİ: Dr. Aysel YÖNEY

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Gönül TANIR

**TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ POZİTİFLİĞİ OLAN HASTALARDA
QUANTİFERON-TB GOLD TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge METİN TİMUR

**ANKARA
2010**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; katkı ve desteklerinden dolayı başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Can Demir KARACAN'a,

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygı değer hocam, klinik şefimiz Sayın Dr. Aysel YÖNEY'e,

Asistanlık hayatımın her döneminde bilgi ve tecrübesiyle bana her konuda yardımcı olan, tezimin ilk aşamasından son aşamasına kadar hep yanımda olan, bilgi birikimi ve tecrübesiyle beni yönlendiren ve yardımlarını esirgemeyen öğrencisi olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum Sayın hocam Doç. Dr. Gönül TANIR'a,

Hastanemiz tüm şef, şef yardımcıları ve uzmanlarına,

Tüm asistanlık dönemim boyunca iyi ve kötü günümde hep yanımda olan, asistanlık dönemime ayrı bir anlam katan, beraber ağlayıp beraber güldüğüm sevgili arkadaşlarım Dr. Nur ÖZ'e, Dr. Hilal SUSAM ŞEN'e, Dr.Nesibe AKYÜREK'e, Dr. Aslı KARABOĞA'ya,

İnanılmaz bir özveriyle insanlara faydalı olmaya çalışan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire, laborant, teknisyen ve diğer personeline,

Ve şüphesiz bu günlere gelebilmemde en büyük payın sahibi olan ve bu günlerimi görmesini çok istediğim, her zaman kızı olmakla gurur duyduğum babam Elvan METİN'e, büyük özverilerle hep yanımda olan canım annem Aynur METİN ve canım kardeşim Bilge METİN'e,

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan hayat arkadaşım Hakan TİMUR'a,

En içten teşekkürlerimle...

Dr. Özge METİN TİMUR



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Etiyoloji	3
Epidemiyoloji	5
Tüberkülozda Epidemiyolojik Ölçütler	5
Dünyada ve Türkiye’de Çocuk Tüberkülozu Sorunu	6
Tüberkülozda Bulaşma Yolları	7
Bulaşmayı Etkileyen Faktörler	7
Latent Tüberküloz Enfeksiyonu	8
Latent Tüberküloz Enfeksiyonunda Tarama	11
Tüberkülin Cilt Testi	11
Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında İmmunolojik Temele Dayalı Yeni Tanı Testleri	16
Tüberkülozdan İlaçla Korunma	22
GEREÇ VE YÖNTEM	28
Quantiferon-TB Gold Testinin Uygulanışı	30
İstatistik	34
BULGULAR	35
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	55
ÖZET	58
KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR

ARB	Asido Rezistan Basil
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BCG	Bacille Calmette-Guerin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CFT-10	Kültür Filtrat Protein 10
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzim Bağlı İmmunassay Testi
ESAT-6	Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETM	Etambutol
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
HIV	Human İmmunodeficiency Virus
IFN-γ	İnterferon-gama
INH	İzoniyazid
LTBE	Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
PA	Posteroanterior
PPD	Pure Protein Derivative
PZA	Pirazinamid
QFT-G	Quantiferon-TB Gold
RD1 geni	'Region of Difference 1' geni
RIF	Rifampin
TB	Tüberküloz
TCT	Tüberkulin Cilt Testi
VSD	Verem Savaş Dispanseri

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo-1: Tüberküloz Basilinin Bulaşmasını Etkileyen Faktörler	7
Tablo-2: LTBE ve Primer TB'ye İlerleme Açısından Risk Altındaki Bireyler	9
Tablo-3: Yaşa Bağlı Olarak Primer Enfeksiyondan Sonra Hastalık Gelişme Riskleri	10
Tablo-4: Risk Gruplarına Göre Pozitif TCT Değerlendirilmesi	13
Tablo-5: Ülkemizde TCT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri	14
Tablo-6: Yalancı Pozitif ve Negatif TCT Nedenleri	15
Tablo-7: Tüberküloz Suşlarında Tüberküloz Antijenlerinin Dağılımı	18
Tablo-8: T-hücrelerinde IFN- γ Araştırmasına Dayanan Testler ve Özellikleri	19
Tablo-9: TCT ve RD1 Bazlı Testlerin Özelliklerinin Karşılaştırılması	21
Tablo-10: Ülkemizde Koruyucu İlaç Tedavisi Endikasyonları	23
Tablo-11: LTBE Tedavi Rejimleri	26
Tablo-12: QFT-G Testi Değerlendirilmesi	32
Tablo-13: Hasta Yaşı, BCG Skar Sayısı, Cinsiyet ile TCT Çapı ve QFT-G Testi Karşılaştırılması	40
Tablo-14: TCT Yapılma Nedeni ile TCT Çapı ve QFT-G Testi Karşılaştırılması	42
Tablo-15: QFT-G Testi ile TCT Çapı Arasındaki İlişki	43
Tablo-16: Hastaların Başvuru PA Akciğer-Yan Akciğer Grafisi Bulgularının Dağılımı	44
Tablo-17: Hastaların Başvuru Toraks BT Bulgularının Dağılımı	46
Tablo-18: QFT-G Testi Sonuçlarına Göre Hastalara Uygulanan Tedavi Rejimleri	47
Tablo-19: QFT-G Testi Pozitif Olan Hastaların Özellikleri	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil-1: M. tuberculosis Basilinin Hücre Duvar Yapısı	4
Şekil-2: Cilt Testi ve IFN- γ Araştırmasına Dayanan Testlerin Çalışma Prensipleri	20
Şekil-3: LTBE Açısından Tarama ve Tedavi Yöntemleri	24
Şekil-4: Standartların Hazırlanması	31
Şekil-5: Hastaların Yaş Grubuna Göre Dağılımı	35
Şekil-6: Yaş Grupları ile TCT Çapı ve Yaş Grupları ile QFT-G Testi İlişkisi	36
Şekil-7: Hastaların Cinsiyetine Göre Dağılımı	37
Şekil-8: Cinsiyet ile TCT Çapı, QFT-G Testi İlişkisi	37
Şekil-9: Hastaların Geldikleri Yere Göre Dağılımı	38
Şekil-10: Hastaların BCG Skar Sayısına Göre Dağılımı	38
Şekil-11: BCG Skar Sayısı ile TCT Çapı, BCG Skar Sayısı ile QFT-G Testi İlişkisi	39
Şekil-12: TCT Yapılma Nedenleri Dağılımı	41
Şekil-13: Akciğer Grafisi Bulgularına Göre QFT-G Testi Pozitifliği Dağılımı	45
Şekil-14: BT Bulgularına Göre QFT-G Testi Pozitifliği Dağılımı	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ünün *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olduğu bilinmektedir (1). Tüberkülozun (TB) erken tanı ve tedavisi; TB kontrolünde önemli role sahiptir. TB kontrolünde en büyük güçlük, tanı koymak, prognozu öngörmek ve latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olan kişilere aktif hastalık gelişmeden koruyucu tedavi vermektir.

LTBE tanısında yıllardır tüberkülin cilt testi (TCT) kullanılmaktadır. Bu test birçok durumda yalancı pozitif ve negatif sonuçlar verdiği için altın standart test değildir. Son yıllarda *M. bovis*, Bacille Calmette-Guerin (BCG) suşları ve birçok nontüberküloz mikobakteride bulunmayan, sadece *M. tuberculosis* genomunda yer alan 'region of difference 1' (RD1) gen segmentinin saptanması ve bu gen segmenti ürünlerine özgün immün yanıtların ölçülebiliyor olması, TB enfeksiyonunun saptanmasında yeni bir testin geliştirilebileceği fikrini doğurmuştur (2). İnvitro T hücrelerinde interferon-gama (IFN- γ) araştırmasına dayalı testler, TB antijenleri ile duyarlı hale getirilmiş kişilerin T hücrelerinin mikobakteriyel antijenlerle yeniden karşılaştıklarında IFN- γ üretmesi ilkesine dayanmaktadır (3). *M. bovis* ve birçok nontüberküloz mikobakteride bulunmayan, Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6 (ESAT-6), Kültür Filtrat Protein 10 (CFT-10) ve TB 7.7 antijenleri kullanarak invitro ortamda salgılanan IFN- γ düzeyini Enzim Bağlı İmmunassay (ELISA) yöntemi ile ölçen Quantiferon-TB Gold testi (QFT-G) 2005 yılında Amerikan Gıda ve İlaç kurumu (FDA) onayı almış tek IFN- γ tabanlı testtir (4). FDA bu testi TB hastalığı veya LTBE düşünülen durumlarda invitro tanısız test olarak kullanılmasına izin vermiştir.

Bu çalışmada; aktif TB'li kişi ile temas öyküsü olmayan ve aile taramasında aktif TB'li vaka bulunmayan BCG aşıllı çocuklarda IFN- γ bazlı testlerden QFT-G testi ile TCT'nin LTBE tanısındaki yerlerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

INTRODUCTION AND AIM

It is known that approximately 1/3 of the world's population is infected by mycobacterium tuberculosis (1). Early diagnosis and treatment of tuberculosis (TB) has a very important role in TB control. In TB control, the biggest difficulty is diagnosing, predicting prognosis and giving protective treatment to the people having latent tuberculosis infection (LTBE) before the illness doesn't develop.

In LTBE diagnosis, tuberculin skin test (TCT) has been used for ages. This test isn't gold standard because it gives false positive and negative results in many circumstances. In recent years, *M. bovis*, Bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and stating the segment 'region of difference 1' (RD1), not finding in many non-tuberculosis mycobacterium, only existing in *M. tuberculosis* genome and being measured of immune results which are original of this gene segment's products suggest that a new test will be able to be developed in TB infection diagnosis (2). The tests related to interferon-gama (IFN- γ) in invitro T-cells, are based on the principle that the people who are made sensitive with TB antigen when T-cells come across with mycobacterium antigens again (3). Quantiferon-TB Gold test (QFT-6) which measures the level of IFN- γ invitro environment with the method of Enzyme Ancillary Immunoassay (ELISA) by using Early Secretor Antigenic Target 6 (ESAT-6), Culture Filtrate Protein 10 (CFT-10) and TB 7.7 Antigens, not existing only test which has approved by American Food and Application (FDA) in 2005 (4). FDA has given a permission to use this test as an invitro diagnostic test for the circumstances which are taught TB illnesses or LTBE.

In this study, it is aimed to compare the diagnosis of LTBE in the children with BCG vaccine who have no relationship with the active TB person and who have no active TB case in family dray by using QFT-G test based on IFN- γ and TCT.

GENEL BİLGİLER

Tüberküloz, halen tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur ve büyük bir küresel tehdit oluşturmaktadır. TB'nin insan topluluklarında ilk ortaya çıkışı büyük olasılıkla 8000 yıl önceye dayanmasına rağmen, hastalığın kontrolü, dünya ülkelerinin insan ve ekonomik kaynakları açısından büyük güçlükler oluşturmaktadır. TB vakalarının %40'ını, TB'den ölümlerin de %5'ini 15 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2006 yılında 9.24 milyon yeni TB vakası, 2007 yılınca 9.27 milyon yeni TB vakası olduğunu bildirmiştir. TB hastalığından 2007 yılında ölenlerin 1.37 milyonu "human immunodeficiency virus" (HIV) negatif, 0.46 milyonu HIV pozitifdir (5). Bu durum TB'yi HIV'den sonra en çok öldüren ikinci infeksiyon hastalığı haline getirmiştir. Dünyadaki tüm TB olgularının %95'den fazlası ve TB'ye bağlı tüm ölümlerin %98'i gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir.

ETİYOLOJİ

Tüberküloz basili 1882 yılında Robert Koch tarafından bulunmuştur. Geliştirdiği patolojik yapıya göre TB basili, bilim adamının ismine göre Koch basili ve boyanma özelliğine göre de Asido Rezistan Basil "ARB" olarak adlandırılmıştır.

Tüberküloz basilinin soyağacı (6,7) aşağıdaki gibidir:

Soy: Actinomycetales

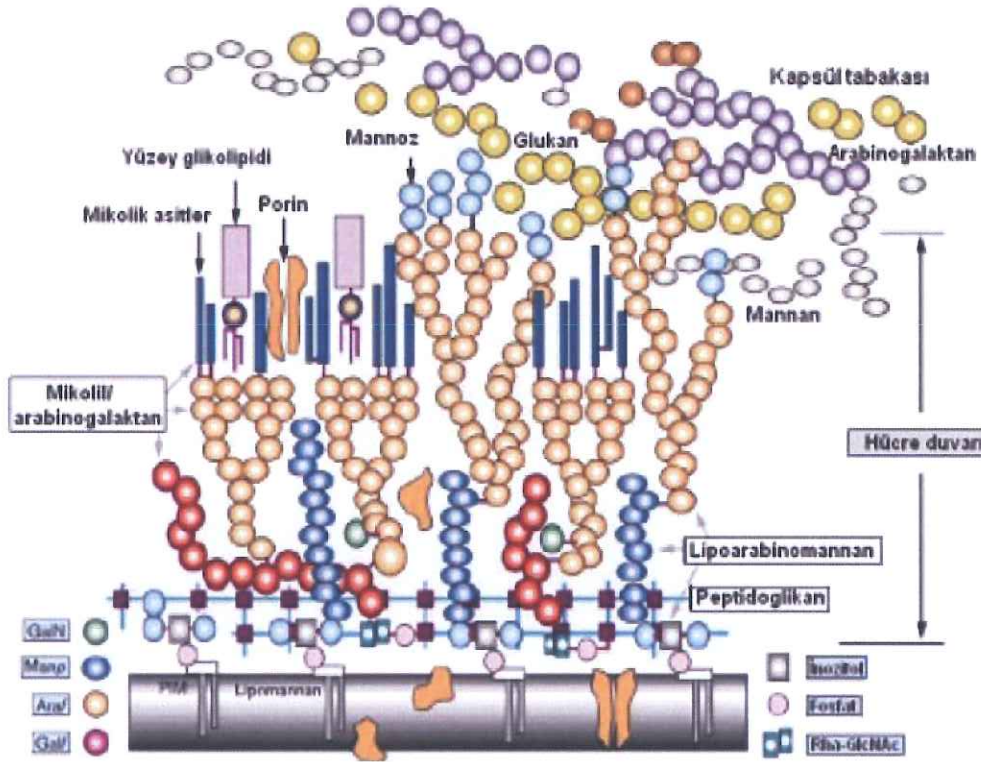
Aile: Mycobacteriaceae

Cins: Mycobacterium

Tür: Mycobacterium tuberculosis

Elliden fazla tip içeren Mycobacterium genusu içinde yer alan M. tuberculosis complex; M. tuberculosis, M. bovis, M. microti, M. africanum, M. canetti tarafından oluşturulmaktadır. TB hastalığının oluşumunda %97 oranında M. tuberculosis basili sorumludur. TB basili 2-4 µ uzunluğunda, 0,3-0,6 µ eninde, düz veya eğri çubuklar şeklindedir. Mycobacterium ailesini diğer bakterilerden ayıran en önemli özellik hücre duvarıdır. Aside dirençli basil olarak adlandırılmasının nedeni %95 etil alkol ve

%3 hidroklorik asit (asit- alkol) tarafından dekolarize edilememesidir. Aside direncin esas nedeni, hücre duvarındaki yüksek lipid düzeyidir. *M. tuberculosis* hücre duvar iskeleti birbirine kovalan bağlarla bağlı 3 makromolekülden ibarettir. Bunlar peptidoglikan, arabinogalaktan ve mikolik asitlerdir. Hücre duvarının plazma membranına dayanak noktası bir lipopolisakkarid olan lipoarabinomannandır (8). Bir beta hidroksi yağ asidi olan mikolik asit, hücre duvarının major içeriği olup hücre duvar ağırlığının %50'den fazlasını oluşturmaktadır. Glikolipidler mikolik asit tabakası ile birleşerek hücre duvarının dış yüzeyinde yerleşmişlerdir. Glikolipid bileşenleri cord (trehaloz 6-6'-dimikolik asit) formasyonunun oluşumunda yer alırlar (9). Mikobakterilerde hücre duvarının en önemli özelliği, kemotip-IV peptikoglikan yapısıdır. Bu yapı basile şeklini verir, aynı zamanda hücre duvarına bütünlük ve sertlik kazandırır. Bu tabakanın üzerinde arabinoz ve galaktozdan oluşan bir polisakkarid olan arabinogalaktan tabakası bulunur (10). Hücre duvarının yapısı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: *M. tuberculosis* Basilinin Hücre Duvar Yapısı

M. tuberculosis'in yeniden eşleşme süresi 15–20 saattir. Görünür koloni büyümesi en az 3 hafta, genellikle standart kültür ortamlarında 4–6 haftada gerçekleşir. Basil olumsuz koşullara son derece dayanıklıdır ve uzun süre canlı kalabilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Tüberkülozda Epidemiyolojik Ölçütler

1-Tüberküloz mortalitesi: Bir toplumda bir yılda TB'den ölenlerin oranıdır. Uygun tedavi olanaklarının gelişmesi ile birlikte günümüzde TB mortalitesi çok azalmıştır.

2-Tüberküloz insidansı: Bir toplumda 1 yıl içinde bulunan yeni TB'li olgu oranıdır.

TB insidansı, bakteriyolojik incelemenin tanım ve kalitesine, yeni olgu tanımı ve olgu bulma çalışmalarına, kayıt ve ihbar sistemine çok yakından bağlı olduğu için güvenilirliği tartışmaya açıktır.

3-Tüberküloz prevalansı: Belirli bir zamanda bir toplumdaki tüm TB'li hastaları gösterir. TB prevelansının önemi bir toplumdaki enfeksiyon kaynaklarının miktarını göstermesidir.

4-Tüberküloz enfeksiyon prevelansı: TB enfeksiyonu organizmanın TB basili ile karşılaşp buna karşı bir alerjik reaksiyon geliştirmesidir ve bu da BCG aşısı yapılmamış kişilerde TCT pozitifliğine karşılık gelir. Enfeksiyon prevelansı sonuçta toplumdaki basille karşılaşmış olguların oranını, bir başka deyişle enfeksiyon havuzunu gösterir. Ancak BCG aşısının rutin yapıldığı ülkelerde enfeksiyon prevelansını değerlendirmek zordur.

5-Yıllık enfeksiyon riski: Bir toplumda belirli yaş grubundaki TB basili ile enfekte olmamış kişilerin bir yıl içinde enfekte olma olasılığıdır. Yıllık enfeksiyon riski çalışmaları tüberkülin testi ile yapıldığı ve olgu bulma ve kayıt sistemlerinden etkilenmediği için, TB prevelans ve insidansından daha kolay ve neseldir (11).

Dünyada ve Türkiye'de Çocuk Tüberkülozu Sorunu

Dünya popülasyonunun yaklaşık üçte biri M. tuberculosis ile enfektedir (1). Dünyada yüksek hasta yükünün bulunduğu 22 ülke tüm TB hastalarının %80'ini barındırmaktadır. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda TB %5'ten daha az görülürken gelişmemiş ülkelerde %39'dan fazla oranda görülür (12).

DSÖ'nün 2003 verilerine göre Türkiye 26/100.000 olguluk yıllık insidansı ile diğer dünya ülkeleri arasında 151. sırada iken, daha sonraları bildirilen 18.550 olgu ile 2005 raporunda 58. sıraya yükselmiştir (13). Hasta bildirim ve kayıt sistemindeki sıkıntılar göz önüne alındığında TB'nin ülkemiz için ne kadar önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. Ülkemiz nüfusunun %40'ının dahil edildiği bir çalışmada TB insidansı 36/100.000, tedavi başarısı %80.9, mortalite %2.5 bulunmuş olup tüm olguların %20'sinin 24 yaş altında olduğuna dikkat çekilmiştir (14).

Çocukluk çağı TB'si daha çok bebeklik ve ergenlik döneminde görülmekte olup, olguların %60'ı 5 yaş altındadır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda dissemine hastalık, meningeal tutulum ve lenfatik tutulum daha sık görülür. Ergenlerde daha sıklıkla plevral, genitoüriner veya peritoneal hastalık oluşur. Ergenlik döneminde kız çocuklarda hastalık daha yüksek oranda görülürken; çocukluk çağında kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür (15).

HIV enfeksiyonu 1980'li yıllardan sonra hızla artarak tüm dünyada TB'li hasta sayısının artmasına neden olmuştur. Tüm dünyada yaşayan 40 milyon HIV ile enfekte hastanın üçte birinin TB koenfekte olduğu bildirilmektedir. Dünyada HIV enfeksiyonu nedeniyle oluşan ölümlerin %13'ünden TB sorumlu tutulmaktadır (16). HIV ve TB koenfeksiyon oranının %11-64 oranında olduğu bildirilmiştir. Otopsi çalışmalarında HIV ile enfekte çocuklarda TB oranları %1-19 oranında saptanmıştır (12).

Amerika Birleşik Devletlerinde TB izolatlarının %11'i bir ilaca, %2'si iki ilaca dirençlidir. Türkiye'de 1982-2002 yılları arasında yapılan çalışmalarda primer ilaç direnci %13-26.5 arasında saptanmış ve en çok izoniyazide (INH) karşı direnç olduğu saptanmıştır. Sekonder ilaç direnci ise %7.6-45.3 arasında bildirilmiştir

(17,18,19). Uygunsuz ilaç rejimlerinin kullanılması ve hasta uyumsuzluğu ilaç direnci gelişimindeki en önemli faktörlerdir (20).

TÜBERKÜLOZDA BULAŞMA YOLLARI

Bulaşmayı Etkileyen Faktörler

Bulaşmayı ve enfekte olmayı etkileyen unsurlar arasında, toplumda enfeksiyon yaygınlığı, karşılaşmanın yakınlığı ve yoğunluğu, cinsiyet, ırk, sosyo-ekonomik durum ve kişisel yatkınlık rol oynayabilir. TB basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Tüberküloz Basilinin Bulaşmasını Etkileyen Faktörler (21)

<i>Kaynak hasta</i>
● Balgamında basil sayısı (yayma pozitifliği)
● Balgamın aerosol oluşturması (öksürük, hapşırık, sulu balgam, nebulizor kullanımı)
● Basilin canlılığı (tedavi ile etkilenir)
● Basilin virulansı
<i>Ortam</i>
● Havalandırma (havanın hacmi artınca basiller seyreltilir)
● Havalandırma sisteminin aynı havayı tekrar vermesi
● Ultraviyole, güneş ışığı
● Kaynağa yakın olma (aile bireylerinde enfeksiyon ve hastalık daha fazladır)
<i>Hedef kişi</i>
● Hastalığa/basile dirençlilik (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları)
● Hastalanmayı artıran durumlar ve diğer hastalıklar
● Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre
<i>Basille karşılaşma riskini artıran unsurlar</i>
● Toplumda bulaştırıcı hasta sayısı
● Kaynak kişinin bulaştırıcılığı (öksürük, aksırık, şarkı söyleme ile artar; basilin yoğunluğunu azaltan havalandırma, UV uygulama, güneş gibi faktörlerle azalır)
● Bulaştırıcı kişi ile temas derecesi (yakında ise, temasın süresi uzun ise artar)

Tüberküloz enfeksiyonu, kaynak olgu ile karşılaşma sonrası, 1–3 basil içeren damlacık çekirdeklerinin alveole ulaşmasıyla başlar. Alveolde 4 olay gerçekleşebilir;

1-Basiller güçlü bir konakçı yanıtı ile herhangi bir lezyon oluşturmadan, alveoler makrofajlar tarafından yok edilebilir.

2-Basil başlangıçta çoğalabilir, fakat immün yanıtla birkaç milimetre çapında küçük kazeöz lezyonlar oluşturur ve koruyucu immünite gelişir. Bu durumda klinik ve radyolojik hiçbir bulgu olmaksızın TCT pozitifleşerek primer enfeksiyon oluşur. Az sayıda basilde dorman halde kalarak latent enfeksiyonu oluşturabilir.

3-Basiller çoğalmaya devam eder, geniş kazeöz lezyonlar oluşur, kan ve lenf damarları yoluyla özellikle akciğer, böbrek ve kemik doku başta olmak üzere tüm vücuda dağılır, primer TB ya da erken hastalık olarak isimlendirilen tabloyu oluşturur.

4-Primer enfeksiyon sonrası dorman halde kalan basillerin çoğalmaya başlaması ile geç reaktivasyon hastalığı (sekonder TB) gelişir (22).

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

LTBE denildiğinde; kişinin M. tuberculosis basili ile karşılaştığını ancak aktif TB hastalığı olmadığı akla gelmelidir. Amerika’da asemptomatik, nonenfeksiyöz 10-15 milyon LTBE’li birey bulunmaktadır (23). LTBE aktif hastalığa ilerleme riskinin bulunması, enfeksiyon şiddetinin yaşla ters orantılı olması, latent enfeksiyona sahip çocukların ileriki yaşlarda klinik enfeksiyon geçirme risklerinin uzun yıllar devam etmesi ve erişkin yaşa ulaşan çocukların bulaştırıcılığının artması gibi nedenlerden dolayı önceliği olan bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmelidir (12).

LTBE ve bunun primer TB’ye ilerlemesi açısından risk altındaki bireyler Tablo 2’de, yaş gruplarına göre primer enfeksiyonun çocuklarda izlediği klinik seyir ise Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Primer Tüberküloza İlerleme Açısından Risk Altındaki Bireyler (23, 24, 25)

Primer enfeksiyon gelişimi için risk altındaki bireyler
Yüksek riskli kişilerle temashı çocuklar Yüksek miktarda göç alan şehirlerde yaşayanlar Fakir ve yoksul kişiler Evsiz kişiler Sağlık çalışanları Daha önceden ya da halen huzur evi, hapishane, bakımevlerinde çalışanlar
Primer TB gelişmesi için risk altındaki bireyler
4 yaş altındaki çocuklar HIV ile koenfeksiyonu olanlar 1-2 yıl içinde TCT pozitif olanlar Madde-uyuşturucu bağımlılığı olanlar Sigara-alkol kullanım öyküsü olanlar Tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş kişiler; sebat eden akciğer grafisi bulgusu olanlar (apikal fibrotik değişiklikler) İmmun yetmezliği olan hastalar: Malignansili hastalar Uzun süreli steroid veya immunsupresif tedavi alanlar Diabetes mellituslu hastalar Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar Malnutrisyonlu hastalar Silikozisli hastalar Gastrektomili veya intestinal by-passlı hastalar

Tablo-3: Yaşa Bağlı Olarak Primer Enfeksiyondan Sonra Hastalık Gelişme Riskleri
(26)

Yaş	İmmunitesi sağlam çocuk (Dominant tutulum parantez içinde belirtilmiştir)	Primer enfeksiyonu takiben hastalık gelişme riski (%)
< 1 yaş	Hastalık gelişmemesi	50
	Pulmoner hastalık (Ghon odağı, lenf nodu, bronşial)	30-40
	TB menenjit ya da dissemine hastalık	10-20
1-2 yaş	Hastalık gelişmemesi	70-80
	Pulmoner hastalık (Ghon odağı, lenf nodu, bronşial)	10-20
	TB menenjit ya da dissemine hastalık	2-5
2-5 yaş	Hastalık gelişmemesi	95
	Pulmoner hastalık (lenf nodu, bronşial)	5
	TB menenjit ya da dissemine hastalık	0.5
5-10 yaş	Hastalık gelişmemesi	98
	Pulmoner hastalık (lenf nodu, efüzyon, erişkin tipi)	2
>10yaş	TB menenjit ya da dissemine hastalık	<0.5
	Hastalık gelişmemesi	80-90
	Pulmoner hastalık (efüzyon, erişkin tipi)	10-20
	TB menenjit ya da dissemine hastalık	<0

Latent Tüberküloz Enfeksiyonunda Tarama

LTBE tanısında en yaygın kullanılan yöntem TCT'dir. TCT'nin pozitif olması, hastada semptom olmaması ve akciğer grafisinin normal olması LTBE'nin tanı kriterleridir. Unutulmaması gereken nokta LTBE'de akciğer grafisi genellikle normal olmasına rağmen bazen fibrozis ve plevral kalınlaşma görülebilir. Bu görünümeler aktif hastalık olarak değerlendirilmez. TCT pozitif olan tüm çocukların değerlendirilmesinde aktif hastalığı dışlamak için akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir (27). İnfiltrasyonları ve özellikle de lenfadenopatiyi saptamak için posteroanterior (PA) ve lateral grafiler çekilmelidir. Sadece PA grafi çekilirse özellikle küçük çocuklarda lenfadenopatiler saptanamayabilir (27, 28, 29).

Günümüzde LTBE tanısını koymak için altın standart bir test yoktur. Ancak TCT, LTBE tanısında yıllardır kullanılan bir testtir ve bu test TB enfeksiyonu gelişebilecek yüksek riskli topluluklarda enfeksiyonun kontrolünde büyük öneme sahiptir.

Tüberkülin Cilt Testi

TCT (Mantoux testi), TB enfeksiyonu tanısında ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılan eski bir yöntemdir. TCT testinde kullandığımız "Tüberkülin", TB basilinın keşfinden sonra R. Koch tarafından TB basili kültürlerinin filtrasyonundan elde edilmiş ve Koch tarafından "Tüberkülin" olarak adlandırılmıştır.

Ancak TB'li ve TB'siz kişilerin bu maddeye karşı reaksiyonunun farklı olması; deri altına zerk edildiğinde TB'li hastalarda saatlerce süren ateş, kusma yapması, oysa TB'li olmayanlarda hiçbir semptomu neden olmaması dolayısıyla bir tanı yöntemi olarak kullanılmaya başlanmış ancak daha sonra Amerika'da F. Seibert tarafından duyarlılık oluşturmeyen, saf, dayanıklı ve etkin bir tüberkülin türevi olan PPD (pure protein derivative, saflaştırılmış protein türevi) elde edilmiştir. PPD, yaklaşık 10.000 Da molekül ağırlığı olan küçük proteinlerden oluşmakla birlikte, polisakaritler ve bazı lipidler de içerir. Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettikleri bir parti (batch) PPD (lot 49608), PPD-S olarak adlandırılır ve uluslararası standart

olarak kullanılmaktadır. PPD-S'in standart 5-tüberkülin ünitesi (TU) dozu; 0,1 mg/0,1ml dozdaki bir PPD-S'in gecikmiş cilt testi aktivitesi olarak tanımlanır. Tween 80 deterjanından küçük bir miktar eklenerek, PPD'nin cam ve plastiklere yapışması azaltılır. Bu yapışma nedeniyle, tüberkülin bir kaptan diğerine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. Işık ve ısıya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ila +8 °C de saklanır, dondurulmaz. Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır.

Tüberkülin reaksiyonu geç tip bir aşırı duyarlılık yanıtıdır. Hücresel bir yanıtıdır. Enfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. TCT yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon (kabartı-sertlik) oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır. Bazen 72 saatte ancak maksimum olur. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır.

TCT; sol önkolun 2/3 üst kısmında iç ya da dış yüzüne, cilt içine yapılır. Kullanılacak alanda cilt lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir.

TCT 1 ml. lik diziyem taksimatlı, bir kullanımlık 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile uygulanır. Cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı gelecek şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra 6-10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir. Şişe ya da ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da buz kabına konur. Masa üzerinde bekletilmez. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez.

Test uygulanan kişi daha önce BCG ile aşılanmışsa ya da TB basili ile karşılaşmışsa, 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi (kızarıklık) ve endurasyon (kabartı) oluşur. Hipereminin çapı önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan kabartının (endurasyonun) çapı önemlidir. Endurasyon (sertlik) varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptanır. Bir tükenmez kalem ucu ile de endurasyonun başladığı noktalar saptanabilir. Test yapıldıktan 48-72 saat sonra (2-3 gün) endurasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür.

Önkolun doğrultusuna dik olan çap okunur (özel durumlarda ölçüm 96 saate kadar yapılabilir). Endurasyon yokluğunu not ederken “negatif” olarak değil “0 mm” olarak yazmak doğrudur.

TCT pozitif denilebilmesi için, kişinin sağlık durumu ve TB açısından risk faktörleri önemlidir. Test sensitivitesini arttırmak için yüksek riskli hastalarda daha düşük TCT değerleri anlamlı kabul edilmektedir. Risk gruplarına göre TCT değerlendirilmesi Tablo 4’te verilmiştir (30). Ülkemizde TCT reaksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo-4: Risk Gruplarına Göre Pozitif TCT Değerlendirilmesi (30)

≥ 5 mm Endurasyon
Bilinen ya da kuşkulu bulaştırıcı TB hastası ile yakın teması olan çocuklar TB hastalığı kuşkusu olan çocuklar Aktif veya önceden aktif TB ile uyumlu akciğer grafisi bulguları olanlar TB hastalığının klinik kanıtları olanlar İmmünespresif tedavi alan veya immünespresyon oluşturan koşullara sahip çocuklar
≥ 10 mm Endurasyon
Dissemine hastalık açısından yüksek riske sahip çocuklar 4 yaşından daha küçük çocuklar Hodgkin hastalığı, lenfoma, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, veya malnutrisyon gibi altta yatan hastalıklara sahip çocuklar TB hastaları ile yüksek temas riskine sahip çocuklar TB prevalansının yüksek olduğu ülkelerde doğan veya bu ülkelerde doğmuş ebeveyne sahip çocuklar HIV ile enfekte, evsiz, ilaç bağımlısı, vb. erişkinlerle yakın temasta olan çocuklar TB prevalansının yüksek olduğu ülkelere seyahat edenler
≥ 15 mm Endurasyon
4 yaşından büyük veya hiçbir risk faktörü taşımayan çocuklar BCG aşıllılar

Tablo-5: Ülkemizde TCT Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri (31)

BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	BCG' ye atfedilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
BCG' sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-9 mm	Şüpheli reaksiyon; 1 hafta sonra test tekrarı: 6-9 mm negatif, >10 mm Booster fenomeni*
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.**	

* *Booster fenomeni: Tek bir TCT ile ufak bir endurasyon oluşabilir, fakat önceden oluşmuş bir bağışıklık yanıtını uyarabilir; böylece, 1 haftadan bir yıla kadar bir sürede yapılacak ikinci TCT ile daha büyük yanıt oluşur. Konversiyondan ayrımı için 1 haftadan sonra (en erken dönemde) TCT yapılmalıdır.*

Cilt testi konversiyonu: Negatif tüberkülin cilt testine sahip kişilerde test tekrarına gidildiğinde 2 yıl içinde reaksiyon 10 mm ve üzerine çıktığında cilt testi konversiyonu yani yeni M. tuberculosis enfeksiyonu olarak değerlendirilmelidir.

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

Kanıtlanmış TB enfeksiyonu olup, immunsupresif durumu olmayan %10-20 hastada yalancı negatif TCT olduğu görülmüştür (25,32). Yalancı pozitif veya negatif TCT'ye neden olan birçok durum vardır. Bu durumlar Tablo 6'da özetlenmiştir. TB açısından yüksek endemik bölgelerde; TB enfeksiyonunun disseminasyonunu önlemek için uygulanan BCG aşısı, yalancı pozitif sonuçların önde gelen nedenlerinden biridir (24). BCG aşısına bağlı pozitif TCT'yi, doğal mikobakteriyel

enfeksiyona bağılı oluşabilecek pozitif testten ayırabilecek herhangi bir test yoktur (33). BCG aşısından sonra çapı 10-15 mm'den büyük reaksiyonlara ender rastlanıldığı ve tüberkülin reaktivesinin bir kaç yıl içinde kaybolduğı şeklinde genel bilgi bulunmaktadır. Ancak bu bilginin kaynağı olan çalışmalar genellikle tek bir BCG aşılması sonrası gelişmeleri esas almakta olup, tekrarlayan BCG aşılamlarından sonraki değışim hakkında net bilgiler mevcut değıldir (34). Benzer olarak TCT reaktivitesi; doğıal mikobakteriyel enfeksiyondan sonra zamanla azalabilmektedir. İlk yapılan TCT negatif olup tekrarlayan testler uygulanıp immun sistem uyarıldığında pozitif reaksiyon oluşabilmektedir. Eğer ikinci defa TCT uygulanacaksa; ilk negatif testten 1-3 hafta sonra uygulanmalıdır (35).

Tablo-6: Yalancı Pozitif ve Negatif TCT Nedenleri (35,36)

<i>Yalancı negatifliğe sebep olan durumlar</i>	<i>Yalancı pozitifliğe sebep olan durumlar</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Enfeksiyonlar Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeğı, HIV) Bakteriyel (tifo, tifus, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) -Canlı virus aşıları (kızamık, kabakulak, polio, suçiçeğı)* -Alkolizm -Gastrektomi veya intestinal bypass -Lenfoid organları etkileyen hastalıklar(hodgkin hastalığı, lenfoma, lösemi, sarkoidoz) -Testi okuma ile ilgili hatalar -Malnutrisyon -45 yaş üstü hasta -Kronik böbrek yetmezliği -Sarkoidoz -Kortikosteroid veya diğer immunsupresif ilaç kullanımı -Çinko eksikliği 	<ul style="list-style-type: none"> - BCG aşılanması - Non tüberküloz mikobakteri enfeksiyonu - Booster etkisi - Hatalı yorumlar

*Canlı virus aşıları TCT ile birlikte uygulanırsa; test sonucu etkilenmez, ancak aşılar TCT den önce uygulanırsa; iki aya kadar yalancı negatif sonuçlar olabilir.

Fonksiyonel olarak TCT;

1-Kişinin aktif hastalığı olup olmadığını ortaya koymada tanısal yardımcı olmak

2-Kişinin koruyucu tedavi uygulamak için LTBE olup olmadığını anlamak için

3-Büyük topluluklar gruplar yada bölgelerde enfeksiyon prevalansının epidemiyolojik incelenmesi için kullanılır (37).

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında İmmunolojik Temele Dayalı Yeni Tanı Testleri

Tüberkülozda basilin gösterilmesi ve üretilmesi oldukça zor ve basilin yapısı gereği her zaman olası olmadığından, hastalığın immunolojik temeline dayalı yeni tanı testleri bu konuda gelecek vaad etmektedir. M. tuberculosis kompleks' ine karşı özgül antijen ilk kez Harboe ve arkadaşları tarafından gösterilen 24 kDa ağırlığındaki MPT64 antijeni olup M. bovis ve M. tuberculosis kültür filtratlarında gösterilmiş fakat BCG örneklerinde gösterilememiştir (38). Bu gözlem daha sonra PCR hibridizasyon yöntemiyle MPT64'ü kodlayan genin bulunmasını sağlamış ve bu genin bazı BCG alt suşlarında olmadığı bulunmuştur. İnsanlarda yapılan çalışmalarda MPT64 antijeninin orta derecede lenfosit yanıtına yol açtığı ve TB hastalarında düşük oranda cevap alındığı gözlenmiştir (39). Başka bir çalışmada TCT reaktif TB hastalarının sadece %6'sında MPT64'e karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı saptanırken, ortak antijen Ag85B'a (MPT59) karşı %50 yanıt bildirilmiştir (40). Bunun yanında, yapılan çalışmalarda yüksek doz MPT64 patch testinin hasta ile sağlıklı birey ayırımında %100 spesifite ve %98.1 sensitiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (41). Fakat bu antijenin bazı BCG suşlarında da mevcut olması tanısal değeri açısından sorun yaratmaktadır. Son yıllarda M. bovis, BCG suşları ve birçok nontüberküloz mikobakteride bulunmayan, sadece M. tuberculosis genomunda yer alan RD1 gen segmentinin saptanması ve bu gen segmenti ürünlerine özgün immun yanıtların ölçülebilir olması, TB enfeksiyonunun saptanmasında yeni bir testin geliştirilebileceği fikrini doğurmuştur (2). İnvitro T hücrelerinde IFN- γ araştırmasına

dayalı testler, TB antijenleri ile duyarlı hale getirilmiş kişilerin T hücrelerinin mikobakteriyel antijenlerle yeniden karşılaştıklarında IFN- γ üretmesi ilkesine dayanmaktadır (3). Bu nedenle, yüksek IFN- γ üretim düzeyi TB enfeksiyonu için bir gösterge olarak kabul edilir.

İlk klinik kullanıma giren testlerde stimulan antijen olarak PPD kullanılmışsa da, daha yeni testler *M. tuberculosis* özgül antijenler olan ESAT -6 ve CFP -10 ve antijen 7.7 (RV2645)'i kullanmaktadır (2,3). *M. tuberculosis* genomunun RD1 bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan bu proteinler, anlamlı olarak PPD'ye kıyasla *M. tuberculosis*'e daha özgüdürler. Çünkü bu antijenler BCG alt zinciri ile veya *M. kansai*, *M. marinum* ve *M. szulgai* hariç diğer nontüberküloz mikobakteri türleri ile paylaşılmamaktadırlar (3,42). Tablo 7'de TB antijenleri ve bunların diğer mikobakteri türlerindeki varlık durumları gösterilmiştir.

Tablo-7: Tüberküloz Suşlarında Tüberküloz Antijenlerinin Dağılımı (3,42)

<i>Antijenler</i>			
	ESAT-6	CFP-10	MPT 64
Tüberküloz kompleks			
M. tuberculosis	+	+	+
M. africanum	+	+	+
M. bovis	+	+	+
BCG suşları			
Gothenburg	-	-	-
Moreau	-	-	+
Tice	-	-	+
Tokyo	-	-	+
Danish	-	-	-
Glaxo	-	-	-
Montreal	-	-	-
Pasteur	-	-	-
Çevresel mikobakteriler			
M. abcessus	-	-	-
M. avium	-	-	-
M. branderi	-	-	-
M. celatum	-	-	-
M. chelonae	-	-	-
M. fortuitum	-	-	-
M. gordonii	-	-	-
M. intracellulare	-	-	-
M. kansasii	+	+	-
M. malmoense	-	-	-
M. marinum	+	+	-
M. oenavense	-	-	-
M. scrofulaceum	-	-	-
M. szulgai	+	+	-
M. terrae	-	-	-
M. vaccae	-	-	-
M. xenopi	-	-	-

Son 10 yılda yapılan araştırmalarla dört ticari IFN- γ araştırmasına dayanan test geliştirilmiştir;

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 metod).

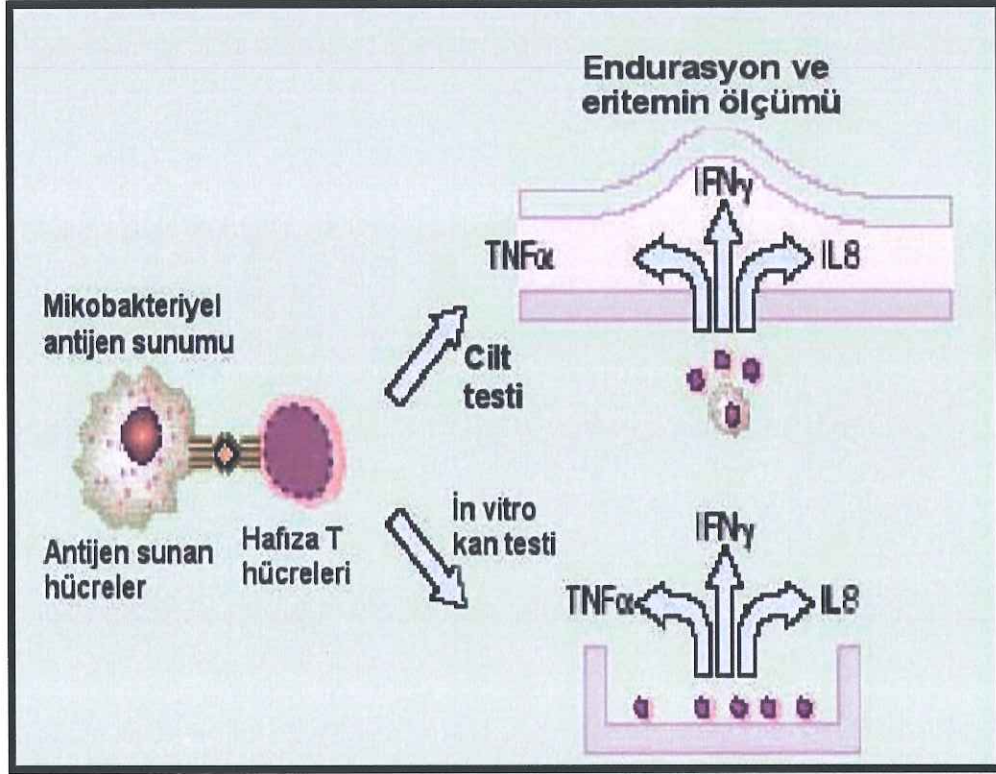
Her dört test de, TB antijenlerine yanıt olarak T hücrelerinden salınan IFN- γ 'yı ölçerek hücre aracılı bağışıklığı değerlendirmektedir. Bu testlerde, ELISA ve enzime-bağlı immunospot assay (ELISPOT) yöntemleri kullanılmaktadır (2,43). Tablo 8'de her dört testin özellikleri özetlenmiştir.

Tablo-8: T-hücrelerinde IFN- γ Araştırmasına Dayanan Testler ve Özellikleri (2)

Kullanılan test (Ticari isim)	T-Hücre Kaynağı	İnkubasyon Periyodu(saat)	Stimulan Antijenler	Çalışma Yöntemi
QuantiFERON-TB	Tam kan	24-48	PPD	ELISA
T SPOT-TB	Periferik kan mononükleer hücreleri	16-24	ESAT-6, CFP10	ELISPOT
QuantiFERON-TB Gold	Tam kan	16-24	ESAT-6, CFP10	ELISA
QuantiFERON-TB Gold (In Tube Metod)	Tam kan	16-24	ESAT-6, CFP10, Antigen 7.7	ELISA

Birinci kuşak testlerden QuantiFERON-TB, ELISA yöntemi ile PPD'ye IFN- γ yanıtını ölçen testtir. IFN- γ bazlı testlerden hem aktif hem de LTBE tanısında kullanılmak üzere FDA'dan lisans almıştır (44). ESAT-6 ve CFP-10 özgül antijenlerini kullanarak, IFN- γ üreten T hücrelerinin sayısını saptayan T SPOT-TB testte ise periferik kan mononükleer hücreleri kullanılır. Bu test Avrupa'da kullanılmak üzere onay almıştır. Bu ticari testlere ek olarak in-house testler de (ticari

olarak satılmayan laboratuvarlarda geliştirilmiş testler) geliştirilmiştir. Cilt testi ve IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin çalışma prensipleri Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Cilt Testi ve IFN- γ Araştırmasına Dayanan Testlerin Çalışma Prensipleri

Tüm IFN- γ araştırmasına dayanan testler, IFN- γ yanıtını ölçen hücre temelli testler olsa da, bu testlerin çalışma özellikleri oldukça değişkendir. Örneğin, inkubasyon periyodları Quantiferon-TB ve T SPOT-TB testte 24-48 saat kadar kısa iken, pek çok in-house testte 5-6 gün arasındadır. Hafıza T hücreleri IFN- γ üretmeden önce, antijen varlığında birkaç gün inkubasyonu gerektirebilir. IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin TCT'ye kıyasla pek çok avantajı vardır (2,3). TCT ve RD1 bazlı testlerin özellikleri Tablo 9'da karşılaştırılmıştır.

Tablo-9: TCT ve RD1 Bazlı Testlerin Özelliklerinin Karşılaştırılması (2,45)

Performans ve İşlevsel Özellikler	TCT	RD1 bazlı IFN -γ
<i>Duyarlık</i>	% 75-90	% 80-95
<i>Özgüllük</i>	% 70-95	% 95-100
<i>BCG ile çapraz reaksiyon</i>	Var	Daha az
<i>Nontüberküloz mikobakteriler ile çapraz reaksiyon</i>	Var	Daha az
<i>Test pozitifliği ile izlem sürecinde aktif TB gelişim riski ilişkisi</i>	Orta-güçlü ilişki	Yetersiz veri
<i>TB ile temas ilişkisi</i>	Var	Var
<i>Güvenilirlik</i>	Var	Kanıt yok (yeterli kanıt olmamasına karşın yüksek görünüyor)
<i>Booster etkisi</i>	Var	Yok
<i>Yan etki</i>	Nadir	Nadir
<i>Hasta viziti</i>	İki	Bir
<i>Maliyet</i>	Düşük	Pahalı
<i>Laboratuvar alt yapısı</i>	Gerekmez	Gerekli
<i>Testin sonuçlanma hızı</i>	2-3 gün	1-2 gün
<i>Personel ihtiyacı</i>	Var	Var

Test invitro yapıldığı ve deri endurasyonu gibi ölçümler gerektirmediği için sonuçlar daha neseldir ve hastayı bir kez görmek yeterlidir (45). RD1 temelli IFN- γ araştırmasına dayalı testlerin, PPD temelli testlere oranla daha özgül oldukları düşünülmektedir (2). Başlangıçta bu konuda yapılan araştırmalar büyük ölçüde LTBE tanısına odaklandıysa da günümüzde bu testlerin birçok uygulama alanı vardır. Bunlar;

1. Aktif TB enfeksiyonu tanısı
2. Aktif TB'nin öngörülebilmesi

3.M. tuberculosis enfeksiyonu ile önceden yapılmış BCG aşısı arasındaki ayrımın yapılması

4. LTBE olanlarda aktivasyonun öngörülebilmesi

5. Tedaviye yanıtın izlenmesi

TÜBERKÜLOZDAN İLAÇLA KORUNMA

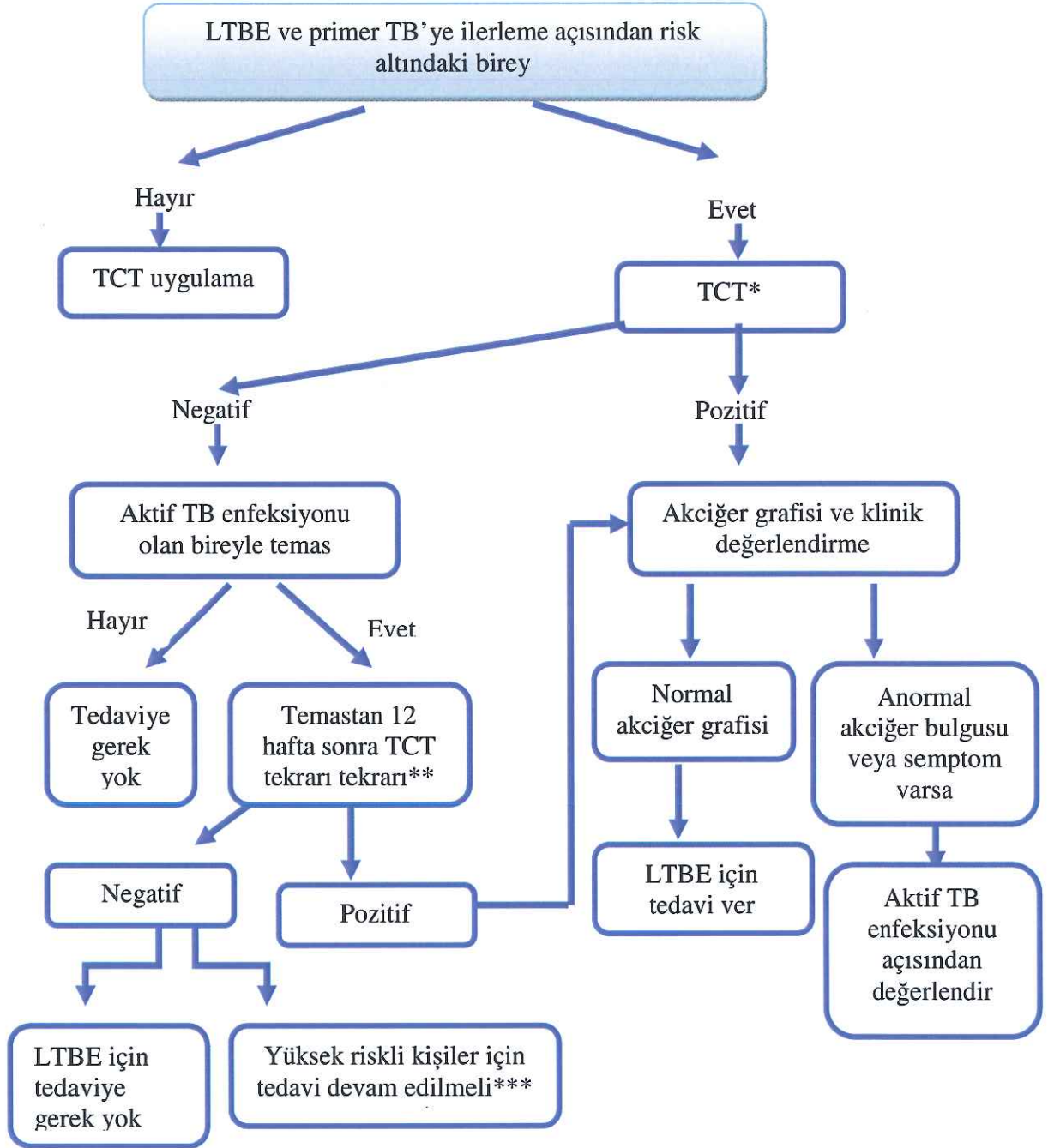
Enfeksiyon prevalansının düşük olduğu ülkelerde; TB, yeni enfekte olmuş kişilerden çok, daha önce enfekte olmuş TCT pozitif kişiler arasından (enfeksiyon havuzu) reaktivasyon sonucunda gelişmektedir. Bu nedenle TB'nin önlenmesinde ilaçla korunma ön plana çıkmaktadır. İlaç verilerek tüberkülin negatif kişilerin korunması primer koruma olarak tanımlanır. Amaç yeni alınan basillerin henüz daha TCT pozitifleşmeden yok edilmesidir. 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 (46).

Tablo-10: Ülkemizde Koruyucu İlaç Tedavisi Endikasyonları

Tüberküloz Hastası ile teması olmayanlar	
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 miliyer 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.
Tüberküloz Hastası ile teması olanlar	
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.

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan, o kişide öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile aktif TB enfeksiyonu dışlanmalıdır. 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 temaslarının TB açısından taranması gerekir; öyküsünde ev dışında kuşkulu kişiler varsa onların taranması uygundur. Şekil 3'de

LTBE açısından tarama ve tedavi yöntemleri algoritma ile gösterilmiştir (32, 33, 47, 48).



*Eğer yapılabilirse TCT yerine QFT-G Testi uygulanabilir.

**Bu dönem boyunca aktif TB enfeksiyonu olmadığı düşünülüyorsa 4 yaşından küçükler, HIV ile enfekte ve immünsüpresif kişilere LTBE açısından tedavi verilmeli.

*** İmmünsüpresif kişiler (HIV enfeksiyonu dahil) tam tedavi almalıdır.

Şekil 3: LTBE Açısından Tarama ve Tedavi Yöntemleri

Aktif TB enfeksiyonu olan bireyle teması olup temas sonrası ilk 12 haftalık dönemde riskli bireylere TCT negatif bile olsa LTBE tedavisi verilmelidir (33). Temas bittikten 12 hafta sonra test tekrar edilmeli, eğer TCT pozitif ise; tedavi devam edilmeli, negatifse tedavi kesilmelidir. Ancak immunsupressif kişilerde tekrarlanan testler negatif olsa bile, temas öyküsü varsa tedavi devam edilmelidir.

LTBE için en çok tercih edilen ilaç INH'tır. Erişkin için önerilen tedavi süresi en az 6 ay olmakla birlikte, 9 aylık tedavi süresi tercih edilir (33, 49, 50). 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. 18 yaşından küçük çocuklar ve HIV koenfeksiyonu bulunan kişilerde 9 ay tedavi süresi önerilmektedir. Gebe kadınlarda; eğer plesental enfeksiyon riski veya aktif TB enfeksiyonuna ilerleme riski yoksa, tedavi doğum sonrasına ertelenmelidir. Eğer tedavi hamilelik döneminde başlanacaksa INH toksisitesi açısından yakın takip edilmelidir (33). Tablo 11'de LTBE tedavi rejimleri gösterilmiştir.

Tablo-11: LTBE Tedavi Rejimleri(33)

İlaç	Doz aralığı	Süre	Oral doz (maximum doz)	
			erişkin	çocuk
INH	Günlük*	9 ay (12 ay içinde 270 doz)	5 mg/kg (300 mg)	10-20 mg/kg (300 mg)
	Haftada 2 kere**	9 ay (12 ay içinde 76 doz)	15 mg/kg (900 mg)	20-40 mg/kg (900 mg)
	Günlük	6 ay (9 ay içinde 180 doz)	5 mg/kg (300 mg)	10-12 mg/kg (300 mg)
	Haftada 2 kere**	6 ay (9 ay içinde 52 doz)	15 mg/kg (900 mg)	20-40 mg/kg (900 mg)
Rifampin(Rifadin) +	Günlük	4 ay (6 ay içinde 120 doz)	10 mg/kg (600 mg)	10-20 mg/kg (600 mg)

* Tercih edilen tedavi rejimidir, diğerleri alternatif tedavi rejimleridir.
**Doğrudan gözlem tedavisinde haftada iki doz şeklinde düzenlenmelidir.
+ Rifampin HIV tedavisi için kullanılan proteaz inhibitörleri ve nonnükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri ile birlikte kullanması kontrendikedir. Rifabutin; bu hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

INH tedavisinin en sık yan etkisi; piridoksin metabolizması ile yarışa girdiği için periferik nöropatidir. Diyabet, üremi, alkolizm, malnutrisyon, gebelik, epileptik nöbet varlığında INH ile birlikte pridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır. Günde 10-50 mg verilir. Çocuklarda rutin kullanımı önerilmemektedir (33).

Temaslı 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 tedavisinin en ciddi yan etkisi hepatotoksisite olup, insidansı 1/1000 dir (51). Toksisite yaşla ve alkol kullanımı ile birlikte artmaktadır. Aktif hepatiti veya son dönem karaciğer yetmezliği olan kişilerde INH tedavisi kontrendikedir. INH tedavisi alan bireylere aylık kontrol önerilmelidir. Tüm kontrollerde; bireyler tedavi uyumu ve yan etkiler açısından değerlendirilmeli, semptomu olan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Tedavi öncesi aspartataminotransferaz, alaninaminotransferaz, bilirubin değeri bakılması riskli kişilere (viral-alkolik hepatiti

olan, sirozu olan, HIV koenfeksiyonu olan, düzenli alkol alan, gebelere) önerilmektedir. Testlerin tekrarı ise; başlangıç karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan, hepatik hastalık açısından riskli ve semptomu olan bireylere gerekmektedir. INH tedavisi alan kişilerde asemptomatik enzim yüksekliği %10-20 dir. Semptomatik hastalarda normal seviyenin üç katını, asemptomatik hastalarda ise beş katını geçtiğinde tedavinin devam edilmemesi önerilmektedir (33).

Rifampin (RIF); LTBE tedavisinde 4 ay süre ile önerilen diğer bir ilaçtır (33,52). Bu tedavi INH tedavisini tolere edemeyen ve INH-rezistan bireyle temas öyküsü bulunan çocuklarda önerilmektedir. En sık yan etki; gastrointestinal yan etkiler olup daha az sıklıkta trombositopeni ve cilt döküntüsü ile karşılaşılabilir. RIF ayrıca hepatik klerensi olan ilaçların metabolizmasını arttırıp ilaçların etkilerini azaltabilir.

Tedaviye uyum açısından daha kısa süreli tedavi rejimleri araştırılmaktadır. 3 aylık INH-RIF tedavisini 6-12 aylık INH tedavisi ile karşılaştırıldığında aktif TB enfeksiyonuna ilerleme, mortalite, ciddi yan etkiler açısından anlamlı fark görülmemiştir. Amerikan Toraks Derneği ve DSÖ daha kısa süreli tedavi rejimlerini önermemektedir.

Son yayınlarda; INH tedavisi yerine 2 aylık RIF+Pirazinamid (PZA) tedavisi değerlendirilmiştir. Ancak yapılan metaanalizlerde; mortalite ve yararlılık açısından anlamlı fark bulunmamasına rağmen yan etkilerde artış görülmüştür (53). Bu nedenle bu tedavi rejimi sıklıkla önerilmemektedir (54).

INH'a dirençli basille enfeksiyon söz konusu ise veya INH kullanımı mümkün değilse, RIF alternatif olabilir. Çok ilaca dirençli bir basil ile enfeksiyon varsa PZA+etambutol (ETM) veya PZA+kinolon kombinasyonu ile koruyucu tedavi önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2008-2010 yılları arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde yapılmıştır.

Çalışmamız için Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran TB'li kişi ile temas öyküsü ve aile taramasında aktif TB'li vaka bulunmayan, TCT pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. TCT pozitif olan ve TB teması bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalara TCT yapılma nedenleri; kreş-okul taraması, kronik öksürük, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) olacak şekilde sınıflandırılarak dosyalarına kaydedildi. Akut apandisit ön tanısı ile opere edilen, postoperatif materyalinde histopatolojik olarak kazeifiye granülom saptanan bir hasta ve astım/bronşektazi tanısı alan bir hasta da TCT pozitif olması ve TB'li indeks vaka ile temas olmaması kriterlerine uydukları için çalışmaya dahil edildi. Kreş-okul taraması, çocuklara bazı kreş ve okullara başlamadan önce yapılan TCT'dir. Kronik öksürük 3 haftadan uzun süren öksürük olarak değerlendirildi (55). Tekrarlayan ASYE, hastanın bir yılda iki pnömoni atağı veya herhangi bir zaman diliminde üç pnömoni atağı geçirmesi olarak tanımlanır (56).

Çalışmaya aldığımız hastalar ve aileleri ile görüşülerek standart bir anket formu dolduruldu. Bu bilgi formunda yer alan maddeler şu şekilde idi:

Standart anket formu:

Hastanın yaşı

Cinsiyeti

Geldiği yer

BCG skar sayısı

Aile taraması sonuçları

Temaslı durumu

Fizik muayene bulguları

Laboratuvar ve radyolojik inceleme sonuçları

TCT yapılma nedeni

TCT sonucu

TCT'yi uygulayan ve yorumlayan merkez

QFT-G testi sonucu

Tedavi başlanıp başlanmadığı

Hastanın takibinde saptanan/altta yatan hastalık olup olmadığı

Hastalar yaşlarına göre 0-23 ay, 24-59 ay, 60-119 ay, 120-179 ay, ≥ 180 ay olarak beş gruba ayrıldı.

Hasta ile aynı evde yaşayan kişilere Verem Savaş Dispanseri (VSD) tarafından aile taraması yapıldı, hiçbir hastamızda aile taramasında indeks vaka saptanmadı.

Hastaların başvuru zamanındaki, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerlerine bakıldı.

Hastaların hepsine PA ve sağ yan akciğer grafisi, klinik olarak gerek görülenlere toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. PA, yan akciğer grafileri ve toraks BT bulguları Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bir radyolog tarafından değerlendirildi.

TCT, deneyimli bir sağlık görevlisi tarafından sol ön kolun volar yüzüne tüberkülin enjektörüyle intradermal olarak 0,1 ml, 5TU PPD solusyonu kullanılarak yapıldı. Uygulamadan 72 saat sonra oluşan endurasyonun en geniş çapı aynı deneyimli sağlık görevlisi tarafından milimetre olarak ölçüldü. TCT pozitifliği; BCG skarı olan hastalarda skar sayısına bakılmaksızın 15 mm ve üzeri olarak, steroid tedavisi alan bir hastada 5 mm üzeri olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastanın 55 hastanın 31'ine hastanemizde, 11'ine VSD'de, 13'üne dış merkezde TCT uygulanıp değerlendirildi.

Hastaların QFT-G testi Düzen Laboratuvarlarında çalışıldı.

Quantiferon-TB Gold Testinin Uygulanışı

1- Amaç ve Testin Prensipleri

QFT-G testi, heparinli tam kan içindeki hücrelerin, uyarıcı ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 (p4) proteinlerinin peptit kokteyli ile uyarılmasına dayanan, bir invitro tanı testidir. Uyarılmayı takiben ELISA ile IFN- γ tespiti, M. tuberculosis enfeksiyonu ile ilgili bu peptit antijenlerine karşı in vitro cevabın saptanması için kullanılır.

2- Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

QFT-G testi için aşağıdaki kan alma tüpleri kullanıldı.

1. Nil kontrol (Gri kapaklı)
2. TB antijen (Kırmızı kapaklı)
3. Mitojen kontrol (Mor kapaklı)

Her tüpe 1 ml venöz kan direkt olarak alındı. Alınan kan volumüne dikkat edilerek 0,8-1,2 ml aralığında olacak şekilde alındı. Antijenler tüplerin duvarlarında kurutulmuş olarak bulunduğu için tüp, içeriğin kan ile iyice karıştırılması temel bir basamaktır. Tüpler 10 defa yukarı –aşağı kuvvetle çalkalandı. Tüpler, kan alındıktan sonra en kısa sürede, 16 saati aşmamak koşulu ile, 37°C'lik etüve yerleştirildi.

3- Reaktifler, Standartlar ve Kontroller

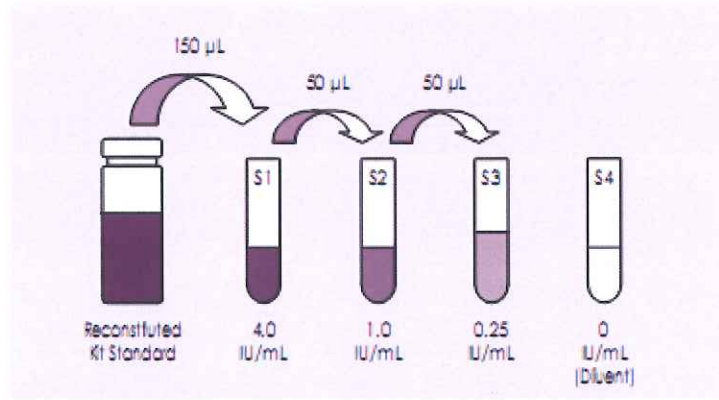
3.1. Kitin İçeriği:

1. Mikropalak stripleri	24x8 kuyucuk
2. İnsan IFN- γ standart, liyofilize	1x şişe
3. Yeşil dilüent (YD)	1x 30 ml
4. Konjugat 100x konsantre, liyofilize	1x0,3 ml
5. Yıkama solüsyonu 20X konsantre	1x100 ml
6. Enzim substrat solüsyonu	1x30 ml
7. Enzim stop solüsyonu	1x15 ml

3.2. Standartların Hazırlanışı:

Liyofilize olan kit standartı şişenin üzerinde belirtilmiş olan hacimde distile su ile çözülür. Bu solüsyonun konsantrasyonu 8 IU/ml'dir. Bundan yeşil dilüent kullanılarak dilüsyon serisi oluşturuldu. S1 standartı 4 IU/ml, S2 1IU/ml, S3 0.25 IU/ml ve S4 0 IU/ml'dir. Standartlar her çalışmada en az çift olarak test edildi. Standartlar aşağıdaki gibi hazırlandı:

- a. Dört tüp alındı. S1, S2, S3, S4 olarak işaretlendi.
- b. YD'den her tüpe 150µl konuldu.
- c. 150 µl kit standartı S1 tüpüne konularak iyice karıştırıldı.
- d. S1'den 50 µl alınarak S2'ye iyice karıştırıldı.
- e. S2'den 50 µl alınarak S3'le iyice karıştırıldı.
- f. YD tek başına sıfır standartı olarak kullanıldı.



Şekil 4: Standartların Hazırlanması

4- Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması

Eğer kan alındıktan sonra hemen inkübe edilmediyse, inkübasyon öncesi tüpler tekrar karıştırıldı.

Tüpler dik pozisyonda 37°C de 16-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon için CO2 veya nemlendirmeye ihtiyaç yoktu.

İnkübasyon sonrası plazma 15 dk. 2000-3000 RCF (g) santrifüj edilerek ayrıldı. Tüpün dibindeki jel, hücreler ile plazma arasında tabaka oluşturdu.

Plazma direk tüplerden alınarak Quantiferon-TB Gold ELISA plaklarına yüklendi.

5- ELISA Prosedürü

Mikroplak kuyucuklarından her birine 50µl. taze hazırlanmış konjugat dağıtıldı. İlgili kuyucuklara 50µl. plazma ve 50µl. standartlardan eklenerek karışması sağlandı.

Plağın üstü örtülerek oda ısısında (22+/-5°C) 120+/-5 dakika inkübe edildi. Plakların direkt gün ışığına maruz bırakılmamasına dikkat edildi.

Plaklar 6 kez yıkandı. Tüm kuyucukların dolmasına ve 5 saniye bekletilmesine özen gösterildi.

Plaklar bir kağıt havlu üzerine ters çevrilerek vurulduktan sonra 100 µl. substrat solüsyonu eklendi.

Plağın üstü örtülerek oda ısısında (22+/-5°C) 30 dakika inkübe edildi.

İnkübasyon tamamlanınca tüm kuyucuklara 50µl. stop solüsyonu eklendi. Substrat dağıtılmasına, eş sıralama ve eş hız kullanılmasına dikkat edildi.

Optik dansite mikropalak okuyucu ile 620 nm filtre referans olarak kullanılarak 420 nm filtre ile okundu. Optik dansite değerleri sonuçların hesaplanmasında kullanıldı.

6- Hesaplamalar ve Testin Değerlendirilmesi

Hesaplamalar QFT-G analiz yazılımıyla yapıldı. Kaba veriler analiz edildi ve sonuçlar hesaplandı. Testin kalite kontrol değerlendirilmesi, standart eğrinin çizilmesi ve her hasta için test sonucunun verilmesi bu yazılım tarafından gerçekleştirildi.

QFT-G testi sonuçları aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi.

Tablo-12: QFT-G Testi Değerlendirilmesi

Nil* (IU/ml)	Tb Antijen - Nil (IU/ml)	Mitogen - Nil (IU/ ml)	QuantIFERON ® TB(IU/ml)	Yorum
<= 8.0	< 0.35	≥ 0.5	Negatif	M. tuberculosis enfeksiyonu olasılığı YOK
	≥ 0.35 ve < %25 Nil Değeri	≥ 0.5		
	≥ 0.35 ve ≥ %25 Nil Değeri	Her Durumda	Pozitif	M. tuberculosis enfeksiyonu olasılığı VAR
	< 0.35	< 0.5	Belirsiz	TB Antijen yanıtından dolayı sonuçlar belirsizdir.
≥0.35 ve < %25 Nil Değeri	< 0.5			
> 8.0	Her Durumda	Her Durumda		

*QFT-G tüp versiyonunda her hastada geçerli test sonucu için Nil kontrol ≤8.0 IU/ml ve Mitogen- Nil ≥0.5 IU/ml veya Tb antijen-Nil ≥0.35 IU/ml olmalıdır.

Genellikle her hastadan alınan 3 örnek içerisinde en fazla IFN- γ yanıtı Mitojen kontrol tüpünde oluşmaktadır. Bazı durumlarda; Mitojen kontrol'ün optik dansite değeri mikropalak okuyucusunun limit değerinin üzerinde olur. Bu durum testin yorumlanmasını etkilemez. Nil kontrol bazal IFN- γ seviyesi hakkında bilgi verir ve TB antijen ve Mitojen sonuçlarından çıkartılır. Klinik çalışmalar hastaların %0.25'den daha azının Nil kontrol için > 8.0 IU/ml IFN- γ seviyesine sahip olduğunu göstermiştir.

QFT-G testi için cut-off 0.35 IU/ml dir ve TB antijenleri ile uyarılmış plazma örnekleri için elde edilen değer Nil kontrolden yüksektir (TB antijen eksi Nil \geq Nil kontrol'ün %25'i). TB antijene karşı bu cut-off değerinin üzerinde yanıt gösteren kişilerin M. tuberculosis ile enfekte olma olasılığı var olarak değerlendirildi.

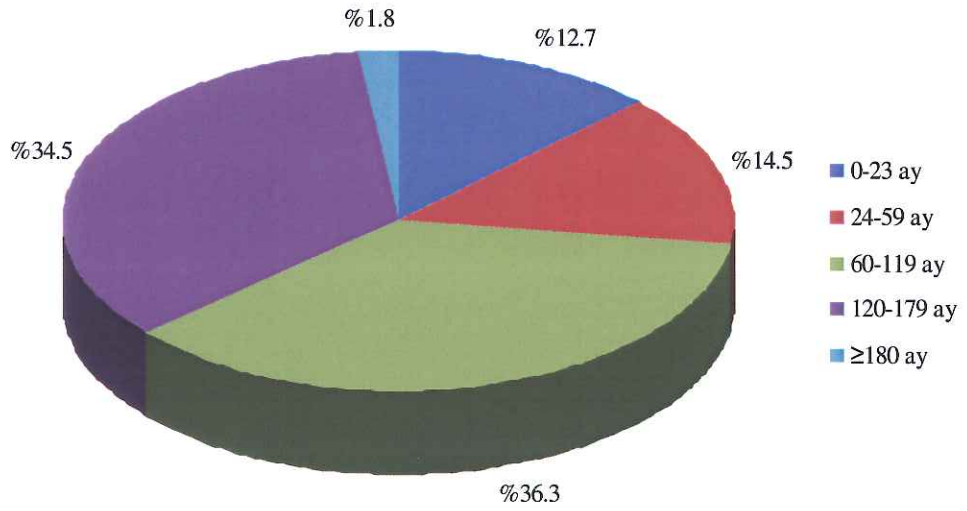
İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistik analizinde 'SPSS for Windows 15' (SPSS Inc. , Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve median, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde ise Mann Whitney testi kullanıldı. TCT ve QFT-G testi pozitifliği arasındaki ilişkinin incelenmesinde odds oranı verildi. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 2008-2010 yılları arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran aktif TB'li kişi ile temas öyküsü bulunmayan TCT pozitif 55 hasta alındı.

Çalışmamızdaki hastaların yedisi (%12.7) 0-23 ay, sekizi (%14.5) 24-59 ay, 20'si (%36.3) 60-119 ay, 19'u (%34.5) 120-179 ay, biri (%1.8) ≥ 180 ay yaş gruplarında idi (Şekil 5).



Şekil 5: Hastaların Yaş Grubuna Göre Dağılımı

Hastaların ortalama yaşı 95 ± 51.9 ay (6 ay-216 ay) olarak tespit edildi.

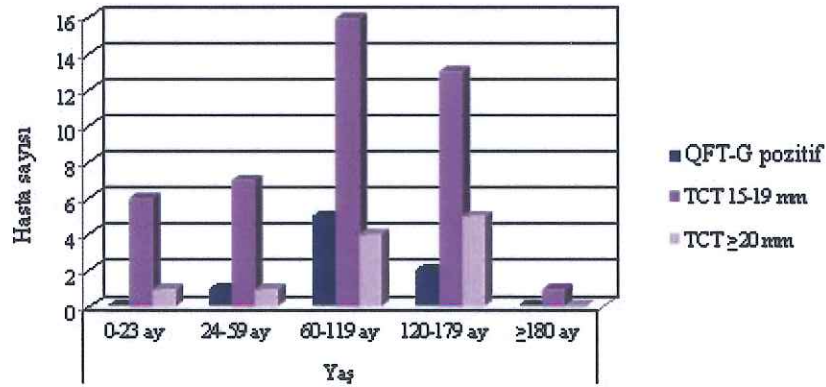
0-23 ay arasında olan yedi hastadan altısında (%85.7) TCT çapı 15-19 mm arasında, birinde (%14.3) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, hepsinde QFT-G testi negatif,

24-59 ay arasında olan sekiz hastadan yedisinde (%87.5) TCT çapı 15-19 mm arasında, birinde (%12.1) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, birinde(%12.5) QFT-G testi pozitif,

60-119 ay arasında olan 20 hastadan 16'sında (%80) TCT çapı 15-19 mm arasında, dördünde (%20) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, beşinde (%25) QFT-G testi pozitif,

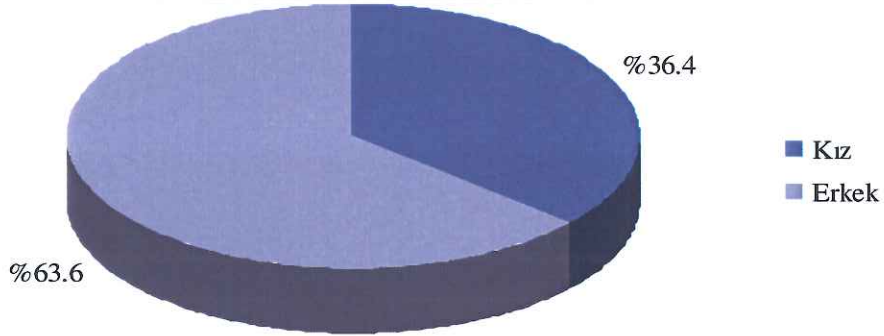
120-179 ay arasında olan 18 hastanın 13'ünde (%72.2) TCT çapı 15-19 mm arasında, beşinde (%27.8) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, ikisinde (%11.1) QFT-G testi pozitif,

180 ay üzerinde olan bir hastada TCT çapı 15-19 mm arasında, QFT-G testi negatif olarak saptandı (Şekil 6). İstatiksel anlamda yaş grupları ile TCT çapı ve yaş grupları ile QFT-G testi arasında ilişki bulunmadı ($p=0.820$, $p=0.365$).



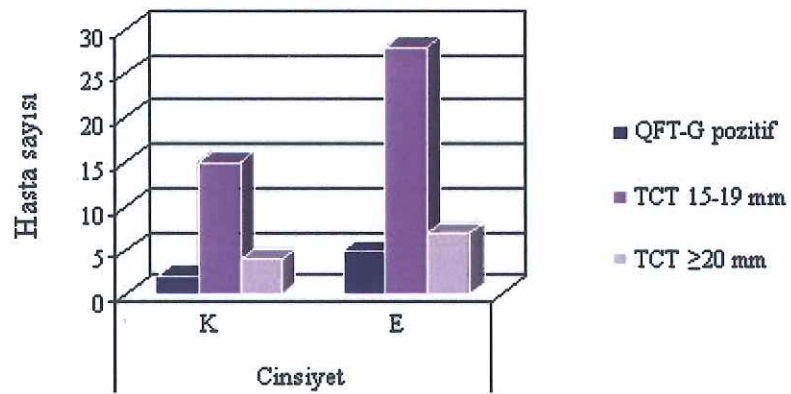
Şekil 6: Yaş Grupları ile TCT Çapı ve Yaş Grupları ile QFT-G Testi İlişkisi

Hastaların 35'i (%63.6) erkek, 20'si (%36.4) kızdı (Şekil 7).



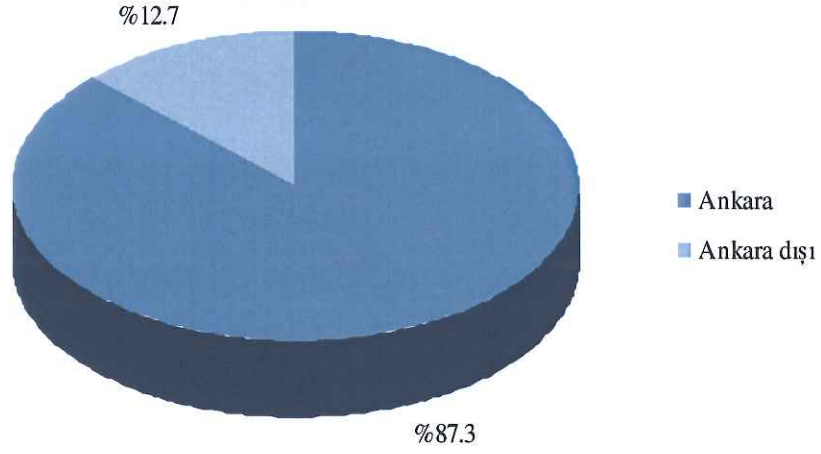
Şekil 7: Hastaların Cinsiyetine Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan 19 kız hastanın 15'inde (%78.9) TCT çapı 15-19 mm arasında, dördünde (%22.1) 20 mm ve üzerinde, 35 erkek hastanın 28'inde (%80) TCT çapı 15-19 mm arasında, yedisinde (%20) 20 mm ve üzerinde bulundu. 20 kız hastanın ikisinde (%10), 35 erkek hastanın altısında (%17.1) QFT-G testi pozitif olarak bulundu (Şekil 8). İstatiksel açıdan cinsiyet ile TCT çapı ve cinsiyet ile QFT-G testi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.356$, $p=0.696$).



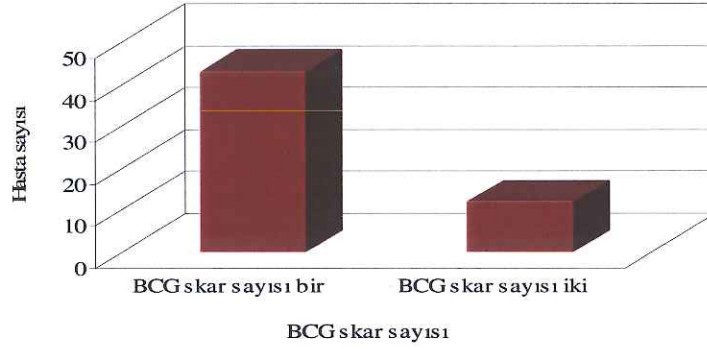
Şekil 8: Cinsiyet ile TCT Çapı, QFT-G Testi İlişkisi

Hastaların 48'i (%87.3) Ankara'dan, yedisi (%12.7) Ankara dışı illerden başvurdu (Şekil 9).



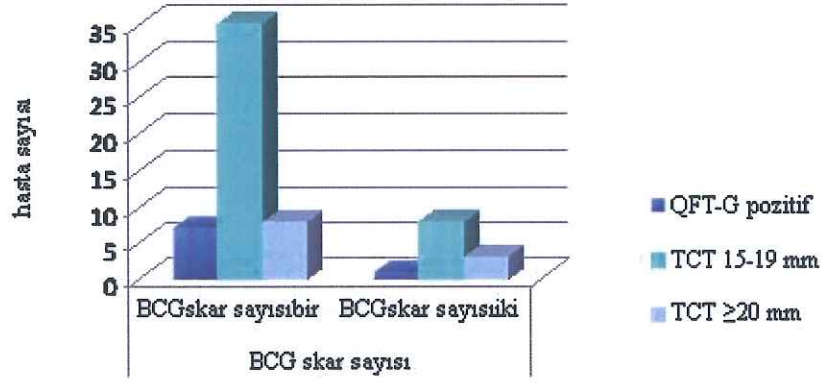
Şekil 9: Hastaların Geldikleri Yere Göre Dağılımı

Hastaların 43'ünün (%78.2) BCG skar sayısı bir, 12'sinin (%21.8) BCG skar sayısı iki idi (Şekil 10).



Şekil 10: Hastaların BCG Skar Sayısına Göre Dağılımı

BCG skar sayısı bir olan 43 hastanın 35'inin (%81.4) TCT çapı 15-19 mm, sekizinin (%18.6) 20 mm ve üzerindedir. BCG skar sayısı iki olan 11 hastanın sekizinin (%72.7) TCT çapı 15-19 mm, üçünün (%27.3) 20 mm ve üzerinde idi. BCG skar sayısı ile TCT çapı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p=0.676). BCG skar sayısı bir olan 43 hastanın 36'sının (%83.7) QFT-G testi negatif, yedisinin (%16.3) pozitif olarak saptandı. BCG skar sayısı iki olan 11 hastanın 10'unun (%90.9) QFT-G testi negatif, birinin (%9.1) pozitif olarak saptandı (Şekil 11). BCG skar sayısı ile QFT-G testi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.670).



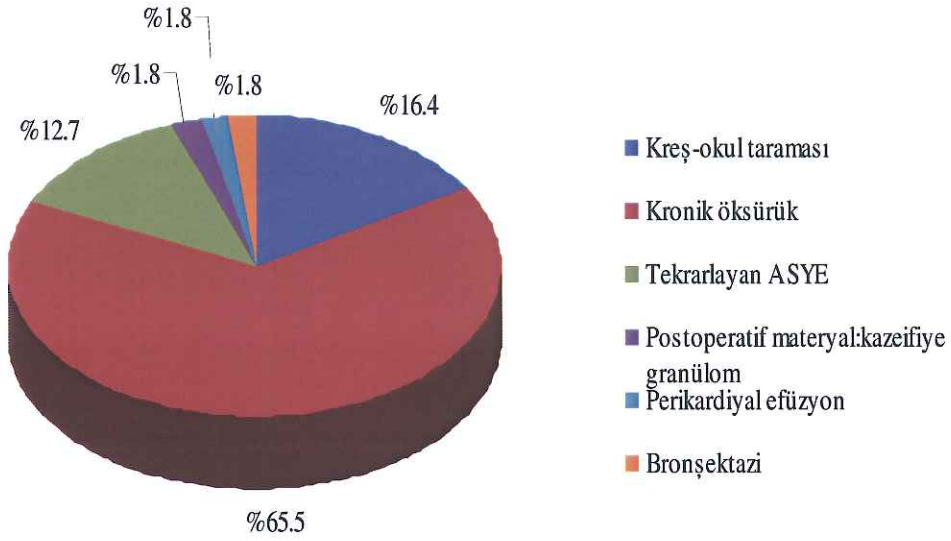
Şekil 11: BCG Skar Sayısı ile TCT Çapı, BCG Skar Sayısı ile QFT-G Testi İlişkisi

Hasta yaşı, BCG skar sayısı ve cinsiyet ile hem TCT çapı hem de QFT-G testi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Karşılaştırmalı olarak Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo-13: Hasta Yaşı, BCG Skar Sayısı, Cinsiyet ile TCT Çapı ve QFT-G Testi Karşılaştırılması

		TCT Çapı				P	QFT-G testi				P
		15-19 mm		≥20 mm			negatif		pozitif		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Hasta yaşı	0-23 ay	6	85.7	1	14.3	0.820	7	100	0	0	0.365
	24-59 ay	7	87.5	1	12.1		7	87.5	1	12.5	
	60-119 ay	16	80	4	20		15	75	5	25	
	120-179ay	13	72.2	5	27.8		16	88.9	2	11.1	
	≥180 ay	1	100	0	0		1	100	0	0	
BCG skar sayısı	1	35	81.4	8	18.6	0.676	36	83.7	7	16.3	0.670
	2	8	72.7	3	27.3		10	90.9	1	9.1	
Cinsiyet	K	15	78.9	4	21.1	0.356	17	89.5	2	10.5	0.696
	E	28	80	7	20		29	82.9	6	17.1	

Hastaların dokuzuna (%16.4) kreş-okul taraması, 36’sına (%65.5) kronik öksürük, yedisine (%12.7) tekrarlayan ASYE, birine (%1.8) postoperatif materyalde kazeifiye granülom saptanması, birine (%1.8) perikardiyal efüzyon, birine (%1.8) bronşektazi saptanması nedeni ile TCT yapılmıştı (Şekil 12).



Şekil 12: TCT Yapılma Nedenleri Dağılımı

Kreş-okul taraması nedeni ile TCT yapılan dokuz hastadan sekizinin (%88.9) TCT çapı 15-19 mm, birinin (%11.1) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, dokuz hastada QFT-G testi negatif,

kronik öksürük nedeni ile TCT yapılan 35 hastanın 27'sinin (%77.1) TCT çapı 15-19 mm, sekizinin (%22.9) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, 29'unun (%82.9) QFT-G negatif, altısının (%17.1) QFT-G testi pozitif,

bunlardan kronik öksürük nedeni ile başvurup astım tanısı alan 17 hastanın 13'ünün (%76.5) TCT çapı 15-19 mm, dördünün (%23.5) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, 15'inin (%88.2) QFT-G testi negatif, ikisinin (%11.8) QFT-G testi pozitif, astım tanısı almayan 18 hastanın 14'ünün (%77.8) TCT çapı 15-19 mm, dördünün (%22.2) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, 14'ünün (%77.8) QFT-G testi negatif, dördünün (%22.2) QFT-G testi pozitif,

tekrarlayan ASYE nedeni ile başvuran yedi hastanın altısının (%85.7) TCT çapı 15-19 mm, birinin (%14.3) TCT çapı 20 mm ve üzerinde, birinin(%14.3) QFT-G testi pozitif,

postoperatif operasyon materyalinde kazeifiye granülom saptanması nedeni ile TCT yapılan bir hastada TCT çapı 15-19 mm, QFT-G testi pozitif, perikardiyal

efüzyon nedeni ile TCT yapılan bir hastada TCT çapı 15-19 mm, QFT-G testi negatif, bronşektazi nedeni ile TCT yapılan bir hastada TCT çapı 20 mm ve üzerinde, QFT-G testi negatif olarak saptandı (Tablo 14).

Kronik öksürük ve kronik öksürük dışı nedenlerle TCT ve QFT-G testi yapılan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.728$, $p=0.400$). Kronik öksürüğü olup astım tanısı olan hastalarda TCT çapı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=1.000$). Kronik öksürüğü olup astım tanısı olan hastalarda QFT-G testi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.658$).

Tablo-14: TCT Yapılma Nedeni ile TCT Çapı ve QFT-G Testi Karşılaştırılması

TCT yapılma nedeni	TCT çapı				QFT-G Testi				Toplam
	15-19 mm		≥20 mm		Negatif		Pozitif		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kreş-okul taraması	8	88.9	1	11.1	9	100	0	0	9
Kronik öksürük	27	77.1	8	22.9	29	82.9	6	17.1	35
<i>Astım tanısı alan</i>	13	76.5	4	23.5	15	88.2	2	11.8	17
<i>Astım tanısı almayan</i>	14	77.8	4	22.2	14	77.8	4	22.2	18
Tekrarlayan ASYE	6	85.7	1	14.3	6	85.7	1	14.3	7
Postoperatif materyal:kazeifiye granülom	1	100	0	0	0	0	1	100	1
Perikardiyal efüzyon	1	100	0	0	1	100	0	0	1
Bronşektazi	0	0	1	100	1	100	0	0	1
Toplam	43	79.6	11	20.4	46	85,2	8	14,8	54

Hastaların 54'ünün (%98.2) başvuru sırasında yapılan fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu, perikardiyal efüzyonlu hastanın kalp sesleri derinden geliyordu.

Hastaların 44'ünün (%80) ESH değeri mevcuttu. 17'sinin (%38.6) 1-9 mm/h, 18'inin (%40.9) 10-19 mm/h, 9'unun (%20.5) ≥ 20 mm/h idi. ESH ile QFT-G testi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.395$).

Hastaların 31'ine (%56.4) TCT hastanemizde, 11'ine (%20) VSD'de, 13'üne (%23.6) dış merkezde uygulanıp değerlendirilmişti.

QFT-G testi hastaların 47'sinde (%85.5) negatif olup, sekiz hastada (%14.5) pozitif bulunmuştur. QFT-G testi negatif olan 47 hastanın yaş ortalaması 92.9 ± 52.6 (6 ay-216 ay), pozitif olan sekiz hastanın 107.3 ± 48.8 (26 ay-178 ay) idi. Mann-Whitney test analizine göre QFT-G testi sonucu negatif ve pozitif olanlar arasında yaş bakımından istatistiksel açıdan fark tespit edilmedi ($p=0.614$).

Hastaların birinin (%1.8) TCT çapı 5-10 mm arasında, 43'ünün (%78.2) 15-19 mm arasında, 11'inin (%20) ≥ 20 mm idi.

QFT-G testi negatif olan 47 hastanın birinin (%2.1) TCT çapı 5-10 mm arasında, 37'sinin (%78.8) 15-19 mm arasında, dokuzunun (%19.1) 20 mm ve üzerinde saptandı (Tablo 15). TCT çapı ile QFT-G testi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.804$).

Tablo-15: QFT-G Testi ile TCT Çapı Arasındaki İlişki

		TCT çapı						Toplam	
		5-10mm		15-19mm		≥ 20 mm			
		n	%	n	%	n	%		
QFT-G Testi	Negatif	1	2.1	37	78.8	9	19.1	47	<i>P=0.804</i>
	Pozitif	-	-	6	75	2	25	8	
	Toplam	1	1.8	43	78.2	11	20	55	

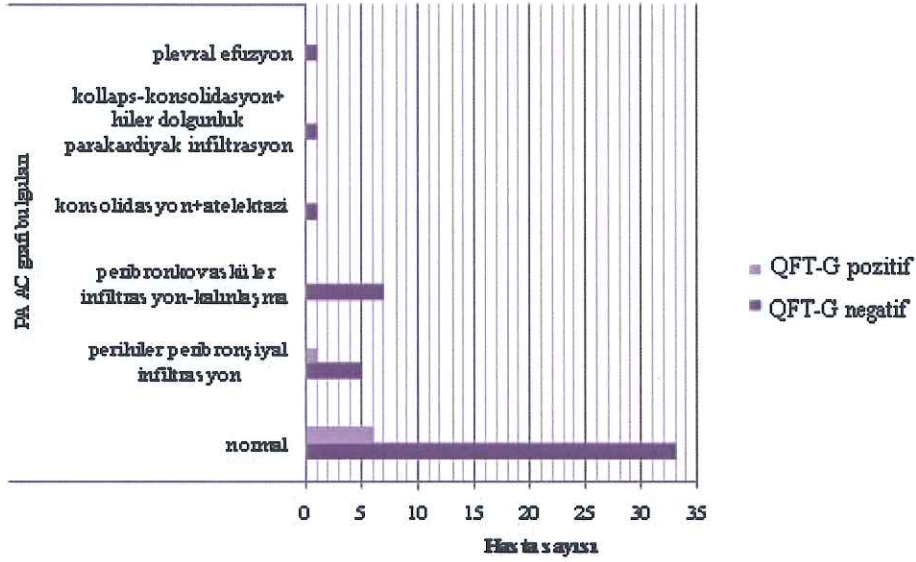
TCT çapı 15-19 mm olan 43 hastanın altısında (%13.9) QFT-G testi pozitif, TCT çapı 20 mm ve üzerinde olan 11 hastanın ikisinde (%18.1) QFT-G testi pozitif olarak bulunmuştur. TCT çapı daha yüksek olanlarda QFT-G testinin pozitif çıkma olasılığı 1.370 kat daha yüksek olarak bulundu ($\%95$ CI 0.24-7.95).

Hastaların başvuru PA akciğer grafisi-yan akciğer grafileri incelendiğinde 39'ünde (%70.9) normal, altısında (%10.9) perihiler-peribronşiyal infiltrasyon, yedisinde (%12.7) peribronkovasküler infiltrasyon-kalınlaşma, birinde (%1.8) konsolidasyon ve atelektazi, birinde (%1.8) kollaps-konsolidasyon, hiler dolgunluk, parakardiyak infiltrasyon, birinde (%1.8) plevral efüzyon olduğu tespit edildi. Hastaların akciğer grafi bulguları Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo-16: Hastaların Başvuru PA Akciğer-Yan Akciğer Grafisi Bulgularının Dağılımı

PA Akciğer Grafisi-Yan Akciğer grafisi	n	%
Normal	39	70.9
Perihiler-peribronşiyal infiltrasyon	6	10.9
Peribronkovasküler infiltrasyon-kalınlaşma	7	12.7
Konsolidasyon+atelektazi	1	1.8
Kollaps-konsolidasyon+hiler dolgunluk+parakardiyak infiltrasyon	1	1.8
Plevral efüzyon	1	1.8

PA akciğer-yan akciğer grafisi normal olan 39 hastanın yedisinde (%17.9), perihiler-peribronşiyal infiltrasyonu olan altı hastanın birinde (%16.7) QFT-G testi pozitif bulundu (Şekil 13).



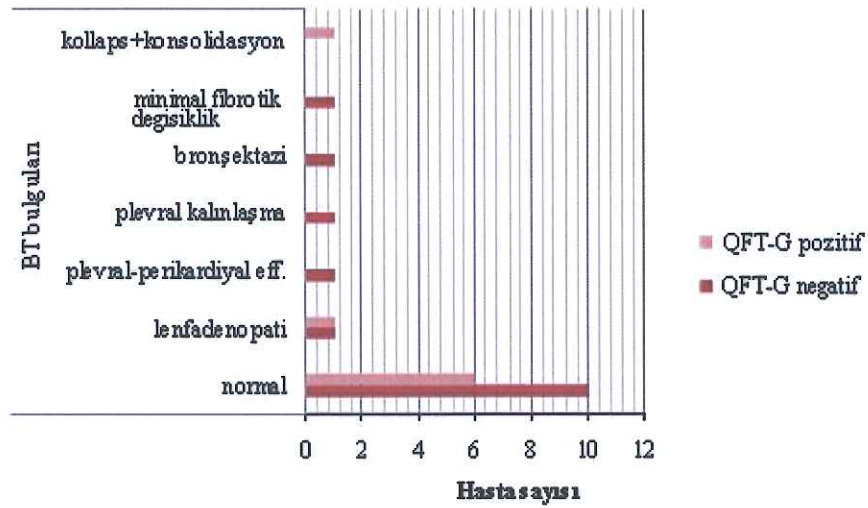
Şekil 13: Akciğer Grafisi Bulgularına Göre QFT-G Testi Pozitifliği Dağılımı

Hastaların 24'üne (%43.6) toraks BT uygulandı. Hastaların 16'sında (%66.6) normal, ikisinde (%8.3) mediastinal lenfadenopati, birinde (%4.2) plevral-perikardiyal efüzyon, birinde (%4.2) infiltrasyon, plevral efüzyon, fibrotik bant, peribronşiyal kalınlaşma, birinde (%4.2) plevral kalınlaşma, birinde (%4.2) bronşektazi, birinde (%4.2) minimal fibrotik değişiklik, birinde (%4.2) kollaps-konsolidasyon saptandı. Hastaların başvurusundaki toraks BT bulgularının dağılımı tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo-17: Hastaların Başvuru Toraks BT Bulgularının Dağılımı

Toraks BT	n	%
Normal	16	66.6
Lenfadenopati	2	8.3
Plevral-perikardiyal efüzyon	1	4.2
İnfiltrasyon + plevral efüzyon. + fibrotik bant + peribronşiyal kalınlaşma	1	4.2
Plevral kalınlaşma	1	4.2
Bronşektazi	1	4.2
Minimal fibrotik değişiklikler	1	4.2
Kollaps-konsolidasyon	1	4.2

BT bulgusu normal olan 16 hastanın altısında (%37.5), lenfadenopati saptanan iki hastanın birinde (%50), kollaps-konsolidasyon saptanan bir hastada QFT-G- testi pozitif olarak bulundu (şekil 14).



Şekil 14: BT Bulgularına Göre QFT-G Testi Pozitifliği Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların 35'i (%63.6) sağlam çocuk olarak değerlendirildi. Geriye kalan 18'i (%32.7) astım, biri (%1.8) ailevi akdeniz ateşi (FMF) tanısı aldı. Ayrıca kronik öksürük ile başvuran hastalardan biri nefrotik sendrom nedeniyle izlenmekteydi.

QFT-G testi negatif olan 47 hastaya tedavi verilmedi, QFT-G testi pozitif olan sekiz hastanın beşine (%9.1) INH profilaksisi, üçüne (%5.4) üçlü anti-TB (INH-RIF-PZA) tedavi verildi (tablo 18).

Tablo-18: QFT-G Testi Sonuçlarına Göre Hastalara Uygulanan Tedavi Rejimleri

		TEDAVİ						Toplam
		Uygulanmadı		INH profilaksisi		Üçlü anti-tb		
		n	%	n	%	n	%	
QFT-G Testi	negatif	47	100	-	-	0	0	47
	pozitif	-	-	5	62.5	3	37.5	8
	Toplam	47	85.5	5	9.1	3	5.5	55

QFT-G testi pozitif olan hastalar Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo-19: QFT-G Testi Pozitif Olan Hastaların Özellikleri

Hasta yaşı	Geldiği yer	TCT yapılma nedeni	BCG skar sayısı	TCT çapı	Akciğer grafisi	BT bulguları	Eşlik eden hastalık	Tedavi
159 ay	Ankara	Kronik öksürük	Bir	19mm	normal	normal	-	INH
97 ay	Amasya	Postoperatif materyal:kazeifiye granülom	Bir	15mm	normal	normal	-	Üçlü antiTB
62 ay	Ankara	Kronik öksürük	Bir	20mm	normal	normal	astım	INH
118 ay	Ankara	Kronik öksürük	Bir	17mm	normal	normal	-	INH
26 ay	Çorum	Tekrarlayan ASYE	Bir	17mm	normal	Sağ hiler lenfadenopati	-	Üçlü antiTB**
101 ay	Kırşehir	Kronik öksürük	Bir	20mm	Perihiler peribronşiyal infiltrasyon	Kollaps-konsolidasyon	-	Üçlü antiTB
117 ay	Ankara	Kronik öksürük	Bir	17mm	normal	normal	-	INH
178 ay	Ankara	Kronik öksürük	İki	18mm	normal	normal	astım	INH

**Hastanın mikobakteri PCR sonucu pozitif

131ay Ankara kronik öksürük Bir 18mm Normal - astım INH
 132ay Ankara II kronik öksürük Bir 15mm peridardinf kavitatif kasetatif. astım Üçlü antiTB
 112ay Ankara kronik öksürük Bir 20mm peribronşiyal kalınlaşma. (N) astım INH
 137ay Ankara II kronik öksürük İki 20mm II (N) - INH

TARTIŞMA

DSÖ verilerine göre, dünya nüfusunun 1/3'ü TB basili ile enfektir. TB kontrolü için aktif TB enfeksiyonuna ilerleme riski olan bireylerde, LTBE tanımlanması ve tedavi edilmesi önemli bir basamaktır. Son yıllara kadar LTBE tanısı esas olarak TCT pozitifliğine dayanıyordu. Çeşitli çalışmalarda; TCT pozitifliğine göre LTBE tanısı alan bireylerde uygulanan tedavi ile aktif hastalık oranı %90 oranında azaltıldığı gösterilmiştir (57). Ancak LTBE tanısında kullanılacak tarama testinin risk altındaki tüm popülasyonlarda yüksek bir duyarlılığa ve BCG aşılması ayrıca diğer mikobakteriyel enfeksiyonlardan bağımsız olarak yüksek bir özgüllüğe sahip olması gerekmektedir. Bunun yanında TCT pozitifliği saptanan ancak TB açısından risk faktörü bulunmayan bireylerde LTBE tanısının doğrulanması da gereksiz olarak INH tedavisi kullanılmasını ve ilaç yan etkilerinin ortaya çıkmasını önleyecektir (58,59).

M. tuberculosis genomunda, M. bovis, BCG suşları ve birçok nontüberküloz mikobakteride bulunmayan RD1 gen segmentinin saptanması ve bu gen segmenti ürünlerine özgün yanıtın ölçülebilir olması, TB enfeksiyonun belirlenmesinde yeni bir testin geliştirilebileceği fikrini doğurmuştur (2). İlk olarak, invitro T hücrelerine dayalı yeni bir ölçüm olarak ortaya çıkan IFN- γ araştırmasına dayalı testler, TB antijenleri ile duyarlı hale gelmiş kişilerin T hücrelerinin, mikobakteriyel antijenlerle karşılaştıklarında IFN- γ üretmesi ilkesine dayanmaktadır (3). Bu nedenle, yüksek IFN- γ üretim düzeyi TB enfeksiyonu için bir gösterge olarak kabul edilir.

Bu çalışmada, 2008-2010 yılları arasında; aktif TB'li kişi ile temas öyküsü bulunmayan, aile taramasında indeks vaka saptanmayan, BCG aşıları TCT pozitif, yaşları 6 ay ile 18 yaş arasında değişen 55 hasta QFT-G testi ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu hastalarda TCT ve QFT-G testleri yaş grupları arasında farklı olmasa da, iki yaş altı hastaların hepsinde QFT-G testi negatif bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda TCT ile yaş ilişkisi araştırılmıştır (60,61). Okman ve arkadaşlarının 1860 ilkokul öğrencisinde yaptıkları çalışmada TCT endurasyon çapının yaşla birlikte anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Bu durum yaşla birlikte çevresel mikobakteri maruziyetinde artma ile ilişkilendirilmiştir (62). QFT-G testi çocuklarda

son zamanlara kadar geniş olarak çalışılmamıştır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda Karimina ve arkadaşları, Diel ve arkadaşları yaşla birlikte QFT-G testi pozitifliğinin arttığını göstermişlerdir (63,64). Küçük çocuklarda, daha büyük çocuklara ve erişkinlere göre enfeksiyonlara ve aşuya karşı oluşan yanıtta, T hücre yanıt kinetiğinin yavaş olduğu bilinmektedir (65). Bergamini ve arkadaşları, 4 yaş altında yapılan QFT-G testinde IFN- γ yanıtının az olduğunu ve negatif olarak sonuçlandığını göstermişlerdir (66). Lewinsohn ve arkadaşları Uganda'da TB'li hastalarla teması olan çocuklarda 5 yaş altı çocuklarda IFN- γ yanıtının, 5 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerle benzer düzeyde olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar TB'nin endemik olduğu bölgelerde küçük çocukların kuvvetli IFN- γ yanıtı oluşturabildiklerini düşünmüşlerdir (67). Son veriler IFN- γ dayalı in vitro testlerin 5 yaş üzerindeki çocuklarda kullanımını desteklemekte ve 5 yaş altında sensitivitesinin belirlenmesi için daha çok çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir (68).

Çalışmamızda hastaların %63.6'sı erkek, %36.4'ü kız idi. Cinsiyet ile TCT çapı ve QFT-G testi pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çağlayan ve arkadaşlarının yaptıkları tez çalışmasında cinsiyete göre TCT dağılımları ve QFT-G dağılımları anlamlı farklılık göstermemektedir (69). Benzer çalışmalarda cinsiyet ve QFT-G testi pozitifliği arasında ilişki bulunamamıştır (64,70). Hastalarımızın %87.3'ü Ankara'dan, %12.7'si diğer illerden başvurdu. Vakaların çoğu (%87.3) Ankara' dan başvurursa da, diğer illerden (%12.7) hastanemize TCT pozitifliği nedeni ile hastalar yönlendirilmektedir.

Ülkemizin de dahil olduğu çocukluk çağı rutin aşılmasında BCG aşısının uygulandığı ülkelerde, TCT değerlendirilmesinde BCG'ye bağlı endürasyon zorluklar yaratır. Hastalarımızın tümünün bir veya iki BCG skarı mevcuttu ve BCG skar sayısı ile TCT çapı ve QFT-G test sonuca arasındaki ilişki araştırıldı. İstatiksel olarak anlamlı bulunmasa da BCG skar sayısının artmasının TCT çapını arttırdığı ancak QFT-G testi sonucunu etkilemediği görüldü. E.S. Uçan ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptıkları çalışmada, BCG aşı sayısı ile TCT arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Özellikle 0 ve 1 BCG aşısı olanların ortalama TCT değerleri ile 2, 3, 4 ve 5 BCG aşısı olanların TCT değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Diğer bir deyişle ortalama birden fazla aşısı olanların TCT sonuçlarının

ortalaması 0 ve 1 BCG aşısı olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, yine BCG aşısı sayısına göre yapılan gruplandırılmada TCT pozitifliği açısından (10mm ve üzeri) gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (34). Erkan Bozkanat ve arkadaşlarının, İstanbul il merkezinde bir askeri okulda yaptıkları çalışmada BCG aşısı sayısını ile TCT endurasyonları arasında hem tüm okulda hem de her sınıfın kendi içinde orta derecede ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (71). Şakar ve arkadaşlarının yaptıkları diğerk bir çalışmada Manisa il merkezindeki bir ilkokulda öğrencilerin BCG aşısı sayısını ile TCT ortalaması arasında tam bir korelasyon olduğu görülmüştür. BCG aşısı sayısını ile TCT pozitiflik ve negatifliği karşılaştırıldığında da anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (72). Brock ve arkadaşları, QFT-G testinin BCG aşı ve aşısız TB temaslı olgularda BCG aşısının QFT-G testine etkisini araştırmışlardır. Aşı olan bireylerde QFT-G testinin daha önceki BCG aşılanmasından etkilenmediği gösterilmiştir (73). Çelik'in temaslı çocuklarla yaptıkları tez çalışmasında BCG skar sayısının TCT ve IFN- γ tabanlı testleri etkilemediği görülmüştür (67). Bu verilerin ışığında, özellikle BCG aşı bireylerde TCT ile birlikte QFT-G testinin kullanılmasının LTBE tanısında yol gösterici olacağı düşünüldü.

Çalışmaya alınan hastaların çoğuna kronik öksürük nedeni ile, daha sonra ise sıklık sırasına göre kreş-okul taraması, tekrarlayan ASYE, postoperatif materyalde kazeifiye granulom saptanması, perikardiyal efüzyon, bronşektazi nedeni ile TCT yapılmıştı. QFT-G testi pozitif bulunan sekiz hastanın, altısı kronik öksürük nedeni ile başvuran grupta idi. Kreş-okul taraması nedeni ile TCT yapılan hastaların hepsinin QFT-G testi negatif idi. Kronik öksürük ve tekrarlayan ASYE nedeniyle TB araştırılırken pozitif bulunan TCT'nin, QFT-G testi ile konfirme edilmesinin yararlı olduğu düşünülmüştür. Sağlıklı, temas öyküsü olmayan aşı çocuklarda özellikle kreş-okul başvurularında maliyet, iş gücü kaybı, aile endişesi gibi nedenlerle TCT'nin yapılmasının uygun olmadığı görülmektedir. Lewinsohn ve arkadaşları, yanlış pozitif sonuçların gereksiz medikal değerlendirme ve tedaviye neden olabileceği için, düşük riskli çocuklarda okul başvurusu gibi nedenlerle test yapılmamasını önermişlerdir (68). Sağlıklı çocuklarda LTBE tanısında TCT ile T-spot testinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, TCT yanlış pozitifliğinin IFN- γ tabanlı

testlerle konfirme edilmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (74). Diğer QFT-G testi pozitif olan hastalar ise; postoperatif materyalde kazeifiye granülom saptanan ve tekrarlayan ASYE nedeni ile başvuran bir hasta idi. Bu iki kesin TB'li hastada da, hem TCT, hem QFT-G uyumlu olarak TB tanısını desteklemiştir.

Öksürük nedeni ile başvuran hastaların 35'inin 18'inde başvuruda veya takibinde astım tanısı vardı. Öksürük nedeni ile başvurup astım tanısı alan ve almayan hastaların, TCT çapları ve QFT-G testi sonuçları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Türkiye'de Soysal ve arkadaşlarının temaslı çocuklarla yaptığı bir çalışmada, cilt testi pozitifliği, hışıltı, alerjik rinit, doktor tanımlı astım, Ig E seviyeleri arasında TCT veya IFN- γ tabanlı testler arasında anlamlı fark saptanmamış olup, BCG aşısının bulunmasının atopi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). BCG aşısının Thelper 1 yanıtını indükleyerek, atopik hastalıklar için spesifik olan Thelper 2 tip sitokinleri baskılaması nedeni ile bu sonuçlara ulaşıldığı düşünülmektedir. Ancak atopik olan ve olmayan kişilerde TCT pozitifliği ile alerjik hastalıklar arasında ters ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (76,77).

Çocukluk çağında pulmoner TB klinik bulguları değişken ve nonspesifiktir. Asemptomatik olabileceği gibi, miliyer TB olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca çocukluk çağında sık görülen diğer hastalıkları taklit edebilir (78). Çocukluk çağı TB'sinde en sık görülen belirti ve bulgular; iki haftadan uzun süren, antibiyotik tedavisi ile iyileşmeyen persistan, non-remittan öksürük, düşük derece, genellikle intermitan karakterde ateş, kilo kaybı ve gelişme geriliğidir (79). Ancak pulmoner TB'ye özgün bir fizik muayene bulgusu yoktur ve sıklıkla solunum sistemi muayenesi normaldir (80,81). Çalışmamızda da perikardiyal efüzyonla başvuran bir hasta dışında hastaların fizik muayeneleri normaldi.

Çalışmamızda TCT pozitif hastalar arasında QFT-G testi pozitifliği sadece %14.5 olarak bulundu. Soysal ve arkadaşlarının 209 temas öyküsü bulunmayan olgu ile yaptıkları çalışmada 117 TCT pozitif bulunan hastanın sadece 25'inde IFN- γ tabanlı test pozitif bulunmuştur (74). Diel ve arkadaşlarının 309 temaslı ile yaptığı çalışmada 137'sinde TCT, 31'inde QFT-G testi pozitif bulunmuştur (82). Bu durum, IFN- γ tabanlı testlerin TCT'ye oranla daha spesifik olması, ancak daha az sensitif

olması veya TCT'nin BCG aşısından ve nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonlarından etkilenmiş olması nedeni ile olabilir.

Çalışmamızda TCT çapı daha yüksek olanlarda QFT-G testinin pozitif çıkma olasılığı 1.370 kat fazla bulundu. Soysal ve arkadaşlarının 209 sağlıklı temas öyküsü bulunmayan çocukta yaptıkları çalışmada TCT'si pozitif olarak değerlendirilen 111 çocuktan sadece 26'sında (%23) IFN- γ tabanlı testi pozitif olarak bulunmuştur, pozitif olan vakaları TCT çapları ile karşılaştırdıklarında TCT çapının artmasının test pozitifliğini arttırdığı tespit edilmiştir (74). Vinton ve arkadaşlarının TCT ve QFT-G testini karşılaştırmak üzere yaptıkları çalışmada, TCT çapında her 5 mmlik artışta QFT-G testi pozitifliği artmakta olduğu görülmüştür (83). Diel ve arkadaşları ise TCT çapı 15 mm ve üzerinde anlamlı olarak kabul edildiğinde, QFT-G testi pozitiflik oranının artmakta olduğunu göstermişlerdir (64). Convers ve arkadaşları; TCT çapı ile QFT-G testi arasındaki cevabı kolere olarak değerlendirmişlerdir (84). Johnson ve arkadaşları ise; TCT endurasyon çapı ile QFT-G testi cevabı arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (85).

Çalışmamızda hastaların %80'ine ESH bakılmıştı ve ESH ile QFT-G testi pozitifliği arasında ilişki saptanmadı. Klasik olarak özellikle 100 mm/h üzerinde ESH değerleri TB hastalığı ile ilişkili düşünülür (86). Hastalarımızın hiçbirinde ESH 100 mm/h üzerinde bulunmamıştır.

TCT pozitif olan tüm çocukların değerlendirilmesinde aktif hastalığı dışlamak için akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir (27). LTBE tanısı için akciğer grafisinin normal olması gereklidir. Çocuklarda en sık görülen pulmoner TB formu olan primer pulmoner TB'nin radyolojik bulguları değişken ve nonspesifiktir. Uygun tedaviye yanıt vermeyen lobar veya segmental infiltrasyon, infiltrasyon ve lenfadenopati, sadece lenfadenopati, kaviter görünüm veya miliyer görünüm saptanması durumunda pulmoner TB akla gelmelidir. Ayrıca parankimal konsolidasyon, atelektazi, plevral efüzyon, fibrotik değişikliklerde görülebilir (80, 81, 87). Toraks BT, direkt grafiye göre mediastinel lenfadenopati, parankimal nodüller, kavite, miliyer hastalık, konsolidasyon, bronkojenik yayılım saptanmasında daha güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Toraks BT özellikle lenfadenopatileri saptamada en duyarlı yöntemdir (88). Çalışmamızda TCT pozitif olduğu halde QFT-G pozitifliği saptanmayan

hastalarda, direkt grafi veya BT ile radyolojik bulgu saptandığında, TB'li kişi ile temas öyküsü de olmadığından TB tanısı koyulan olmamıştır. QFT-G testi pozitif olan sekiz hasta akciğer grafisi ve BT bulguları ile birlikte değerlendirilmiştir. Altı hastanın akciğer grafisi ve BT bulguları normal olarak değerlendirildi, bu hastalardan biri histopatolojik olarak abdominal TB tanısı aldı. Tekrarlayan ASYE nedeni ile başvuran, akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen bir hastanın BT'sinde sağ hiler lenfadenopati saptanmasıyla, kronik öksürük nedeni ile başvuran, akciğer grafisinde perihiler peribronşiyal infiltrasyonu saptanan bir hastada BT'sinde kollaps konsolidasyon saptanmasıyla TB enfeksiyonu tanısı aldı. QFT-G testi pozitif olup akciğer grafisi ve BT bulguları normal olan hastalar da LTBE tanısı aldı.

Çalışmamızda QFT-G testi pozitif olan sekiz hastanın beşine INH profilaksisi, üçüne üçlü anti-TB tedavi verilmiştir. Birbuçuk yıllık izlem boyunca hastaların hiçbirinde aktif TB enfeksiyonu gelişmemiştir. Higucki ve arkadaşları TB'li bir olgu ile teması olan 349 lise öğrencisinde TCT ile QFT-G testinin kullanılmasını karşılaştırmışlar ve TCT pozitif olan 88 hastanın sadece dördünde QFT-G testinin pozitif olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar profilaktik tedaviyi sadece QFT-G testi pozitif olan dört hastaya vermişler ve TCT pozitif olup QFT-G testi negatif olan temaslı öğrencilere profilaktik tedavi vermemişlerdir. Bu olguların 3.5 yıllık izlem döneminde hiçbirinde aktif TB hastalığı gelişmediği gözlenmiştir. Araştırmacılar temaslı incelemesinde TCT yerine QFT-G testinin kullanılması veya pozitif TCT'nin QFT-G testi ile onaylanması gerektiği sonucuna varmışlardır (89). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlıklı, temas öyküsü bulunmayan çocuklarda pozitif TCT'nin IFN- γ tabanlı testlerle konfirme edilmesi ile gereksiz koruyucu tedavinin önüne geçileceği vurgulanmıştır (74).

Sonuç olarak; TB'nin erken tanı ve tedavisi; TB kontrolünde önemli role sahiptir. TB kontrolünde en büyük güçlük, tanı koymak, prognozu öngörmek ve latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olan kişilere aktif hastalık gelişmeden koruyucu tedavi vermektir. LTBE tanısında yıllardır TCT önemli yere sahip olsa da, LTBE tanısında; risk altındaki tüm popülasyonlarda yüksek bir duyarlılığa ve yüksek bir özgüllüğe sahip olan testlere ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

- 1- 2008-2010 yılları arasında aktif TB'li kişi ile temas öyküsü ve aile taramasında aktif TB'li vaka bulunmayan, TCT pozitif 55 hasta QFT-G testi ile birlikte değerlendirildi.
- 2- Hastaların yedisi (%12.7) 0-23 ay, sekizi (%14.5) 24-59 ay, 20'si (%36.3) 60-119 ay, 19'u (%34.5) 120-179 ay, biri (%1.8) \geq 180 ay idi.
- 3- Hastaların ortalama yaşı $95 \pm 51,9$ ay (6 ay-216 ay) olarak tespit edildi.
- 4- Yaş grupları ve TCT çapı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- 5- Yaş grupları ve QFT-G testi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- 6- İki yaş altı tüm hastaların QFT-G testi negatif idi.
- 7- Hastaların 35'i (%63.6) erkek, 20'si (%36.4) kızdı.
- 8- Cinsiyet ile TCT çapı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- 9- Cinsiyet ile QFT-G testi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- 10- Hastaların 48'i (%87.3) Ankara'dan, yedisi (%12.7) Ankara dışı illerden başvurdu.
- 11- Hastaların 43'ünün (%78.2) BCG skar sayısı bir, 12'sinin (%21.8) BCG skar sayısı iki idi.
- 12- BCG skar sayısı ile TCT çapı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ancak BCG skar sayısı iki olanlarda TCT çapının daha yüksek olduğu görüldü.
- 13- BCG skar sayısı ile QFT-G testi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.
- 14- Hastaların dokuzuna (%16.4) kreş-okul taraması, 36'sına (%65.5) kronik öksürük, yedisine (%12.7) tekrarlayan ASYE, birine (%1.8) postoperatif materyalde histopatolojik olarak kazeifiye granülom saptanması, birine (%1.8) perikardiyal efüzyon, birine (%1.8) bronşektazi saptanması nedeni ile TCT yapılmıştı.

- 15- Hastaların sekizinin QFT-G testi pozitif olup, altısı kronik öksürük nedeni ile başvuran grupta idi, diğer pozitif olan hastalar; postoperatif materyalde kazeifiye granülom saptanan ve tekrarlayan ASYE ile başvuran bir hasta idi. Kreş-okul taraması nedeni ile TCT yapılan hastaların hepsinin QFT-G testi negatif idi.
- 16- Kronik öksürük ve kronik öksürük dışı nedenlerle TCT ve QFT-G testi yapılan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.
- 17- Kronik öksürüğü olup astım tanısı olan hastalarda hem TCT çapı açısından hemde QFT-G testi açısından anlamlı ilişki bulunmadı.
- 18- Hastaların 54'ünün (%98.2) başvuru sırasında yapılan fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu, birinde (%1.8) kalp sesleri derinden geliyordu.
- 19- Çalışmaya alınan hastaların aile taraması negatif idi.
- 20- Hastaların 31'ine (%56.4) TCT hastanemizde, 11'ine (%20) VSD'de, 13'üne (%23.6) dış merkezde uygulanıp değerlendirilmiştir.
- 21- Hastaların birinin (%1.8) TCT çapı 5-10 mm arasında, 43'ünün (%78.2) 15-19 mm arasında, 11'inin (%20) ≥ 20 mm idi.
- 22- QFT-G testi hastaların 47'sinde (%85.5) negatif olup, sekiz hastada (%14.5) pozitif bulunmuştur. QFT-G testi negatif olan 47 hastanın yaş ortalaması 92.9 ± 52.6 (6 ay-216 ay), pozitif olan sekiz hastanın 107.3 ± 48.8 (26 ay-178 ay) idi. Mann-Whitney test analizine göre QFT-G testi sonucu negatif ve pozitif olanlar arasında yaş bakımından istatistiksel açıdan fark tespit edilmedi.
- 23- TCT çapı ile QFT-G testi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- 24- TCT çapı daha yüksek olanlarda QFT-G testinin pozitif çıkma olasılığı 1.370 kat daha yüksek olarak bulundu.
- 25- ESH ile QFT-G testi arasında bir ilişki saptanmadı.
- 26- Hastaların başvuru PA akciğer grafisi-yan akciğer grafileri incelendiğinde 39'ünde (%70.9) normal, altısında (%10.9) perihiler-peribronşiyal infiltrasyon, yedisinde (%12.7) peribronkovasküler infiltrasyon-kalınlaşma, birinde (%1.8) konsolidasyon ve atelektazi, birinde (%1.8) kollaps-konsolidasyon, hiler dolgunluk, parakardiyak infiltrasyon, birinde (%1.8) plevral efüzyon olduğu tespit edildi.

- 27- PA akciğer-yan akciğer grafisi normal olan 39 hastanın yedisinde (%17.9), perihiler-peribronşiyal infiltrasyonu olan altı hastanın birinde (%16.7) QFT-G testi pozitif bulundu.
- 28- Hastaların 24'üne (%43.6) bilgisayarlı tomografi (BT) uygulandı.
- 29- Hastaların BT bulguları 16'sında (%66.6) normal, ikisinde (%8.3) mediastinal lenfadenopati, birinde (%4.2) plevral-perikardiyal efüzyon, birinde (%4.2) infiltrasyon, plevral efüzyon, fibrotik bant, peribronşiyal kalınlaşma, birinde (%4.2) plevral kalınlaşma, birinde (%4.2) bronşektazi, birinde (%4.2) minimal fibrotik değişiklik, birinde (%4.2) kollaps-konsolidasyon saptandı.
- 30- BT bulgusu normal olan 16 hastanın altısında (%37.5), lenfadenopati saptanan iki hastanın birinde (%50), kollaps-konsolidasyon saptanan bir hastada QFT-G- testi pozitif olarak bulundu.
- 31- QFT-G testi pozitif olan sekiz hastadan altısının akciğer grafisi ve BT bulguları normal olarak değerlendirildi, bu hastalardan biri histopatolojik olarak abdominal TB tanısı aldı. Tekrarlayan ASYE nedeni ile başvuran, akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen bir hastanın BT'sinde sağ hiler lenfadenopati saptanmasıyla, kronik öksürük nedeni ile başvuran, akciğer grafisinde perihiler peribronşiyal infiltrasyonu saptanan bir hastada BT'sinde kollaps konsolidasyon saptanmasıyla TB enfeksiyonu tanısı aldı. QFT-G testi pozitif olup akciğer grafisi ve BT bulguları normal olan hastalar da LTBE tanısı aldı.
- 32- Çalışmaya alınan hastaların 35'i (%63.6) sağlam çocuk olarak değerlendirildi. Geriye kalan 18'i (%32.7) astım, biri (%1.8) FMF tanısı aldı. Kronik öksürük ile başvuran hastalardan biri nefrotik sendrom nedeniyle izlenmekteydi.
- 33- QFT-G testi negatif olan 47 hastaya tedavi verilmedi, QFT-G testi pozitif olan sekiz hastanın beşine (%9.1) INH profilaksisi, üçüne (%5.4) üçlü anti-TB (INH-RIF-PZA) tedavi verildi.
- 34- Birbuçuk yıllık izlem boyunca hiçbir hastada aktif TB enfeksiyonu gelişmedi.

ÖZET

2008-2010 yılları arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran aktif TB'li kişi ile temas öyküsü ve aile taramasında aktif TB'li vaka bulunmayan, TCT pozitif 55 hasta QFT-G testi ile birlikte değerlendirildi. LTBE tanısında yıllardır kullanılan TCT birçok durumda yalancı pozitif ve negatif sonuçlar verdiği için tanıda yardımcı olabilecek IFN- γ tabanlı testlerden QFT-G testi ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Çalışma sonunda; hastaların ortalama yaşı $95 \pm 51,9$ ay (6 ay-216 ay) bulundu. Yaş grupları ile TCT çapı ve yaş grupları ile QFT-G testi sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya alınan iki yaş altı tüm hastaların QFT-G testi sonucu negatif bulundu. Tüm hastaların BCG skarı mevcuttu, BCG skar sayısı ile TCT çapı arasında anlamlı ilişki bulunmadığı ancak BCG skar sayısı iki olanlarda TCT çapının daha yüksek olduğu, QFT-G testinin ise BCG skar sayısından etkilenmediği görüldü.

Çalışmaya alınan hastaların çoğuna kronik öksürük nedeni ile, daha sonra ise sıklık sırasına göre kreş-okul taraması, tekrarlayan ASYE, postoperatif materyalde kazeifiye granulom saptanması, perikardiyal efüzyon, bronşektazi nedeni ile TCT yapılmıştı. QFT-G testi pozitif bulunan sekiz hastanın, altısı kronik öksürük nedeni ile başvuran grupta idi. Kreş-okul taraması nedeni ile TCT yapılan hastaların hepsinin QFT-G testi negatif idi.

QFT-G testi hastaların 47'sinde (%85.5) negatif olup, sekiz hastada (%14.5) pozitif bulunmuştur. QFT-G testi negatif olan 47 hastanın yaş ortalaması 92.9 ± 52.6 (6 ay-216 ay), pozitif olan sekiz hastanın 107.3 ± 48.8 (26 ay-178 ay) idi. QFT-G testi sonucu negatif ve pozitif olanlar arasında yaş bakımından istatistiksel açıdan fark tespit edilmedi.

TCT çapı ile QFT-G testi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. TCT çapı daha yüksek olanlarda QFT-G testinin pozitif çıkma olasılığı 1.370 kat daha yüksek olarak bulundu.

Hastaların hepsine PA ve yan akciğer grafisi çekildi, 24'üne BT uygulanıp değerlendirildi. QFT-G testi pozitif olan sekiz hastadan altısının akciğer grafisi ve BT bulguları normal olarak değerlendirildi, bu hastalardan biri histopatolojik olarak

abdominal TB tanısı aldı. Tekrarlayan ASYE nedeni ile başvuran, akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen bir hastanın BT'sinde sağ hiler lenfadenopati saptanmasıyla, kronik öksürük nedeni ile başvuran, akciğer grafisinde perihiler peribronşiyal infiltrasyonu saptanan bir hastada BT'sinde kollaps konsolidasyon saptanmasıyla TB enfeksiyonu tanısı aldı. QFT-G testi pozitif olup akciğer grafisi ve BT bulguları normal olan hastalar da LTBE tanısı aldı.

Çalışmaya alınan hastaların 35'i (%63.6) sağlam çocuk olarak değerlendirildi. Geriye kalan 18'i (%32.7) astım, biri (%1.8) FMF tanısı aldı. Kronik öksürük ile başvuran hastalardan biri nefrotik sendrom nedeniyle izlenmekteydi.

QFT-G testi negatif olan 47 hastaya tedavi verilmedi, QFT-G testi pozitif olan sekiz hastanın beşine (%9.1) INH profilaksisi, üçüne (%5.4) üçlü anti-TB (INH-RIF-PZA) tedavi verildi. Birbuçuk yıllık izlem boyunca hiçbir hastada aktif TB enfeksiyonu gelişmedi.

Sonuç olarak; BCG aşısının yaygın olarak uygulandığı gelişmekte olan ülkelerde özellikle düşük riskli bireylerde TCT sonuçlarının IFN- γ tabanlı testlerle konfirme edilmesinin yanlış pozitif sonuçları azaltarak gereksiz koruyucu tedavileri ve yan etkileri önleyeceği, yapılacak geniş kapsamlı kontrollü izlem çalışmaları ile bu testlerin gelecekte daha yaygın olarak kullanılacağı kanaatine ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1-WHO report 2008 Global tuberculosis control Eriřim:
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/chapter_1/en/index3.html.
- 2-Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-776.
- 3-Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356: 1099-1104.
- 4-Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005.
- 5-WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009.
- 6-Mycobacterium tuberculosis. Eriřim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser>.
- 7- Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA. "Approved lists of bacterial names." *Int J Syst Bacteriol* 1980; 30: 225-420.
- 8-McNeil M, Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell envelope of mycobacteria in relation to bacterial physiology, pathogenesis, and drug resistance: Some thoughts and possibilities arising from recent structural information. *Res Microbiol* 1991; 142:451.
- 9- Karaca O, Rota S, Tüberküloz İmmunolojisi. *Klinik Derg* 1995;8(2): 59-62.
- 10-Brennan PJ, Draper P. Ultrastructure of *Mycobacterium tuberculosis*. In: Bloom BR (ed). *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washington DC. American Society of Microbiology.1994; 271-84.
- 11-Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu Kitabı İstanbul 1999; 9-13.
- 12-Anna M. Mandalakas, and Jeffery R.Starke. Current Concept of Childhood Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 93-94.
- 13-WHO Report 2005: Global Tuberculosis control: Surveillance, planning, financing. Communicable diseases, World Health Organization, Geneva: 2005. WHO/HTM/TB/ 2005. 349.

- 14-Özkara Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F, Seymenoğlu S, Erdoğan A.R, Tellioğlu C, Koşan A.A, Kaya B, Koçoğlu F, Kibaroglu E. Bölge verileriyle Türkiye’de tüberküloz. *Toraks dergisi* 2002; 3: 178 -187.
- 15-Akops RF, Smith MHD. Tuberculosis. In: Long SS. Pickering LK, Prober CG(eds). *Principles and practice of pediatric Infections Diseases*. second ed. New York: Chur Chill Livingstone 2003; 791-810.
- 16-Gürkan F. Türkiye’de ve Dünyada Tüberküloz Epidemiyolojisi. İçinde: Dağlı E, Karakoç F (editörler). *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevi, 2007; 181-186.
- 17-Kartaloğlu Z, Bozkanat E, Öztürkeri H, Okutan O, İlvan A. BACTED yöntemi kullanılarak primer antitüberküloz ilaç direnci saptanan 365 tüberküloz olgusu. *Solunum* 2002; 4: 443-448.
- 18-Uçan S. Türkiye’de antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. *Tüberküloz ve toraks dergisi* 1994; 42: 219-230.
- 19-Çalışır HC. Tüberkülozda direnç sorunu ve dirençli tüberküloz tedavisi. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2001; 4: 47-56.
- 20-Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis. İn: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook*. 18 th ed. Newyork: W.B Saunders 2007: 1240-1254.
- 21-Toraks Derneği Okulu, Tüberküloz Epidemiyoloji ve Kontrolü. Antalya.2005: 1-11.
- 22-21. yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun. 2003: 48-58.
- 23-Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM; American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Nov 4;54 (RR-12):1-81. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Nov 18; 54(45): 1161.
- 24-Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 30;54(RR-17): 1-141.

- 25-Jerant AF, Bannon M, Rittenhouse S. Identification and management of tuberculosis. *Am Fam Physician*. 2000 May 1;61(9): 2667-78.
- 26-Anna M. Mandalakas, Starke J.R. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Disease. In: Chernick V, Boat T.F, Wilmott R.W, Bush A. *Kending's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Saunders Elsevier. 7 th ed. 507-522.
- 27-Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis İnfection in Child ren and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-1201.
- 28-Morcillo N. Tuberculosis in Children. In: Palamino, Leão, Ritacco. *Tuberculosis 2007. From basic science to patient care*. First edition. 525-557.
- 29-Smith KC. Tuberculosis in children. *curr probl pediatric* 2001; 31(1): 5-30.
- 30-Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(2): 93-104.
- 31-Gümüşlü F, Özkara S, Özkan S, Baykal F, Güllü U. Türkiye'de Verem Savaşı, 2007 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı Ankara 2007.
- 32-Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23): 1860-6.
- 33-Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 2): 221-47.
- 34-Uçan ES, Sevinç C, Abadoğlu O, Arpas S, Ellidokuz H. Tüberküloz test sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 25-29.
- 35-Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 1995 Sep 8; 44(RR-11): 19-34.

- 36-McColloster P, Neff NE. Outpatient management of tuberculosis. *Am Fam Physician*. 1996 Apr; 53 (5): 1579-94.
- 37-Iseman MD. *Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu*. Çeviren: Ş. Özkara. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2002: Bölüm 4: 63-96.
- 38-Li H, Ulstrup JC, Jonassen TO, Melby K, Nagai S, Harboe M. Evidence for absence of the MPB64 gene in some substrains of *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun*. 1993 May; 61 (5): 1730-4.
- 39-Mustafa AS, Amoudy HA, Wiker HG, Abal AT, Ravn P, Oftung F, Andersen P. Comparison of antigen-specific T-cell responses of tuberculosis patients using complex or single antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol*. 1998 Nov; 48 (5): 535-43.
- 40-Wilcke JT, Jensen BN, Ravn P, Andersen AB, Haslov K. Clinical evaluation of MPT-64 and MPT-59, two proteins secreted from *Mycobacterium tuberculosis*, for skin test reagents. *Tuber Lung Dis*. 1996 Jun; 77 (3): 250-6.
- 41-Nakamura RM, Velmonte MA, Kawajiri K, Ang CF, Frias RA, Mendoza MT, Montoya JC, Honda I, Haga S, Toida I. MPB64 mycobacterial antigen: a new skin-test reagent through patch method for rapid diagnosis of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 Jul; 2(7): 541-6.
- 42-Sorensen AL, Nagai S, Houen G, Andersen P, Andersen AB. Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995; 63: 1710-1717.
- 43-Çelik U, Kocabaş E. New diagnostic tool of tuberculosis: interferon-gamma assays. *Tuberk Toraks* 2007; 55 (1):108-117.
- 44-Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 49 -55.
- 45-Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical Utility of Interferon Gamma Assay in the Diagnosis of Tuberculosis. *J Am Board Fam Med* 2007; 20 (6): 540-547.

- 46-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.
- 47-Centers for Disease Control and Prevention. Forging partnerships to eliminate tuberculosis, 2007.<http://www.cdc.gov/tb/pubs/forge/default.htm>. Accessed April 22, 2009.
- 48-Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A; Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep. 2005 Dec 16; 54 (RR-15): 49-55.
- 49-Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Oct; 3 (10): 847-50.
- 50-Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev.2000; (2): CD001363.
- 51-Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA. 1999 Mar 17; 281 (11): 1014-8.
- 52-A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. Am Rev Respir Dis. 1992 Jan; 145 (1): 36-41.
- 53-Gao XF, Wang L, Liu GJ, Wen J, Sun X, Xie Y, Li YP. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Oct; 10 (10): 1080-90.

- 54-m1/26 Centers for Disease Control and Prevention (CDC); American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Aug 8; 52 (31): 735-9.
- 55-A consensus panel report of the American College of Chest physicians. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest* 1998; 114: 133-173.
- 56-Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B; Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition, 2008; 397: 1796
- 57-Hsu KH. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA.* 1984 Mar 9; 251 (10): 1283-5.
- 58-Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis.* 1993 Dec;17 (6): 968-75.
- 59-Ito K, Hoshino H, Nakazono T, Masuyama H, Sugita H, Yoshiyama T, Kato S.[Liver damage in treatment of latent tuberculous infection by isoniazid]. *Kekkaku.* 2006 Nov;81 (11): 651-60.
- 60-Kartaloğlu Z, Okutan O, Kunter E. Aktif Akciğer Tüberkülozunda Tedavi Başlangıcındaki Rutin Hematolojik-Radyolojik Bulgular ve Yayma Negatifleşme Süresi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 110- 113.
- 61-Koçoğlu F, Yücel B, Uysal M, Mandı M. BCG' li Çocuklar Üzerinde Yıllık Enfeksiyon Riski Hesabı. *Tüberküloz ve Toraks* 1995; 43: 7-12.
- 62-Okman P, Dindar A, Çam M, Sun F: Pediatri pratiğinde PPD Testi. *Klinik Gelişim Dergisi.* 5: 3058, 1994.
- 63-Kariminia A, Sharifnia Z, Aghakhani A, Banifazl M, Eslamifar A, Hazrati M, Ramezani A. Comparison of QuantiFERON TB-G-test to TST for detecting latent tuberculosis infection in a high-incidence area containing BCG-vaccinated population. *J Eval Clin Pract.* 2009 Feb; 15 (1): 148-51.
- 64-Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest.* 2009 Apr; 135 (4): 1010-8.

- 65-Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8 (5): 658-674.
- 66-Bergamini BM, Losi M, Vaianti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M, De Giovanni D, Rumpianesi F, Fabbri LM, Balli F, Richeldi L. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics*. 2009 Mar; 123 (3): e419-24.
- 67-Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Boom WH, Mugerwa RD, Whalen CC. Whole blood interferon-gamma responses to mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS ONE* 2008; 3 (10): e3407.
- 68-Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for Mycobacterium tuberculosis infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Feb; 22 (1): 71-6.
- 69-Çağlayan V, Hastane Çalışanlarında Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında Tüberkülin Cilt Testi ile Quantiferon-TB Gold Testinin Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi İstanbul 2006.
- 70-Higuchi K, Harada N, Fukazawa K, Mori T. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008 May; 88 (3): 244-8.
- 71-Bozkanat E, Ciftci F, Apaydın M, Kartaloğlu Z. İstanbul il merkezinde bir askeri okulda tüberkülin cilt testi taraması; tüberküloz ve toraks dergisi 2005; 53(1): 39-49.
- 72-Sakar A, Göktalay T, Dağyıldızı L, Yıldırım C, Yorgancıoğlu A. Manisa ilinde okul çocuklarında tüberküloz taraması. *Toraks dergisi* 2003; 1: 038-042.
- 73-Çevik A, Tüberküloz hastalarının eviçi temaslılarında tüberküloz enfeksiyonu tanısında tam kan γ -interferon testi (QuantIFERON –TB GOLD) ile tüberkülin cilt testinin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi İstanbul 2004.
- 74-Soysal A, Türel O, Toprak D, Bakir M. Comparison of positive tuberculin skin test with an interferon-gamma-based assay in unexposed children. *Jpn J Infect Dis*. 2008 May; 61 (3):192-5.

- 75-Soysal A, Bahçeciler N, Barlan I, Bakir M. Lack of an inverse association between tuberculosis infection and atopy: by T-cell-based immune assay (RD1-ELISpot). *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Dec; 19 (8): 709-15.
- 76-Yilmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy*. 2000 Jul; 55 (7): 664-7.
- 77-Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax*. 2000 Jun; 55 (6): 454-8.
- 78-Munoz, F.M, Starke, J.R, (2006) Childhood tuberculosis. In: Raviglione MC (ed) Reichman and Hershfield's tuberculosis: a comprehensive, international approach, 3rd edn, part1, vol 219. Informa Healthcare USA, New York, pp 307-344.
- 79-Rigouts L. Clinical practice: diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur JPediatr*. 2009 Nov; 168 (11): 1285-90.
- 80-Starke, J.R, Munoz F, Tuberculosis. In: Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th edition). Philadelphia, Saunders, 2007; pp: 1240-1254
- 81-Jacobs R, Starke J, Mycobacterium tuberculosis. Jeffrey Long SS, Pickering LK, Charles GP (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (2nd edition). Philadelphia, 2003.
- 82-Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006; 1: 35-44.
- 83-Vinton P, Mhrshahi S, Johnson P, Jenkin GA, Jolley D, Biggs BA. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Mar; 30 (3): 215-21.
- 84-Converse PJ, Jones SL, Astemborski J. Comparison of a tuberculin interferon – gamma assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1997; 176 (1): 144-150.

- 85-Johnson PDR, Stuart RL, Grayson **ML**. Tuberculin-Purified Protein Derivative-, MPT-64, ESAT-6-stimulated **Gamma** Interferon Responses in Medical Students before and after Mycobacterium **bovis** BCG Vaccination and in Patients with tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol. 1999; 6: 934-937.
- 86-Özkan H, Çam H, Kasapçopur **Ö**, Taştan Y, Çocuklarda belirgin eritrosit sedimentasyon yüksekliği ile ilişkili hastalıklar. Türkiye Klinikleri, Journal of Pediatrics Sciences. Yıl:2003, cilt: 38, sayı: 1.
- 87-Tanır G, Kuyucu N, Bakırtaş A, **Yöney** A, Çocukluk Çağı Tüberkülozunun Tanısı. T Klinikleri J Pediatr 2000,9.
- 88-Marais BJ, Pai M. New approaches **and** emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis. Paediatr Respir Rev. 2007 Jun; 8 (2): 124-33.
- 89-Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya **Y**. Use of QuantiFERON((R))-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a **high** school. Respirology. 2007; 1: 88-92.