



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL
SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ
Klinik İdari ve Eğitim Sorumlusu: Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI

HIV ENFEKTE HASTALARDA LATENT TÜBERKÜLOZ
ENFEKSİYONUNU BELİRLEMEDE TÜBERKÜLİN DERİ
TESTİ VE T-SPOT.TB TESTLERİNİN ETKİNLİĞİ

Dr.Umut Devrim BİNAY

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Hastanemiz Yöneticisi Sayın **Prof. Dr. Özgür YİĞİT'e**

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda tecrübelerini ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam, Sayın **Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI'ya**

Klinik ve laboratuarda birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, **Uzm. Dr. Ferda SOYSAL, Uzm. Dr. M.Zeki BOZTAŞ, Uzm. Dr. Ümit TÖZALGAN, Uzm. Dr. Gülşen YÖRÜK, Uzm. Dr. Münire FİDAN, Uzm. Dr. Mehmet Berfe CANBERK, Uzm. Dr. Ferda AKTAŞ, Uzm. Dr. Aysel KARATAŞ**, aynı zamanda tez çalışmam sırasında da yardımlarını esirgemeyen **Uzm. Dr. Gülhan EREN** ve **Uzm. Dr. N.Didem SARI'ya**,

Zorlukları ve mutlulukları paylaştığım, geçirdiğim beş yıla anlam katan sevgili arkadaşlarım; **Uzm. Dr. Esra FERSAN, Uzm. Dr. Ahmet Cem Yardımcı, Dr. Hesna TAK, Dr. Cansu ÇİMEN, Dr. Burcu BAYRAK, Dr. Ayten İSGENDEROVA, Dr. Şaban GÖLCÜ, Dr. Fatma Merve KOÇAK** ve diğer hekim arkadaşlarıma,

Şükran CÜRGÜ, Seda KETEN, Ayşe KARAN, Dilan BULUT, Yağmur ATEŞÇİ, Vesile USTA, Cahit KARATAŞ, diğer hemşire arkadaşlarım, servis personelinin tümü ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli sekreterlerimiz **Mihrap DURMAZ** ve **Dilek ÇOBAN'a** ve tüm poliklinik hemşirelerine,

Bugünlere gelmemde emeği olan ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili aileme,

Daima yanımda hissettiğim ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim **Şengül KORKMAZ BİNAY'a** tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER	İİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İİİ
TABLolar LİSTESİ.....	İV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	Vİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HIV ve TÜBERKÜLOZ	2
2.2.LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU	3
2.2.1. Tüberkülin Deri Testi.....	4
2.2.2.İnterferon Gamma Salınım Yöntemleri	6
2.2.2.1.QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-Gold IT) Testi	7
2.2.2.2.T-SPOT.TB Test	7
2.2.3.Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında TDT ve IGRA Testlerinin Kullanımı	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
4. BULGULAR.....	12
4.1.HIV Enfekte Hastaların Bireysel ve Hastalığına İlişkin Bulgular	12
4.2.T-SPOT.TB Testi ve TDT Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesine Ait Bulgular.....	14
4.3.HIV Enfekte Hastaların Bireysel ve Hastalığına İlişkin Özelliklerinin T-SPOT.TB Testi ve TDT Üzerine Etkisini Belirlemeye İlişkin Bulgular	15
4. TARTIŞMA	23
5. KAYNAKLAR	28
EPK KARARI.....	34
ETİK KURUL KARARI	35

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	: Anti Retroviral Tedavi
BCG	: Bacille Calmette-Guerin
CD4	: Cluster of Differentiation 4
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFP	: Kültür Fitrat Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ELISPOT	: Enzyme-linked Immunospot
EPK	: Eğitim Planlama Koordinasyonu
ESAT-6	: Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IFN-γ	: İnterferon gamma
IGRA	: Interferon Gamma Releasing Assay
İ.E.A.H	: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
KAEEK	: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
LTBI	: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
QFT	: Quantiferon
PA AC	: Posteroanterior Akciğer
PPD	: Purified Protein Derivative
PPD-S	: Purified Protein Derivative Standart
RNA	: Ribonükleik Asit
SFU	: Spot Forming Units
T.C	: Türkiye Cumhuriyeti
TBC	: Tüberküloz
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
TU	: Tuberculin Unit

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1- TDT'nin Değerlendirilmesi.....	6
Tablo 1.1- HIV Enfekte Hastaların Bireysel Özelliklerinin Dağılımı.....	12
Tablo 1.2- HIV Enfekte Hastaların Hastalığına İlişkin Özelliklerinin Dağılımı.....	13
Tablo 1.3- HIV Enfekte Hastalarda TDT ve T-SPOT.TB Testlere İlişkin Bulguların Dağılımı.....	13
Tablo 2- T-SPOT.TB Testi ve TDT Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesine Ait Bulgular.....	14
Tablo 3.1- Cinsiyet Gruplarına Göre TDT ve T-SPOT.TB Testi Sonuçlarının Dağılımı.....	15
Tablo 3.2- Yaşa Göre TDT ve T-SPOT.TB Testi Sonuçlarının Dağılımı.....	15
Tablo 3.3- TDT Ölçüm Değerlerinin Yaş İle İlişkisi.....	16
Tablo 3.4- TDT Ölçüm Değerlerinin Cinsiyet İle İlişkisi.....	16
Tablo 3.5- HIV-RNA, Tedavi Alıp-Almama, TBC'li Biriyle Karşılaşıp-Karşılaşmama, BCG Aşısı Varlığına Göre TDT ve T-SPOT.TB Test Sonuçlarının Dağılımı.....	17
Tablo 3.6- CD4+ T Lenfosit Sayısına Göre T-SPOT.TB ve TDT Sonuçlarının Dağılımı.....	18
Tablo 3.7- CD4+ T Lenfosit Sayısı ve TDT Ölçüm Değeri Arasındaki İlişki.....	20
Tablo 3.8- TDT ve CD4+ T Lenfosit Sayısının %95 Confidence Interval'e Göre İlişkisi.....	21

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.TDT ve CD4+ T Lenfosit Sayısı Arasındaki İlişki.....	19
Şekil 2.T-SPOT.TB Test ve CD4+ T Lenfosit Sayısı Arasındaki İlişki.....	20
Şekil 3.TDT Ölçüm Değerlerinin CD4+ T Lenfosit Sayısına Göre Dağılımı.....	21
Şekil 4-TDT ve CD4+ T Lenfosit Sayısının %95 Confidence Interval'e Göre Dağılımı.....	22

ÖZET

HIV enfeksiyonlu hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyon, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonudur. Aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişmesini önlemede en önemli basamak latent tüberküloz enfeksiyonunun(LTBI) tanınması ve tedavi edilmesidir. LTBI tanısında TDT ve IGRA testler kullanılmakta olup standart bir uygulama yoktur. Çalışmamızda HIV enfekte hastalarda LTBI'nin tanısında TDT ve IGRA testlerden biri olan T-SPOT.TB Testi'nin etkinliğini araştırdık.

Daha önce aktif tüberküloz enfeksiyonu geçirmemiş, LTBI nedeniyle tedavi almamış ve başvuru anında aktif tüberküloz enfeksiyonu olmayan, Haziran 2015-Mart 2016 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran 100 HIV enfekte hasta, kesitsel olarak değerlendirildi. Hastalardan başvuru anında T-SPOT.TB test için kan örneği alındıktan sonra TDT yapıldı.

Çalışmamıza katılan hastaların %87'sinin erkek, %13'ünün kadın ve yaş ortalamalarının 40,2; %68'inin HIV-RNA'sının pozitif, %32'sinin ise negatif olduğu; %86'sının tedavi aldığı, %14'ünün tedavi almadığı; CD4+ T lenfosit sayı ortalamalarının 605 hücre/mm³(26-1313) olduğu; %16'sının TBC'li biriyle karşılaşma öyküsü varken, %82'sinin TBC'li biriyle karşılaşmadığı; %81 hastanın BCG aşısının olduğu, %15'inin ise olmadığı saptandı. TDT pozitifliği %22,9, T-SPOT.TB test pozitifliği %22 oranında saptandı ve iki test arasındaki uyum orta düzeydeydi(Kappa:0,491).

Hastaların yaş, cinsiyet, HIV-RNA pozitif/negatifliği, tedavi alıp/almama, BCG aşısı varlığı ve tüberkülozlu biriyle karşılaşma/karşılaşmama durumuna göre iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0,05). Hastaların CD4+ T lenfosit sayısı, TDT pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti(p:0,007) ve CD4+ T lenfosit sayısı arttıkça TDT ölçüm değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı izlendi(p:0,003). T-SPOT.TB test pozitif/negatif sonuçlar ile CD4+ T lenfosit sayı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,289).

Sonuç olarak, alışmamızda CD4+ T lenfosit sayısı dūřtūe TDT'nin pozitif saptanma olasılığının azaldığı, T-SPOT.TB testin ise CD4+ T lenfosit sayısından etkilenmediği gōsterilmiřtir.

Anahtar kelimeler: HIV, latent tūberkūloz enfeksiyonu, TDT, IGRA



ABSTRACT

The most common opportunistic infection in HIV-infected patients is *Mycobacterium tuberculosis* infection. The most important step to prevent active tuberculosis infection is to recognize and treat latent tuberculosis infection (LTBI). TST and IGRA tests are used for LTBI and there is no standard practice. We investigated the efficacy of the T-SPOT.TB test, one of the IGRA tests, and TST to detect LTBI in HIV-infected patients.

A total of 100 HIV-infected patients who did not have active tuberculosis infection, who had not received treatment for LTBI and who did not have active tuberculosis infection at the time of admission and who applied to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Policlinic between June 2015-March 2016 were evaluated cross-sectionally. TST was performed after blood samples were taken from patients for the T-SPOT.TB test at the time of application.

Of the patients who participated in the study, 87% were male, 13% were female and the average age was 40.2; 68% were positive for HIV-RNA and 32% were negative; 86% received treatment, 14% did not receive treatment; mean CD4+ T lymphocyte count was 605 cells/mm³ (26-1313); 16% had an encounter with a TB person, 82% did not meet a TB person; 81% of the patients were found to have BCG vaccine scar, and 15% were not. TST was positive in 22.9% and T-SPOT.TB test was positive in 22% of the patients and the concordance between the two tests was moderate(Kappa:0,491).

There was no statistically significant difference between two tests according to age, gender, HIV-RNA positive/negative status, presence/absence of treatment, presence of BCG vaccination and encountering/not meeting someone with tuberculosis ($p > 0,05$). The CD4 + T lymphocyte counts of patients were statistically significantly higher in patients with TST positive results ($p:0.007$). It was observed that as the CD4+ T lymphocyte counts increased, the measurement of TST induration diameter increased in a statistically significant manner ($p:0.003$). There was no statistically significant

difference between T-SPOT.TB test positive/negative results and mean CD4 + T lymphocyte counts (p:0,289).

In conclusion, our results indicate that as the CD4 + T lymphocyte counts decreases, the probability of positive detection of TDT decreases, whereas T-SPOT.TB is not affected by the CD4 + T lymphocyte counts.

Key words: HIV, latent tuberculosis diagnose, TST, IGRA



1. GİRİŞ VE AMAÇ

HIV enfeksiyonlu hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyon, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonudur. Aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişmesini önlemede en önemli basamak latent tüberküloz enfeksiyonunun tanınması ve tedavi edilmesidir (1,3,4). Tüberkülozun orta endemik olduğu ülkemizde latent tüberküloz enfeksiyonu varlığı HIV enfekte hasta grubunda mutlaka aranmalıdır.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında bir altın standart test yoktur. Uzun yıllardır kullanılan tüberkülin deri testinin BCG aşısı yapılmış olan ve tüberküloz dışı mikobakterilerle enfekte hasta grubunda yanlış pozitif test sonuçları vermesi, testin uygulanması ve okunmasının iki ayrı hasta vizitini gerektirmesi ve ciddi immunsupresyonda negatif sonuçlar vermesi gibi dezavantajları vardır (2,4-7). Daha yeni bir geçmişe sahip olan interferon gama salınım metodları ise BCG aşısı olanlarda ve tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarından etkilenmemekte iken yüksek maliyetleri kullanımlarını sınırlamaktadır(8,9). IGRA testlerinden biri olan T-SPOT.TB test, Quantiferon testine göre yapılan bazı çalışmalarda daha sensitif bulunmuştur (10-15).

Bu çalışmanın amacı HIV enfekte bireylerde latent tüberküloz enfeksiyonunu belirlemede rutinde kullandığımız tüberkülin deri testlerinden biri olan PPD testi ile T-SPOT.TB testinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis complex* tarafından oluşturulan, akciğerler başta olmak üzere bütün sistemleri tutabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. İnsanlık tarihinin en eski ve en bulaşıcı hastalıkları arasında olup dünyanın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Dünyada HIV enfeksiyonundan sonra tek bir enfeksiyöz ajana bağlı ölüme neden olan ikincidir(16).

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ), hastalığın global olarak önlenmesi, tanısının konulması ve tedavisinin yapılabilmesi için 1997 yılından bu yana yıllık tüberküloz kontrolü raporu yayınlamaktadır. DSÖ verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri *Mycobacterium tuberculosis* basili ile enfektedir ve bu insanlarda hayatları boyunca % 5-10 oranında tüberküloz hastalığı gelişme riski vardır (16).

2015 yılında, dünya genelinde yaklaşık 10.4 milyon yeni tüberküloz vakası görülmüş ve bunların 1.8 milyonu hayatını kaybetmiştir. Bu yeni vakaların 1.2 milyonu HIV ile enfekte kişilerdir ve bunların 400 bini hayatını kaybetmiştir(16). Ülkemizde ise 2015 yılında tüberküloz prevalansı 16,2/100.000 olarak saptanmıştır ve bu hastaların % 0.5'ü HIV ile enfektedir. Fakat tüberküloz hastalığı olan kişilere HIV testi yapma oranı %69,7 olarak bildirilmiştir(17).

2.1. HIV ve TÜBERKÜLOZ

HIV ile enfekte hastalarda aktif tüberküloz hastalığı önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tüberküloz, HIV/AIDS hastalarında halen

en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. Öyle ki HIV enfekte kişilerde ölümlerin 1/3'ü tüberküloza bağlı olmaktadır ve tüberküloza bağlı ölümlerin yaklaşık %30'u HIV ile enfektedir(1,16,18).

HIV serokonversiyonu geliştikten sonraki ilk yıl içerisinde aktif tüberküloz gelişme olasılığı 2 kat artmaktadır(19). Bu durum HIV serokonversiyonu sonrası CD4+ T lenfosit sayısındaki görülen düşüşle açıklanmaktadır(19). HIV enfeksiyonu olan kişilerde aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişme riski ise 20-37 kat artmış olup her sene yaklaşık %10 oranında latent tüberkülozun reaktivasyon riski vardır ki bu oran sağlıklı bireylerde hayatları boyunca % 5-10 arasındadır(16,19,20).

Tüberküloz, HIV/AIDS hastalarında her CD4+ T lenfosit düzeyinde görülebilmektedir. Kişinin immünitesinin durumuna göre farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. CD4+ T lenfosit sayısı 350 hücre/mm³'ün üzerinde olanlarda akciğer tutulumu normal popülasyondan farklılık göstermezken daha düşük CD4+ T lenfosit sayısı varlığında atipik akciğer tutulumları ve akciğer dışı tutulumlar daha sık karşımıza çıkacaktır(1,4,18).

HIV ile enfekte kişilere, morbidite ve mortalitenin önlenmesi için CD4+ T lenfosit düzeyine bakılmaksızın kombine anti-retroviral tedavi(ART) önerilmektedir. Hastalara ART başlanarak viral yükün saptanamaz düzeyin altında tutulması ve CD+ T lenfosit düzeylerinin normal düzeylere çıkarılması aktif tüberküloz gelişme riskini her ne kadar düşürse de normal popülasyona göre yine de artmış risk devam etmektedir. Bu riski engellemenin başlıca yolu latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısını koymak ve tedavisini yapmaktır(21-26).

2.2.LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

İnhalasyon yoluyla alınan canlı tüberküloz basili sonrasında ilk 5 yılda, kişide %5 oranında aktif tüberküloz hastalığı gelişme riski vardır. %95 oranında ise kişide hastalık oluşmaz fakat basiller dormant halde yaşayabilir ve bu durum latent tüberküloz enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kişi bu dönemde asemptomatiktir ve bulaştırıcı

değildir(1). Kişinin bağışıklığının baskılanması durumunda reaktivasyon riski vardır ve bu oran HIV enfekte kişilerde her yıl yaklaşık %10 civarındadır(1,16,20).

Reaktivasyonun önlenmesi için latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısının konulması ve tedavisinin yapılması gerekmektedir. Latent tüberkülozun tanısında tüberkülin deri testi(TDT) ve interferon gama salınım yöntemleri(IGRA) kullanılmaktadır. Her iki yöntemde de mikobakteri antijenlerine karşı(spesifik ya da non-spesifik) konağın vermiş olduğu hücrel immün yanıtın düzeyine bakılmaktadır(2).

Her iki testin de birbirine karşı avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. TDT'nin BCG aşısı ve atipik mikobakteri enfeksiyonu varlığında yalancı pozitif, ciddi immünsüpresyonda yalancı negatif sonuç vermesi ve testin uygulanması için iki ayrı hastane viziti gerektirmesi testin dezavantajlarıdır. Öte yandan IGRA testlerin BCG aşısı ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarından etkilenmemesi, immünsüpresyon varlığında da duyarlılığının yüksek olması ve ölçüm için tek hastane viziti gerektirmesi önemli avantajlarından olmakla birlikte pahalı olmaları kullanımını kısıtlamaktadır(1,2).

2.2.1. Tüberkülin Deri Testi

Tüberkülin deri testi *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte kişilerin belirlenmesinde kullanılan en eski yöntemdir. Bu testte basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberküloz basili ile enfekte olan kişilerde oluşturmuş olduğu geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ölçülür. Duyarlılığın oluşması için basil ile karşılaştıktan sonra 3–8 hafta gibi bir sürenin geçmesi gerekir. TDT için en sık kullanılan antijen PPD'dir. PPD solüsyonu tüberküloz basili kültüründen protein presipitatlarının filtrasyonu ile elde edilmektedir. Elde edilen protein presipitatlarına tüberkülin denir. İlk PPD Seibert ve Gleen tarafından 1939 yılında üretilmiştir ve PPD-S adıyla bilinmektedir. Bütün dünyada PPD-S standart olarak kabul edilmektedir. Üretilen diğer PPD'lerin PPD-S ile eşit güçte oldukları biyolojik olarak gösterilmelidir (3). PPD-S'in standart 5 tüberkülin ünitesi (TÜ) dozu, 0,1mg/ 0,1ml dozundaki bir PPD-S'in gecikmiş deri testi aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. Ticari PPD solüsyonlarındaki standart test dozu, PPD-S'deki 5

TÜ'e eşdeğer doz olarak tanımlanır. Ticari preparatlara Tween eklenerek cam ve plastiğe yapışması azaltılmıştır. Bu nedenle solüsyon kaptan kaba aktarılmamalı, enjektöre çekildikten sonra en kısa sürede kullanılmalıdır. Solüsyon ışık ve ısıya dayanıksızdır. Karanlıkta korunmalıdır. Buzdolabında ise +2 ile +8 °C'de tutulmalıdır ve donmasına izin verilmemelidir (27).

Tüberkülin deri testinde PPD solüsyonu sol ön kolun 2/3 üst iç kısmına, mümkün olduğunca kılsız ve venlerden uzak bir bölgeye yapılmalıdır. Solüsyonun 5 TÜ eşdeğer olan 0,1 ml'si insülin enjektörüyle (27 gauge iğne) deri içine (intradermal) verilmelidir (Mantoux yöntemi). Enjeksiyon yapılırken iğnenin kesik ucunun yukarı gelmesine özen gösterilmelidir. Enjeksiyondan sonra test deri içerisine yapıldıysa 6-10 mm' lik beyaz renkli bir kabarcık oluşması beklenir, oluşmadıysa hemen ikinci test dozu birkaç cm uzak bir yere yapılmalıdır ve yer kaydedilmelidir(27).

Tüberküloz enfeksiyonu ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkülin deri testi yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salınır. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endürasyon oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıtla karıştırılmamalıdır. İlk 24 saatte ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonu kendini deride kızarıklık olarak gösterir. TDT okunurken 48-72 saat sonra, oluşan kızarıklık değil, sertlik (endürasyon) incelenmelidir. Endürasyon varlığı inspeksiyonla saptanabilirse de kalem ucuyla endürasyonun sınırlarının belirlenmesi daha duyarlı bir yöntemdir. Kalem deriye 45 derece açıyla test yapılan bölgeye doğru ilerletilir. Endürasyonun sınırına gelindiğinde kalem ucu deriye takılır. Bu nokta endürasyonun sınırı olarak kabul edilir. Test çevresinde bu işlem tekrarlanır. Şeffaf bir cetvelle kalemin takıldığı noktalar ölçülerek TDT sonucu milimetre cinsinden rapor edilir. Ön kolun doğrultusuna dik olan çap okunur. Eğer TDT 48-72 saat içinde ölçülmediyse 96 saate kadar ölçüm yapılabilir (27).

Endürasyon oluşmadıysa negatif yerine “0” mm olarak rapor edilmesi daha doğrudur. Test yerinde bül, vezikül gibi lezyonlar oluşabilir. Bunların klinik önemi yoktur. Lokal tedavi verilmez. Ağrı olursa analjezik ilaçlar oral yoldan önerilir (27).

TDT değerlendirilirken kişinin aşılama ve bağışıklık durumu göz önüne alınır. Bağışıklığı baskılanmış tanımına ise kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV/AIDS, diyabet, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar, kronik peptik ülser, kronik malabsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlar girmektedir.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre tüberkülin deri testinin yorumlanması aşağıdaki gibidir(Tablo 2.1).

Tablo 2.1- TDTnin Değerlendirilmesi

BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	BCG'ye atfedilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-9 mm	Şüpheli kabul edilir, 1 hafta sonra test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri pozitif kabul edilir*.
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.**	

2.2.2.İnterferon Gamma Salınım Yöntemleri

IFN- γ , 12.kromozomda lokalize tek bir gene sahiptir ve genellikle CD4+T lenfositleri, nadiren de CD8+T lenfositleri tarafından salgılanan bir sitokindir(9). İlk klinik kullanıma giren testlerde stimulan antijen olarak PPD kullanılmışsa da, daha yeni testler *Mycobacterium tuberculosis*'e özgül antijenler olan Erken Sekretuar Antijenik

Hedef 6 (ESAT – 6) ve Kültür Filtrat Protein 10 (CFP – 10) ve antijen 7.7 (RV2645)'i kullanılmaktadır (9).

IFN gama tespitine yönelik testlerin daha spesifik olması, BCG ve tüberküloz dışı mikobakterilerden etkilenmiyor olması nedeniyle LTBI tanısında uygun olduğu kabul görmüştür (28).

Ticari olarak iki IFN- γ testi bulunmaktadır:

2.2.2.1.QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-Gold IT) Testi

Cellestis Limited tarafından Avustralya'da geliştirilmiştir(29). Bu ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) testi, ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 proteinlerini taklit eden peptid kokteyli ile inkübe edilen heparinize tam kandan IFN- γ salınımını tespit eder. QFT-Gold IT testi iki basamakta uygulanır:

a. Önce üç ayrı özel tüpe birer mL tam kan alınır. Birinci tüp (Nil tube) negatif kontrol için kullanılır ve sadece heparin içerir. İkinci tüp (TB antigen tube) ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 proteinlerini taklit eden peptid kokteylini içerir. Üçüncü tüp (mitojen tube) ise pozitif kontrol olarak kullanılır ve T-hücre mitojen fitohemaglutinin içerir. Kanlar alındıktan sonraki 16 saat içinde tüpler 37°C'de 16-24 saat inkübe edilir. Daha sonra tüpler santrifüj edilerek plazma ayrılır ve hemen çalışılmayacaksa -70°C'de saklanır.

b. Plazma IFN- γ düzeyi QFT ELISA kullanılarak ölçülür.

2.2.2.2.T-SPOT.TB Test

Diğer ticari IFN- γ testidir (Oxford Immunotec, Oxford, İngiltere). Prof. Lalvani ve arkadaşları tarafından 1990'lı yıllarda geliştirilmiştir ve bir eks vivo tüm gece ELISPOT (enzyme-linked immunospot) testidir(30). Periferik venöz kandan santrifüjle elde edilen mononükleer hücreler daha önceden IFN- γ antikorlarıyla kaplanmış olan plakelere (2.5 x 10⁵/her kuyucukta) konur. Bazı kuyucuklar hiç antijen içermez (negatif kontrol), bazıları fitohemaglutinin içerir (pozitif kontrol) ve bazıları da ESAT-6 ve

CFP-10 gibi peptidleri içerir. Bu plateler bütün bir gece boyunca 37°C'de %5 karbondioksitle inkübe edilir. İnkübasyondan sonra kuyucuklar yıkanır ve nokta oluşturan üniteler [spot forming units (SFUs)] otomatik ELISPOT okuyucusu (AID systems, Strassberg, Germany) tarafından sayılır. Eğer test kuyucukları negatif kontrol kuyucuklarının ortalamasından en az beş tane daha fazla nokta oluşturan hücre içeriyorsa sonuç pozitif olarak kabul edilir(31).

2.2.3.Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında TDT ve IGRA Testlerinin Kullanımı

HIV enfekte hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında henüz altın standart bir yöntem yoktur. Tanıda TDT ve IGRA testler kullanılmakta olup hangi testin kullanılması gerektiği ya da nasıl bir algoritma izlenmesine yönelik görüş birliği henüz oluşmamıştır. Her ülke kendi kaynakları çerçevesinde farklı algoritmalar izlemektedir. Bazı ülkeler (Portekiz, Slovakya, Birleşik Krallık gibi) her iki testin birlikte kullanılması gerektiğini önerirken, bazıları (İtalya, Kanada, İspanya gibi) başlangıç TDT negatif ise IGRA testleri önermektedir. Sadece İsviçre, Bulgaristan ve Fransa başlangıç olarak IGRA testleri önermektedir. ABD'de ise CDC başlangıç testi (hangi test olduğuna bakılmaksızın) negatif saptanırsa diğer yöntemin uygulanmasını ve ikinci test pozitif saptanırsa latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi verilmesini önermektedir(2).

Yapılan birçok çalışmada IGRA testlerin, BCG aşısı ve tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarından etkilenmediği ve tüberküloza spesifik antijenlere karşı yanıt verdiği gösterilmiştir. Fakat IGRA testlerin pahalı olması kullanımlarını kısıtlamaktadır. Örneğin; DSÖ, HIV ve tüberkülozun endemik olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde, IGRA testlerin kullanılmasını önermemektedir(32).

Yapılan çalışmalarda her ne kadar IGRA testlerin TDT'den daha üstün olduğu söylene de daha geniş çaplı prospektif çalışmaların yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır(33-35).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi(İ.E.A.H.) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde HIV enfekte hastalar, bilgi işlem tarafından elektronik ortamda, şifreli bir şekilde oluşturulmuş HIV Takip Formu ile takip edilmektedir. Hastaların bütün bilgileri (geçirilmiş hastalıklar, almakta olduğu tedavi, ne kadar süredir takipli olduğu, vb.) bu formda yer almaktadır. Hastalar, 3 ay aralıklarla HIV enfeksiyonunun durumu açısından CD4+ T lenfosit sayısı, HIV-RNA düzeyi, hemogram ve biyokimyasal testlerle izlenmektedir. Bunun yanında hastalar başta tüberküloz enfeksiyonu olmak üzere diğer fırsatçı hastalıkların varlığı açısından taranmaktadır.

Hastaların her kontrolünde aktif tüberküloz enfeksiyonu açısından detaylı fizik muayenesi, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri; latent tüberküloz enfeksiyonu açısından ise yılda bir TDT yapılmaktadır.

Çalışmamızda İ.E.A.H. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nden bu şekilde 2008-2017 yılları arasında takip edilen hastaların tedavi alıp almama durumu, HIV enfeksiyonunun evresine bakılmaksızın, HIV Takip Formu taranarak, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 100 hasta, Haziran 2015-Mart 2016 tarihleri arasında latent tüberküloz enfeksiyonu açısından kesitsel olarak değerlendirildi.

Çalışma grubunu, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalardan, polikliniğe başvuru sırasına göre çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar oluşturdu.

Çalışma öncesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı(2011-KAEK-50). Çalışmamızın T-SPOT.TB test giderleri, İ.E.A.H. Eğitim Planlama ve Koordinasyon(EPK) Fonu tarafından, 01.04.2015 tarihinde alınan EPK kurul kararıyla karşılandı. Çalışmada kullanılan TDT solüsyonları T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından tarafımıza hibe edilmiştir.

a. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- ✓ Başvuru anında veya son 1 ay içerisinde HIV-RNA, CD-4 düzeyi bakılmış,
- ✓ PA AC grafisi çekilmiş,
- ✓ Klinik ve laboratuvar olarak aktif tüberküloz enfeksiyonu dışlanmış,
- ✓ Daha önce aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonu nedeniyle tedavi almamış,
- ✓ Son 1 ay içerisinde TDT yapılmamış olma olarak kabul edildi.

b. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak;

- ✓ Başvuru anında aktif tüberküloz enfeksiyonu nedeniyle tedavi almakta olan hastalar,
- ✓ Daha önce aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi almış olan hastalar,
- ✓ Son 1 ay içerisinde TDT yapılmış olan hastalar,
- ✓ Başvuru anında aktif tüberküloz enfeksiyonu tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi

c. Çalışmaya dahil edilen her hastaya ayrıntılı onam formu imzalatıldı.

d. Hastaların latent tüberküloz enfeksiyonunu belirlemek amacıyla bu hasta grubuna başvuru anında TDT ve T-SPOT.TB testi yapıldı. Hastalardan başvuru anında T-SPOT.TB test için özel tüplere kan örneği alındıktan sonra TDT yapıldı. Alınan kan örneklerine T-Cell Xtend ayırıcı eklendikten sonra kurye aracılığıyla özel laboratuvara gönderildi. T-SPOT.TB test, Özel Gelişim Tıp Laboratuvarları'nda yapıldı ve sonuçlar pozitif veya negatif olarak tarafımıza bildirildi. TDT, hastaların ön kol volar yüzüne 0.1ml 5 TU PPD içeren tüberkülin solüsyonu olarak intradermal uygulandı ve 48-72

saat sonra oluşan endurasyonun transvers çapı mm cinsinden ölçüldü. Endürasyon çapı 5 mm ve üzeri olan sonuçlar pozitif olarak kabul edildi. TDT sonucu negatif olarak değerlendirilen olgulara 2 hafta sonra testin tekrarlanması planlandı. Fakat TDT negatif saptanan hastaların hiçbiri 2. kez TDT yapılması için hastaneye başvurmadı.

e. Hastaların HIV-RNA düzeyi, CD4+ T lenfosit düzeyi, tedavi alıp almadığı, yaş, cinsiyet, BCG aşısı varlığı, tüberküloz ile enfekte hasta ile karşılaşma durumu sorgulanarak kaydedildi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı koşulda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlanmadığından bağımsız iki grup Mann Whitney U test ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu bölümde, HIV Enfekte Hastalarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonunu Belirlemede Tüberkülin Deri Testi ve T-SPOT.TB Testlerinin Etkinliğini belirlemek amacı ile gerçekleştirilen araştırmadan elde edilen bulgular ve istatistiki analizler tablolar halinde sunuldu.

Araştırmanın bulguları;

1. HIV enfekte hastaların bireysel ve hastalığına ilişkin bulgular,
2. T-SPOT.TB testi ve TDT arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine ait bulgular,
3. HIV enfekte hastaların bireysel ve hastalığa ilişkin özelliklerinin; T-SPOT.TB Testi ve TDT üzerine etkisini belirlemeye ilişkin bulgular, başlıkları altında ele alındı.

4.1.HIV Enfekte Hastaların Bireysel ve Hastalığına İlişkin Bulgular

Tablo 1.1- HIV Enfekte Hastaların Bireysel Özelliklerinin Dağılımı (N=100)

Cinsiyet	Erkek	87 (87,0)
	Kadın	13 (13,0)
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		40,2±11,1 (19-65)

Tablo 1.2- HIV Enfekte Hastaların Hastalığına İlişkin Özelliklerinin Dağılımı (N=100)

HIV-RNA n (%)	Negatif	68 (68,0)
	Pozitif	32 (32,0)
Tedavi n (%)	Almıyor	14 (14,0)
	Alıyor	86 (86,0)
CD4+ T lenfosit sayısı Ort.±SD (Min-Maks)		605,8±275,9 (26-1313)
TBC'li hasta ile karşılaşma* n (%)	Hayır	82 (82)
	Evet	16 (16)
BCG aşısı** n (%)	Yok	15 (15)
	Var	81 (81)

*2 hastanın TBC'li hasta ile karşılaşma bilgisine ulaşılamamıştır.

**4 hasta TDT ölçümüne gelmediği için BCG aşısı varlığı öğrenilememiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların %87'si erkek, %13'ü kadın ve yaş ortalamaları 40,2(19-65) olarak saptandı. Hastaların %68'inin HIV-RNA'sı pozitif, %32'sinin ise negatif olarak saptandı. Hastaların %86'sı ART almaktayken, %14'ü tedavi almamaktaydı. CD+ T lenfosit sayı ortalaması 605 hücre/mm³(26-1313) olarak saptandı. Hastaların %16'sının TBC'li biriyle karşılaşma öyküsü varken, %82'si TBC'li biriyle karşılaşmamıştı ve 2 hastanın verilerine ulaşılamadı. Çalışmaya katılan 81(%81) hastanın BCG aşı skarı varken 15(%15) hastanın yoktu ve 4 hastanın verisine TDT ölçümüne gelmediği için ulaşılamadı(Tablo 1.1 ve 1.2).

Tablo 1.3- HIV Enfekte Hastalarda TDT ve T-SPOT.TB Testlere İlişkin Bulguların Dağılımı (N=100)

TDT* (mm) Ort.±SD (Min-Maks)		3,6±6,0 (0-20)
TDT n (%)	Negatif	74 (77,1)
	Pozitif	22 (22,9)
T-SPOT.TB testi n (%)	Negatif	78 (78,0)
	Pozitif	22 (22,0)

*4 hasta TDT ölçümüne gelmemiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların TDT ölçüm değerinin ortalaması 3,6 mm(0-20) olarak saptandı. 74(%77,1) hastanın TDT sonucu negatif saptanırken, 22(%22,9) hastada pozitif TDT saptandı. 4 hasta ise TDT ölçümü için hastaneye başvurmadı. TDT sonucu negatif olan hastalara 2 hafta sonra booster etki nedeniyle tekrar TDT yapılması

planlanmıştı fakat TDT sonucu negatif olan hastaların hiçbiri tekrar hastaneye başvurmadı. Çalışmamıza katılan hastaların 78'inin(%78) T-SPOT.TB testi negatif saptanırken 22'sinin(%22) sonucu pozitif olarak saptandı(Tablo 1.3).

4.2.T-SPOT.TB Testi ve TDT Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Tablo 2- T-SPOT.TB Testi ve TDT Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesine Ait Bulgular(N=96)

			T-SPOT.TB TESTİ		Toplam
			Negatif	Pozitif	
TDT	Negatif	n	66	8	74
		% Satır yüzdesi	89,2%	10,8%	100%
		% Sütun yüzdesi	88,0%	38,1%	77,1%
	Pozitif	n	9	13	22
		% Satır yüzdesi	40,9%	59,1%	100%
		% Sütun yüzdesi	12,0%	61,9%	22,9%
Toplam	n	75	21	96	
	% Satır yüzdesi	78,1%	21,9%	100%	
	% Sütun yüzdesi	100%	100%	100%	

Latent tüberküloz enfeksiyonunu belirlemede rutinde kullanılan TDT ile T-SPOT.TB testi arasındaki uyum katsayısı Kappa=0,491 olarak saptandı. Bu sonuç iki test arasındaki uyumun orta düzeyde olduğunu göstermektedir. 13 hastanın hem TDT hem de T-SPOT.TB test sonucu pozitif olarak saptandı. TDT sonucu pozitif saptanan 22 hastanın %40,9'unun T-SPOT.TB test sonucu negatifken, %59,1'inin pozitif olarak saptandı. TDT sonucu negatif saptanan 74 hastanın %89,2'sinin T-SPOT.TB test sonucu negatifken, %10,8'inin pozitif olarak saptandı. T-SPOT.TB test sonucu pozitif saptanan 21 hastanın ise %38,1'inin TDT sonucu negatifken, %61,9'unun pozitif ve T-SPOT.TB test sonucu negatif saptanan 75 hastanın %88'inin TDT sonucu negatif, %12'sinin ise pozitif saptandı. TDT ölçümü için gelmeyen 4 hasta bu analize dahil edilmedi. Dahil edilmeyen 4 hastadan birinin T-SPOT.TB test sonucu pozitif olarak saptandı(Tablo 2).

4.3.HIV Enfekte Hastaların Bireysel ve Hastalığa İlişkin Özelliklerinin T-SPOT.TB Testi ve TDT Üzerine Etkisini Belirlemeye İlişkin Bulgular

Tablo 3.1-Cinsiyet Gruplarına Göre TDT ve T-SPOT.TB Testi Sonuçlarının Dağılımı

		Cinsiyet				
		Erkek		Kadın		
		n	%	n	%	p
T-SPOT.TB Testi	Negatif	68	78,2	10	76,9	1,000
	Pozitif	19	21,8	3	23,1	
TDT*	Negatif	64	77,1	10	76,9	1,000
	Pozitif	19	22,9	3	23,1	

*4 hasta TDT ölçümüne gelmemiştir.

Erkek hastaların %21,8'inde T-SPOT.TB testi pozitifliği saptanırken, %22,9'unda TDT pozitifliği saptandı. T-SPOT.TB testi ve TDT pozitifliğinin kadın hasta grubunda saptanma oranının birbirine eşit ve %23,1 olduğu görüldü. Cinsiyet gruplarında, TDT ile T-SPOT.TB testi pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=1)(Tablo 3.1).

Tablo 3.2-Yaşa Göre TDT ve T-SPOT.TB Testi Sonuçlarının Dağılımı

		Yaş		
		Ort.±SD		p
T-SPOT.TB Testi	Negatif	39,6±11,1		0,168
	Pozitif	42,6±11,2		
TDT*	Negatif	40,5±11,6		0,879
	Pozitif	39,0±9,4		

*4 hasta TDT ölçümüne gelmemiştir.

TDT pozitif olan hastaların yaş ortalaması 39 iken T-SPOT.TB testi pozitif olan hastaların yaş ortalaması 42,6' idi ve TDT ile T-SPOT.TB testi pozitif/negatif hastaların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p>0,05)(Tablo 3.2).

Tablo 3.3- TDT Ölçüm Değerlerinin Yaş İle İlişkisi

		TDT (mm)
Yaş	rho	-0,011
	p	0,912

Hastaların yaşlarının artması ya da azalmasıyla, TDT ölçüm değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(Tablo 3.3).

Tablo 3.4- TDT Ölçüm Değerlerinin Cinsiyet İle İlişkisi

		TDT (mm)	
		Ort.±SD	p
Cinsiyet	Erkek	3,7±6,0	0,916
	Kadın	3,2±6,1	

Erkek hastaların TDT ölçüm değerlerinin ortalaması 3.7 mm, kadın hastaların ise 3,2 mm olarak saptandı ve cinsiyet gruplarına göre tüberkülin deri testi ölçüm ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,916)(Tablo 3.4).

Tablo 3.5-HIV-RNA, Tedavi Alıp-Almama, TBC'li Biriyle Karşılaşıp-Karşılaşmama, BCG Aşısı Varlığına Göre TDT ve T-SPOT.TB Test Sonuçlarının Dağılımı

HIV-RNA						
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	p
T-SPOT.TB TESTİ	Negatif	53	77,9	25	78,1	1,000
	Pozitif	15	22,1	7	21,9	
TDT	Negatif	50	78,1	24	75,0	0,731
	Pozitif	14	21,9	8	25,0	
Tedavi(ART)						
		Almıyor		Alıyor		
		n	%	n	%	p
T-SPOT.TB TESTİ	Negatif	10	71,4	68	79,1	0,502
	Pozitif	4	28,6	18	20,9	
TDT	Negatif	11	78,6	63	76,8	1,000
	Pozitif	3	21,4	19	23,2	
TBC'li İle Karşılaşma						
		Hayır		Evet		
		n	%	n	%	p
T-SPOT.TB TESTİ	Negatif	66	80,5	10	62,5	0,186
	Pozitif	16	19,5	6	37,5	
TDT	Negatif	64	80,0	10	62,5	0,189
	Pozitif	16	20,0	6	37,5	
BCG Aşısı						
		Yok		Var		
		n	%	n	%	p
T-SPOT.TB TESTİ	Negatif	9	60,0	66	81,5	0,088
	Pozitif	6	40,0	15	18,5	
TDT	Negatif	13	86,7	61	75,3	0,508
	Pozitif	2	13,3	20	24,7	

HIV-RNA'sı negatif olan hastaların %77,9'unun T-SPOT.TB test sonucu negatifken, %22,1'inin pozitif. Yine HIV-RNA'sı negatif olan hasta grubunda %78,1 oranında TDT negatifliği varken, %21,9 oranında TDT pozitifliği saptandı. HIV-RNA'sı pozitif olan grupta ise T-SPOT.TB test pozitifliği %21,9 iken, negatifliği %78,1 olarak saptandı. Aynı grupta TDT pozitifliği %25, negatifliği ise %75 olarak saptandı. HIV RNA pozitif/negatiflik durumuna göre her iki testin pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 3.5).

ART tedavisi alan hastaların %20,9'unun T-SPOT.TB testi pozitifken, %79,1'inin negatif. Aynı grupta TDT pozitifliği %23,2, negatifliği ise %76,8 oranındaydı. Tedavi almayan grupta ise T-SPOT.TB testi pozitiflik oranı %28,6 iken, %71,4 oranında T-SPOT.TB test negatifliği saptandı. Aynı grupta TDT pozitiflik oranı %21,4 iken, negatifliği %78,6 olarak saptandı. Tedavi alıp/almama durumuna göre her iki testin pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p>0,05$))(Tablo 3.5).

TBC'li biriyle karşılaşma öyküsü olan grupta TDT ve T-SPOT.TB test pozitiflik/negatiflik oranları birbirine eşitti ve sırasıyla %37,5 ve %62,5 olarak saptandı. Karşılaşmayan grupta ise %19,5 T-SPOT.TB pozitifliği, %80,5 negatifliği varken, bu oran TDT için sırasıyla %20 ve %80 olarak saptandı. TBC'li biriyle karşılaşp/karşılaşmama durumuna göre her iki testin pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p>0,05$))(Tablo 3.5).

BCG aşısı olan grupta T-SPOT.TB testi pozitiflik/negatiflik oranları sırasıyla %18,5 ve %81,5 iken, TDT pozitiflik/negatiflik oranları %24,7 ve %75,3 olarak saptandı. BCG aşısı olmayan grupta ise T-SPOT.TB testi pozitiflik/negatiflik oranları sırasıyla %40 ve %60 iken, TDT pozitiflik/negatiflik oranları %13,3 ve %86,7 olarak saptandı. İstatistiksel olarak her iki test arasında BCG aşısı varlığına göre anlamlı fark olmasa da TDT pozitifliği BCG aşısı olan grupta daha yüksekti($p=0,088$))(Tablo 3.5).

Tablo 3.6- CD4+ T Lenfosit Sayısına Göre T-SPOT.TB ve TDT Sonuçlarının Dağılımı

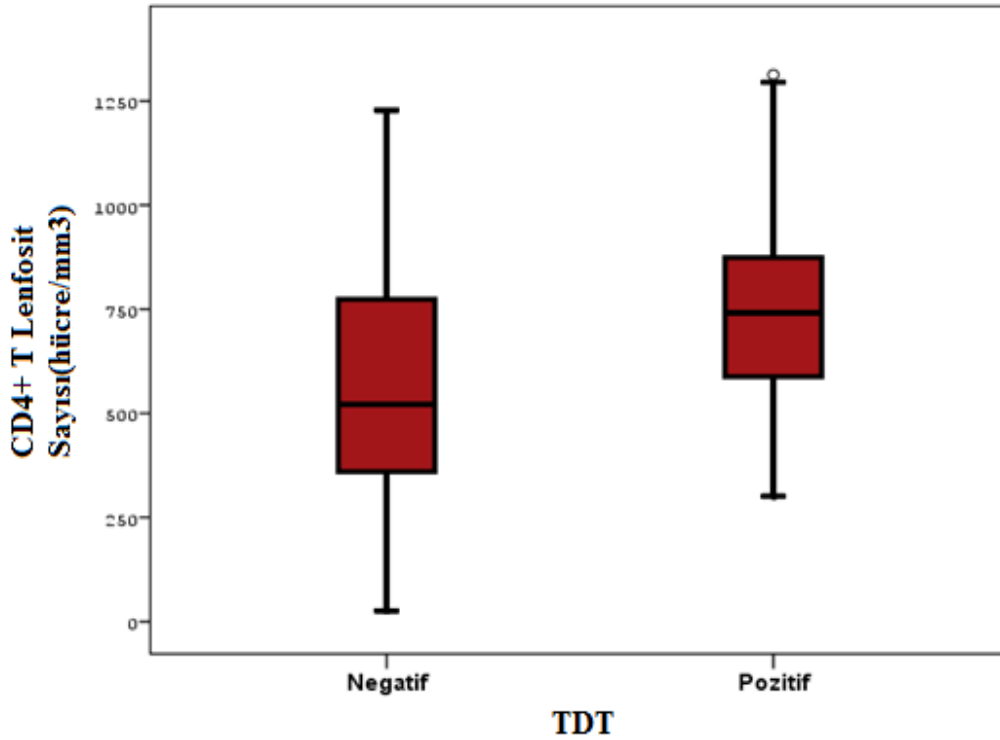
		CD-4+ T lenfosit(hücre/mm3)	
		Ort.±SD	p
T-SPOT.TB TESTİ	Negatif	585,2±261,9	0,289
	Pozitif	678,9±316,7	
TDT	Negatif	558,9±271,8	0,007
	Pozitif	740,0±257,6	

T-SPOT.TB testi pozitif olan hastaların CD4+ T lenfosit sayı ortalaması 678,9 hücre/mm3 iken, negatif olan hastaların CD4+ T lenfosit sayı ortalaması 585,2 hücre/mm3 olarak saptandı. T-SPOT.TB test pozitif/negatif sonuçlar ile CD4+ T

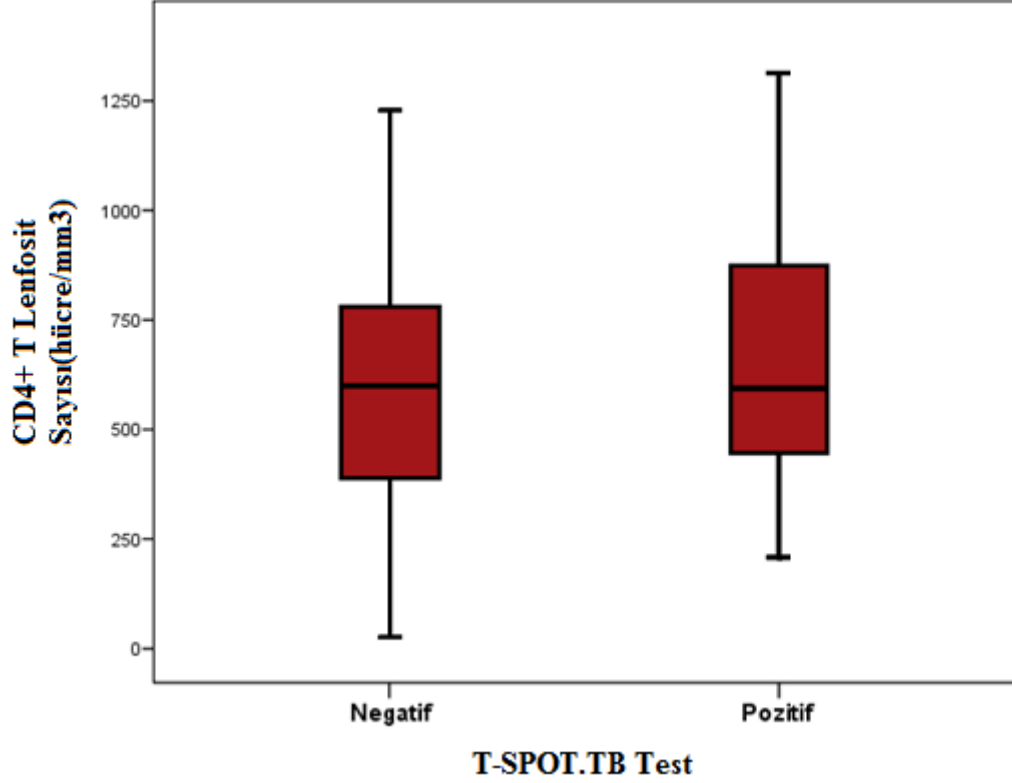
lenfosit sayı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,289$)(Tablo 3.6).

Tüberkulin deri testi pozitif olan hastaların CD4+ T lenfosit sayı ortalaması 740 hücre/mm³, negatif olanların ise 558 hücre/mm³ olarak saptandı. TDT pozitif olan grubun CD4+ T lenfosit sayısı, TDT negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti($p=0,007$)(Tablo 3.6).

Şekil-1'de TDT pozitif/negatif sonuçların, Şekil-2'de ise T-SPOT.TB pozitif/negatif sonuçların CD4+ T lenfosit sayısına göre dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 1.TDT ve CD4+ T Lenfosit Sayısı Arasındaki İlişki



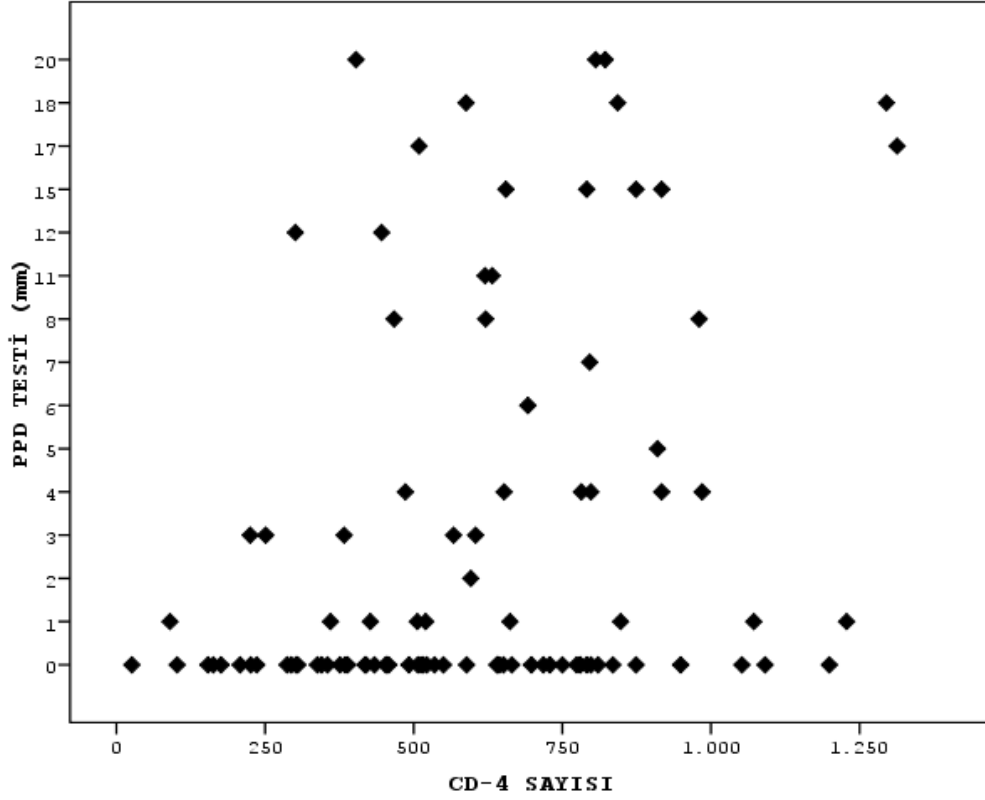
Şekil 2.T-SPOT.TB Test ve CD4+ T Lenfosit Sayısı Arasındaki İlişki

Tablo 3.7-CD4+ T Lenfosit Sayısı ve TDT Ölçüm Değeri Arasındaki İlişki

	TDT Ölçüm Değeri (mm)	
CD-4 SAYISI	rho	0,300
	p	0,003

Hastaların CD+ T lenfosit sayılarının arttıkça TDT ölçüm değerlerinin de arttığı gözlenmiş olup TDT ölçüm değerinin, CD4+ T lenfosit sayısı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptandı($p=0,003$)(Tablo 3.7).

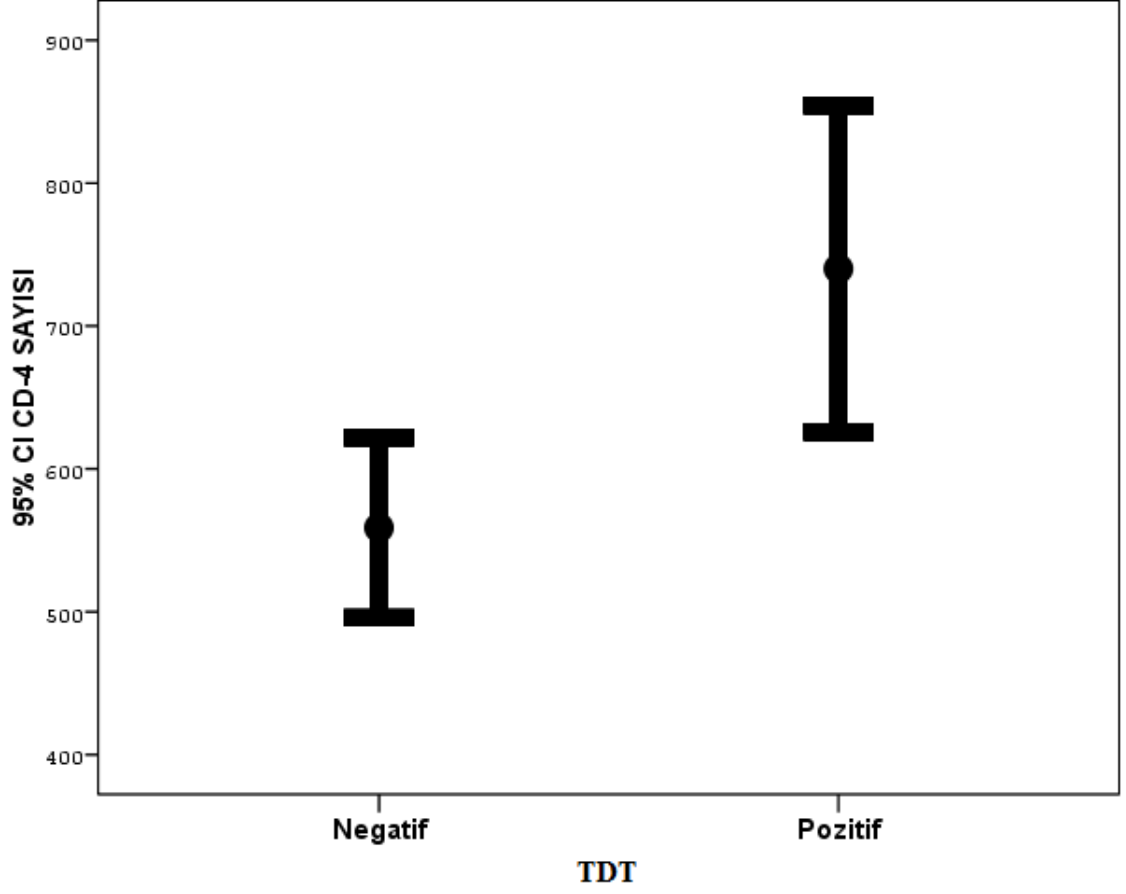
Şekil-3'de TDT ölçüm değerlerinin CD4+ T lenfosit sayısına göre dağılım grafiği, Şekil 4 ve Tablo 3.8'de ise TDT'nin pozitif/negatifliğinin CD4+ T Lenfosit sayısı %95 Confidence Interval'e göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 3. TDT Ölçüm Değerlerinin CD4+ T Lenfosit Sayısına Göre Dağılımı

Tablo 3.8- TDT ve CD4+ T Lenfosit Sayısının %95 Confidence Interval'e Göre İlişkisi

CD4+ Sayısı	Ort.	SD	95% Confidence Interval for Mean Percentiles					
			Min	Maks	Percentiles			
			25	50	75			
TDT	Negatif	558,9	271,8	495,9	621,8	358,8	521,0	775,5
	Pozitif	740,0	257,6	625,9	854,2	568,3	741,5	883,0



Şekil 4-TDT ve CD4+ T Lenfosit Sayısının %95 Confidence Interval'e Göre Dağılımı

4. TARTIŞMA

HIV ile enfekte kişilerde, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TDT ve IGRA testleri kullanılmakta olup henüz standart bir uygulama yoktur. Tüberkülozun prevalansına ve ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre farklı yöntemler uygulanmaktadır(2). Her iki testte de bellek T hücre yanıtına bakılmaktadır(36). HIV ile enfekte kişilerde olduğu gibi, bağışıklığı baskılanmış bireylerde bu yanıtın azalması beklenir. Nitekim bizim çalışmamızda da hastaların yarısından fazlasında TDT 0 mm saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda HIV ile enfekte kişilerde TDT yanıtının azaldığı ve bunun düşük CD4+ T lenfosit sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(37-40). Bizim çalışmamızda da CD4+ T lenfosit sayısı arttıkça, TDT ölçüm değerinin arttığı gözlenmiştir (p:0,003). Aynı zamanda, çalışmamızdaki TDT pozitif saptanan hastaların CD4+ T lenfosit sayı ortalaması, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p:0,007). Bu durum, bilindiği üzere, TDT'nin CD4+ T lenfosit sayısından etkilendiğinin kanıtıdır ve özellikle CD4+ T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda TDT'nin yalancı negatif sonuç verebileceğinin önemli bir göstergesidir. Yalancı negatif sonuçların engellenebilmesi için düşük CD4+ T lenfosit sayılı kişilerde, CD4+ T lenfosit sayısı yükseldiğinde TDT'nin tekrar edilmesi önerilmektedir(41). Eşik değer olarak CD4+ T lenfosit sayı sınırı 200 hücre/mm³ alınmaktadır. Yani, CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan hastalarda TDT negatif saptanırsa, CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün üstüne çıktığında TDT'nin tekrarlanması önerilmektedir. Fakat bizim çalışmamızda, T-SPOT.TB testin yalancı pozitif sonuç vermeyeceği düşünüldüğünde, hem T-SPOT.TB testi hem de TDT sonucu pozitif olan kişilerin CD4+ T lenfosit

sayıları 400 hücre/mm³'ün üzerinde bulunmuştur. Aynı zamanda CD4+ T lenfosit sayısı 200 ile 400 hücre/mm³ arasında olan bazı hastalarda, T-SPOT.TB testi pozitif saptanmışken TDT negatif saptanmıştır. Bu durum, TDT'nin, CD4+ T lenfosit sayısı 200 ile 400 hücre/mm³ arasında olan HIV ile enfekte kişilerde yalancı negatif sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Bu nedenden dolayı TDT'nin yalancı negatif sonuçlarının engellenebilmesi için, CD4+ T lenfosit sayı sınırının 400 hücre/mm³ olarak alınması önerilebilir.

TDT'nin CD4+ T lenfosit sayısı ile olan ilişkisi yapılan çalışmalarda açık bir şekilde gösterilmişken, T-SPOT.TB testin CD4+ T lenfosit sayısından etkilenip etkilenmediği konusu, henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Genel olarak, T-SPOT.TB testin CD4+ T lenfosit sayısından etkilenmediği düşünülmektedir(13,42-44). Bizim çalışmamızda da T-SPOT.TB test pozitifliği ile CD4+ T lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p:0,289). Bu durum, yapılan diğer çalışmalarda(13,42-44) olduğu gibi T-SPOT.TB testin, CD4+ T lenfosit sayısından etkilenmediğini düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında, CD4+ T lenfosit sayısı düşük olan HIV ile enfekte hastalarda, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısının konulabilmesi için T-SPOT.TB testin tercih edilmesi önerilebilir. Fakat, çalışmamıza, aktif ve geçirilmiş tüberkülozu olan hastalar ile daha önce latent tüberküloz enfeksiyonu nedeniyle tedavi almış hastalar dahil edilmemiştir ve çalışmamıza katılan hastaların özellikleri incelendiğinde, CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan hasta sayısının düşük olduğu görülmüştür. Bütün bu sebepler göz önüne alındığında T-SPOT.TB testin yalancı negatiflik açısından değerlendirilebilmesi için, kanıtlanmış tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş, çok sayıda HIV ile enfekte hastanın dahil edildiği çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Aynı zamanda, Clark ve arkadaşları tüberküloz tanısı almış, CD4+ T lenfosit sayısı 100 hücre/mm³'ün altında olan hastalarda, T-SPOT.TB testin duyarlılığını %87,5 saptamış olsalar da, ülkemizde de T-SPOT.TB testin duyarlılığının, düşük CD4+ T lenfosit sayısı olan HIV ile enfekte hastalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TDT halen önemini korusa da, uygulamada çeşitli güçlükler yaşanmaktadır. Çalışmamıza katılan tüm hastalara, latent tüberküloz enfeksiyonu ve latent tüberküloz enfeksiyonu saptanması halinde, karşı karşıya kalacakları riskler hakkında bilgi verilmiştir. Buna rağmen çalışmaya katılan hastaların 4'ü TDT'nin ölçümü için tekrar hastaneye başvurmamıştır. Hastalar, telefonla aranmalarına rağmen geri dönüşte bulunmamışlardır. Aynı zamanda, çalışmamız tasarlanırken TDT'nin yalancı negatif sonuçlarının önüne geçilebilmesi için, TDT sonucu negatif saptanan hastalara booster TDT yapılması planlanmıştır. Fakat TDT negatif saptanan 74 hastanın hiçbiri, booster TDT yapılması için tekrar hastaneye başvurmamıştır. Hastalarla yapılan görüşmelerde, testin tekrarlanması için yeteri kadar zamanlarının olmadığı ifade edilmiştir. Pratik uygulamada yaşadığımız bu sorunlar, TDT'nin kullanımındaki güçlükleri göstermektedir. Bu nedenle latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında, uyum ve/veya zaman problemi olan hastalarda TDT tercih edilmemelidir.

TDT'nin uygulanmasındaki bu güçlükler rağmen, IGRA testlerde periferik kandan ölçüm yapıldığı için tek hastane viziti yeterli olacaktır. IGRA testlerin uygulamadaki kısıtlılığı ise testlerin pahalı olması ve belirsiz sonuçlar verebilmeleridir. Çalışmamıza katılan hiçbir hastada belirsiz sonuç saptanmasa da belirsiz sonuç vermesi halinde testin tekrarlanması gerekecektir. Fakat yine de tek hastane viziti gerektirmesi IGRA testlerin TDT'ye göre üstünlüğünü göstermektedir.

'Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında IGRA testler mi yoksa TDT mi kullanılmalı?' sorusunun cevabının verilememesinin nedeni testler arasındaki uyumun düşük olmasıdır. Çalışmamızda da T-SPOT.TB test ile TDT arasında orta düzeyde uyum saptanmıştır(Kappa:0,491). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, TDT'nin, BCG aşısı ve atipik mikobakteri enfeksiyonu varlığında yalancı pozitif; düşük CD4+ T lenfosit sayısı varlığında ise yalancı negatif sonuç vermesinin diskordan sonuçlara neden olduğu görülmektedir(7,12,36,42,45-47). Çalışmamızdaki pozitif sonuçlar incelendiğinde her iki grupta da 22 hastada pozitif sonuç saptanmıştır, fakat sadece 13 hastanın hem T-SPOT.TB test hem de TDT sonucunun pozitif olduğu görülmüştür. 9

hastanın ise T-SPOT.TB test sonucu negatifken, TDT sonucu pozitif saptanmıştır. Mevcut bulgular ışığında, bu 9 hastadaki TDT pozitifliğinin yalancı pozitif sonuç olma ihtimali vardır. Hastaların özellikleri incelendiğinde hepsinin BCG aşısının olduğu görülmüştür ve BCG aşısının TDT ile çapraz reaksiyon vermiş olabileceği düşünülmektedir. Yine, çalışmamızda BCG aşısı varlığı ile T-SPOT.TB test ve TDT arasında anlamlı ilişki saptanmazken BCG aşısı olan grupta TDT pozitifliğinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Hastalara gereksiz yere latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisinin verilmemesi için, TDT'nin yalancı pozitif sonuçlarının belirlenmesi gerekmektedir. Yalancı pozitifliğin önüne geçmek için BCG aşısı olan hastalarda, TDT sonucu değerlendirilirken risk faktörlerinin(aktif tüberkülozlu hastayla uzun süreli temas, uyuşturucu kullanımı gibi) de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların tüberkülozlu hastayla temasına göre testler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat, hastalara tüberkülozlu biriyle karşılaşmış ve karşılaşmadıkları sorulduğu için, hastaların yakın çevresi dışındaki kişileri de düşünerek cevap vermiş olabilecekleri düşünülmektedir. Keza, sadece aktif tüberkülozlu kişileri değil geçirilmiş tüberkülozu olanları ya da pnömoni geçiren kişileri de tüberkülozla karıştırıp bu şekilde cevap vermiş olabilecekleri düşünülmektedir. Bu sebepten dolayı hastalara aktif tüberkülozlu biriyle karşılaşmış ve karşılaşmadıkları sorulacağı zaman bunun daha detaylı bir şekilde sorgulanması gerekmektedir. Bütün bu faktörler göz önüne alındığında, risk faktörü olan, CD4+ T lenfosit sayısı yüksek ve BCG aşısı olmayan kişilerde latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TDT kullanılabilir, fakat risk faktörü belirsiz ve/veya BCG aşıları kişilerde IGRA testlerin kullanılması yalancı pozitif sonuçların önüne geçecektir.

Sonuç olarak çalışmamız,

TDT'ne hasta uyumunun güç olduğunu, TDT'nin CD4+ T lenfosit sayısından etkilendiğini ve CD4+ T lenfosit sayısı 400 hücre/mm³'ün üstünde olanlarda daha güvenilir sonuçlar verdiğini, T-SPOT.TB testin CD4+ T lenfosit sayısından

etkilenmediğini, her iki test arasındaki uyumun orta düzeyde olduğunu ve uyumsuzluk nedenleri arasında TDT'nin yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuç verme ihtimalinin olduğunu göstermiştir. Bu nedenlerle HIV ile enfekte kişilerde, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında T-SPOT.TB test daha güvenilir olabilir.



5. KAYNAKLAR

1. Masur H. Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virüs infection. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds), Principles and practice of Infectious Diseases. Churcill Livingstone Philadelphia,2015:1642- 1665.
2. Pai M, Menzies D, Baron EL. (2016) , Erişim tarihi: 23/12/2016 http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-infected-patients?source=search_result&search=latent+tuberculosis+diagnosis&selectedTitle=3~150
3. Yüce A, Şener A. Akciğer tüberkülozu. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. ed: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul, 2008: 832-849
4. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. Harrison's Infectious Diseases. Kasper DL, Fauci AS(eds), 2010:840-843
5. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The Tuberculin Skin Test. Clin Infect Dis 1993; 17: 968-975.
6. Malotte CK, Rhodes F, Mais KE. Tuberculosis screening and compliance with return for skin test reading among active drug users. Am J Public Health 1998; 88: 792-796

7. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, Van Cutsem G, Meintjes GA, Morroni C, Mouton P, Diwakar L, Connell TG, Maartens G, et al: Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007, 175(5):514-520.
8. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340-354.
9. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4: 761–776.
10. Pai M, Zwerling A, Menzies D: Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008, 149(3):177-184.
11. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, Lobue P, Goldberg S, Castro K: Udated guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2010, 59(RR-5):1-25.
12. Ramos et al. Contribution of Interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: A comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:169
13. Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, Baseke J, Ernst M, et al. (2010) Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. *Eur Respir J* 35: 619–626.
14. Stephan C, Wolf T, Goetsch U, Bellinger O, Nisius G, et al. (2008) Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS* 22: 2471–2479 2410.1097/QAD.2470b2013e3283188415.
15. Elzi L, Steffen I, Furrer H, Fehr J, Cavassini M, et al. (2011) Improved sensitivity of an interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB) in combination

with tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in the presence of HIV co-infection. *BMC Infect Dis* 11: 319.

16. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
17. <http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/etkinlikler/guncel-istatistikler/869-tb.html>
18. Fincancı M. HIV İnfeksiyonu ve AIDS. ed: Ulusoy S, Leblebicioğlu H. Önemli ve Sorunlu Viral Enfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2011:105-126
19. Lawn SD, Wood R, Wilkonson RJ. Changing concepts of "latent tuberculosis infection" in patients living with HIV infection. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011
20. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010;50(Suppl.3):S201-7
21. Gordin F. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for Prevention of Tuberculosis in HIV-Infected Persons: An International Randomized Trial, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 11 pp. 1445–1450, 2000.
22. Churchyard G. J. Fielding K. L., Lewis J. J., Coetzee L., Corbett E. L., Godfrey-Faussett P., et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N. Engl. J. Med.* vol. 370, no. 4, pp. 301–10, 2014.
23. Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, et al. (2007) Reducing Tuberculosis Incidence by Tuberculin Skin Testing, Preventive Treatment, and Antiretroviral Therapy in an Area of Low Tuberculosis Transmission. *Clinical Infectious Diseases* 44: 94–102.
24. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, et al. (2009) Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS* 23: 631–636.

25. Golub JE, Astemborski J, Ahmed M, Cronin W, Mehta SH, et al. (2008) Longterm effectiveness of diagnosing and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected and at-risk injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 49: 532–537.
26. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000171.
27. Özkaraş Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Türkiye’de tüberküloz kontrolü için başvuru kitabı . Ankara. Rekmay Ltd. Şti. 2003; 19-584.
28. 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.
29. Desem N, Jones SL. Development of a human gamma interferon enzyme immunoassay and comparison with tuberculin skin testing for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5:531-6.
30. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; 357:2017-21.
31. Richeldi L, Ewer K, Losi M. T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:288-95.
32. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO, Geneva 2015.
33. Tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-tube Test for latent tuberculosis in Thai HIV-infected adults
34. Lin WC, Lin HH, Lee SS, Sy CL et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in persons with and without human immunodeficiency virus infection using two interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in a low human immunodeficiency virus prevalence, intermediate tuberculosis-burden

country. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* Volume 49, Issue 5, October 2016, Pages 729–736

35. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pai M, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32482. doi:10.1371/journal.pone.0032482.
36. Latorre et al. IFN-g response on T-cell based assays in HIVinfected patients for detection of tuberculosis infection, *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:348
37. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, *et al.* Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 185-193.
38. Chin DP, Osmond D, Page-Shafer K, *et al.* Reliability of anergy skin testing in persons with HIV infection. The pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1982-1984.
39. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE: High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *Jama* 1992, 268:504-509.
40. Caiaffa WT, Graham NMH, Galai N, Rizzo RT, Nelson KE, et al. (1995) Instability of Delayed-type Hypersensitivity Skin Test Anergy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Intern Med* 155: 2111–2117.
41. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı Tedavi Rehberi, Ankara, 2011
42. Dheda K, Lalvani A, Miller RF, Scott G, Booth H, Johnson MA, Zumla A, Rook GA: Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005, 19:2038–2041.
43. Beffa P, Zellweger A, Janssens JP, Wrighton-Smith P, Zellweger JP: Indeterminate test results of T-SPOT.TB performed under routine field conditions. *Eur Respir J* 2008, 31:842–6.

44. Clark SA, Martin SL, Pozniak A, Steel A, Ward B, Dunning J, Henderson DC, Nelson M, Gazzard B, Kelleher P: Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. *Clin Exp Immunol* 2007, 150:238–244.
45. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 15.
46. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* 2009; 136: 198–204.
47. Mandalakas AM, Hesselink AC, Chegou NN, Kirchner HL, Zhu X, Marais BJ, Black GF, Beyers N, Walzl G: High level of discordant IGRA results in HIVinfected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, 12:417-423.

EPK KARARI

İSTANBUL EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ EĞİTİM PLANLAMA VE KOORDİNASYON KURULU TOPLANTI TUTANAĞI

Toplantı Tarihi :01/04/2015
Başkan :Doç.Dr.Özgür YİĞİT
Üyeler :Doç.Dr.Acar AREN – Uz.Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA - Doç.Dr.Veyssel ERDEN -
Doç.Dr. Erdinç SERİN

KARAR

Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu ile As.Dr.Umut Devrin BİNAY tarafından yürütülecek olan “ HIV Enfekte Hastalarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonunu Belirlemede Tüberkülin Deri Testi ve T-SPOT.TB Testlerinin Etkinliği” isimli araştırmada kullanılacak olan 100 adet T-SPOT.TB test giderlerinin (7.000TL KDV Dahil) Hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Fonu tarafından karşılanması talebi ve ekleri incelendi.

Adı geçen talep etmiş olduğu araştırma giderinin hastanemiz Eğitim Planlama ve Koordinasyon Fonu tarafından karşılanması projenin gelişim aşamaları ve proje tamamlandığında Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'na bilgi verilmesi, eğer çalışma tamamlanmaz ise proje sorumlularının verilen destek için sorumlu tutulmasına ve desteğin taraflarca karşılanmasına Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu kararı ile uygun görülmüştür.

BAŞKAN

Doç.Dr.Özgür YİĞİT
Hastane Yöneticisi/Başhekim

ÜYE

Uz.Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İç Hast. Klin. Eğ. Gör.

ÜYE

Doç.Dr.Erdinç SERİN
Biyokimya Eğ.Gör.

ÜYE

Doç.Dr.Veyssel ERDEN
Anes.ve Rea.Klin. Eğ. Gör.

ÜYE

Doç.Dr.Acar AREN
Genel Cerrahi Klin. Eğ. Gör.

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hüsnü CİMEN
Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Sekreteryası

ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HIV Enfekte Hastalarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonunu Belirleme Tüberkülin Deri Testi ve T-Spot.TB Testlerinin Etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ	İEAH – Doç.Dr.Özgür YİĞİT			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Tetkik ile yapılan araştırma.				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		V1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI
İmza:

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Tıbbi Araştırma ve Uzmanlık Kurumu
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hastane Etik Kurulu
Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Sekreteryası

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HIV Enfekte Hastalarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonunu Belirleme Tüberkülin Deri Testi ve T-Spot.TB Testlerinin Etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 735	Tarih:20/11/2015
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığı toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Muzaffer FİNCANCI	Enf. Hast. ve Klin. Mik.	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.M.Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.N.Özgür KILIÇKESMEZ	Radyoloji	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Ç.Gökçe GERÇEK	Halk Sağlığı	Halk Sağ.Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Bülent ÖZALTAY	Deontoloji	İst.Üni.Tıp.Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.A.Pınar YAMANTÜRK ÇELİK	Farmakoloji	İst.Üni.Tıp.Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müh.Ertuğrul Çağdaş URANLI	Biyomedikal	İstanbul Fatih KHB	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Şahin ÇARŞANBALI	Avukat	İstanbul Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Derya ÖZYURT	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI
İmza:

Seçilmiş Başkanlığı
Tıbbiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hüsnü CİMEN
Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Sekreteryası