

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**HASTANE ÇALIŞANLARINDA LATENT TÜBERKÜLOZ  
ENFEKSİYONUNUN TESPİTİ**

Dr. Aysel KOCAMAN KARGI

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**HASTANE ÇALIŞANLARINDA LATENT TÜBERKÜLOZ  
ENFEKSİYONUNUN TESPİTİ**

Dr. Aysel KOCAMAN KARGI

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Ahmet ILGAZLI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Füsün YILDIZ

2010

Etik Kurul Onay Tarihi: 13.10.2009

Sayısı: KKA EK 2/6

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen, anabilim dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Füsün YILDIZ'a, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet ILGAZLI'ya, değerli hocam Doç. Dr. Haşim BOYACI'ya, değerli hocam Doç. Dr. İlknur BAŞYİĞİT'e herşey için teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan ve tanışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Olcay Bulut Bildirici, Dr. Ayşe Pala, Dr. Serap Argun Barış, Dr. Meryen Bakır, Dr. Aysun Şengül, Dr. Kübra Gacar, Dr. Sibel Arslan, Dr. Gonca Doğru, Dr. Esra Kuşlu Uçar, Dr. Nesrin Turhan, Dr. Taha Güllü, Dr. Tuğba Aşlı ve hem kendi rotasyonum esnasında tanıştığım hem de bölümümüzde rotasyon yaparken tanıştığım doktor arkadaşlarıma, servisimizin tüm hemşire ,sekreter ve personeline;

Aynı evi, aynı nöbet listesini, üzüntü ve sevinçleri paylaştığım, Kocaeli'nin bana verdiği hediyelerden biri olan canım arkadaşım Dr. Aslı Balaban'a;

Klinik Araştırmalar Birimi'nde görevli Nurşen Alkaya ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, çalışma saatleri içinde bana vakit ayıran ve tezime destek veren tüm hastane çalışanlarına;

Tıp fakültesi eğitimimde tanıştığım, tüm öğrenciliğim ve tezim aşamasında desteğini esirgemeyen biricik arkadaşım Tuğba Abacı ve tezimin istatistiğinde, kendi uzmanlık sınavı öncesi bile vaktini ayıran arkadaşım Okay Abacı'ya;

Büyümeyi başaramadığım için hala desteğine ihtiyaç duyduğum ve bunu esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşlerime, eşimin annesi, babası ve kardeşlerine;

Sevgisiyle, yardımıyla, desteğiyle kendi yoğunluğu içinde bile her zaman yanımda olan, en büyük şansım eşim Ertuğrul Karğı ve mahrumiyetlere sabrından dolayı hayatımın neşesi, gülyüzlü kızım Zeynep Ela Karğı'ya ;

Ve bu kadar teşekkürü verene; sonsuz teşekkürler...

Dr.Aysel Kocaman Karğı

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
MATERYAL VE METOD .....	45
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA .....	56
SONUÇLAR .....	61
ÖZET.....	62
ABSTRACT .....	63
KAYNAKLAR .....	64

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**TB:** Tüberküloz

**TCT:** Tüberkülin Cilt Testi

**LTBI:** Latent TB enfeksiyonu

**PPD:** Purified Protein Derivate ( saflaştırılmış protein derivesi).

**NTM :** Non-tüberküloz mycobakterium

**ESAT-6 :**Early secreted antigen target 6

**CFP-10:** Culture filtrate protein 10

**QFT:** Quantiferon

**QFT-G:** QuantiFERON-TB Gold

**QTF-GIT:** QFT-TB Gold in Tube

**FDA:** Food and Drug Administration

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

**SM:** Streptomisin

**PAS:** Para-aminosalisilikasit

**H:** İsoniyazid

**R:**Rifampisin

**VSD:**Verem Savaş Dispanserİ

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**CMI:** Cell Mediated Immunity (hücre aracılı immun yanıt )

**DTH:** Delayed-Type Hypersensitivity (Gecikmiş tip aşırı duyarlılık )

## ŞEKİLLER

### Sayfa

<b>Şekil 1:</b> Erkek ve kadınlarda yaş gruplarına göre TB olgu hızları.....	7
<b>Şekil 2:</b> Erkek ve kadınlarda TB hastalığının tutulum yerinin dağılımı .....	8
<b>Şekil 3:</b> Akciğer dışı tüberküloz hastalarının cinsiyete ve tutulan organa göre dağılımı .....	8
<b>Şekil 4:</b> M. tuberculosis basilinin hücre duvar yapısı .....	11
<b>Şekil 5:</b> Cilt testi ve IFN- $\gamma$ araştırmasına dayanan testlerin çalışma prensipleri.....	25
<b>Şekil 6:</b> Farklı klinik gruplarda ELISA ile saptanan antikor titreleri .....	41
<b>Şekil 8:</b> Mesleklere göre TCT durumu .....	49
<b>Şekil 9:</b> Mesleklere göre QTF-GIT durumu .....	50
<b>Şekil 10:</b> BCG durumuna göre TCT ve QTF-GIT sonuçları .....	52
<b>Şekil 11:</b> QTF-GIT ile TCT ilişkisi .....	53

## TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

<b>Tablo 1:</b> Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler .....	13
<b>Tablo 2:</b> Tüberküloz immunopatogeneğinde temel rol aldığı düşünölen kemokin ve sitokinler .....	15
<b>Tablo 3:</b> TCT nin değeriendirilmesi .....	20
<b>Tablo 4:</b> T-hücrelerinde IFN- $\gamma$ Araştırmasına Dayanan Testler ve Özellikleri ....	26
<b>Tablo 5:</b> QTF ve TCT nin karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 6:</b> Koruyucu ilaç tedavi endikasyonları .....	28
<b>Tablo 7:</b> Tüberkülin cilt testi (TCT) kontrolü ile BCG aşısı yapılırken karar yaklaşımı .....	33
<b>Tablo 8:</b> Mikobakterilerin üremeleri için kullanılan farklı kültür ortamları ve inhibitör ajanları .....	36
<b>Tablo 9:</b> Akciğer tüberkülozu tanısında kullanılan antikor tespit temeline dayanan ticari testler .....	40
<b>Tablo 10:</b> TB tedavisinde kullanılan birinci grup ilaçlar ve dozları .....	42
<b>Tablo 11:</b> QTF-GIT testinin değeriendirilmesi .....	47
<b>Tablo 12:</b> TCT durumunun mesleklere göre dağılımı.....	49
<b>Tablo 13:</b> QTF durumunun mesleklere göre dağılımı.....	50
<b>Tablo 14:</b> BCG varlığına göre TCT sonuçları .....	51
<b>Tablo 15:</b> BCG varlığına göre QTF-GIT sonuçları .....	51
<b>Tablo 16:</b> QTF-GIT ve TCT sonuçlarının birbirine göre dağılımı .....	52

<b>Tablo 17 :</b> Yaş dağılımına göre TCT durumu .....	53
<b>Tablo 18 :</b> Yaş dağılımına göre QTF-GIT durumu .....	53
<b>Tablo 19:</b> Çalışma süresine göre TCT durumları .....	54
<b>Tablo 20:</b> Çalışma süresine göre QTF-GIT durumları .....	54
<b>Tablo 21:</b> TCT ile QTF-GIT korelasyonu .....	54
<b>Tablo 22:</b> TCT üzeri risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi .....	55
<b>Tablo 23:</b> QTF-GIT üzeri risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi .....	55



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusunun üçte birinin tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre 2008 yılında dünyada yeni tüberkülozlu hasta sayısı 9.4 milyon kişidir. İnsidansı 139/100.000 olarak bildirilen tüberküloz hastalığı dünyada 1.8 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur (1).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı tarafından "Verem Savaşı 2010 Raporu" yayımlanmıştır. 2008 yılı verilerinin bildirildiği bu rapora göre toplam hasta sayısı 18.452 olup, yeni olgu sayısı 16.760 (%91)'dir. Ülkemizde tüberküloz (TB) insidansı yüz binde 30'dur (2).

Yayma pozitif tüberküloz hastası ile yakın ve uzun süreli temas TB enfeksiyonu için bir risk faktörüdür. Bulaşmada kişinin immünolojik durumu, basilin virulansı gibi diğer faktörler de rol oynamaktadırlar (3).

Hastane çalışanlarının da tüberküloz açısından risk altında olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda ilk kez 1928 yılında hemşirelerin Tüberkülin Cilt Testi (TCT) konversiyonu ve tüberküloz hastalığı için risk altında oldukları gösterilmiştir (4). Sağlık çalışanları arasında mesleksi tüberküloz enfeksiyonu ve hastalık riski ABD'de 1930'lardan beri iyi izlenmiş olup, hastane çalışanlarında tüberküloz oranı 2004 yılında % 3,2 olarak bildirilmiştir (5). Yayma pozitif TB olguları ile temas eden sağlıklı kişilerin % 5'inde ilk iki yıl içinde aktif TB, % 95'inde ise sessiz enfeksiyon yani latent TB enfeksiyonu (LTBI) gelişmektedir. Ayrıca LTBI olgularının % 5'i yaşamlarının bir döneminde aktif akciğer tüberkülozuna yakalanmaktadır (6).

Yaklaşık 100 yıldır tüberkülin cilt testi (TCT) latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılmaktadır. Ucuz olması nedeniyle en sık kullanılan TCT ile Purified Protein Derivate'ye (PPD) hipersensivite cevabı ölçülmektedir.

Ancak pozitif TCT gerçek tüberküloz enfeksiyonunu gösterebildiği gibi BCG veya NTM (Non-tüberküloz mycobakterium)' ye bağlı pozitifliği de gösterebildiği için NTM görülme sıklığının yüksek olduğu ve BCG aşısı yapılan popülasyonda TCT'nin daha az spesifik olduğu iyi bilinmektedir. Yine bağışıklığı baskılanmış kişilerde anerjiye bağlı olarak, sensitivitesi azalabilmekte test sonucu etkilenmektedir. Bunların dışında okuma hataları, okuyucu farklılıkları, eğitimli

personel ihtiyacı, testin yapıldıktan sonra kişinin tekrar gelme gereği gibi birçok dezavantajı olan bu testin yerine kullanılabilir testler üzerinde son yıllarda çalışmalar artmıştır (7).

Son yıllarda *M. tuberculosis* genomu ve kodladığı proteinlerle ilgili araştırmalar sonucu, RD1 (region of difference-1) geninin kodladığı ESAT-6 (early secreted antigen target 6 kDa) ve *M. tuberculosis*'e özgül proteinler olduğu bulunmuştur. BCG kökeninin hiçbirinde ve nontüberküloz mikobakterilerin çoğunda bulunmadıkları gösterilmiştir. Bu antijenlerin *M. tuberculosis*'e özgüllüğünün yüksek olması, tüberküloz enfeksiyonu (TBE) tanısında immünolojik testler de kullanılması sonucunu doğurmuştur (8). Gama interferon düzeyini ELİSA yöntemi ile ölçen ilk test olan Quantiferon (QTF) testi 2003 yılında, QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G) 2005 yılında ve QFT-TB Gold in Tube ( QTF-GIT) ise 2007 yılında *M. tuberculosis* enfeksiyonu tanısında kullanılmak üzere FDA( Food and Drug Administration )' den onay almıştır (9).

CDC (Centers for Disease Control and Prevention-Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) tarafından 2005 yılında yayınlanan kılavuzda sağlık çalışanlarında tarama testi olarak Quantiferon –TB Gold testi önerilmiştir (5).

Bu çalışmada hastane çalışanlarında, TCT ve QTF-GIT testi kullanarak bu testler arasındaki uyumu belirlemek ve bunların LTBI risk faktörleri ile korelasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tüberküloz Hastalığı-Tarihçe

M. tuberculosis'in tarihçesine bakıldığında ; Almanya'da M.Ö. 8000 yılına kadar uzanan tarih öncesi insana ait iskelet kalıntılarının tüberküloz hastalık izi taşıdığı, Eski Mısır uygarlığına ait iskeletlerde ve İnka dönemi insanlarında Pott hastalığına bağlı kesin bulgular olduğu saptanmıştır (10).

M.Ö. (460-374) yıllarında "Hipokrat" veremi zamanının en geniş yayımlı hastalığı olarak tanımlamıştır. "Aristo" M.Ö. (384-322) hastalığın bulaşıcı olduğunu düşünmüştür. Birçok Yunan hekim ise hastalığın kalıtsal olduğunu öne sürmüştür. "Clarissimus Galen" M.S. (131-201) de tüberkülozu " akciğerin, göğsün veya boğazların ülserasyonu, düşük ateş ve vücudun zayıflaması " olarak tanımlamıştır (11).

Bir anatomi profesörü olan "Franciscus Sylvius de la Bõe" (1614-1672) , hastaların akciğer ve diğer organlarındaki karakteristik değişiklikleri tanımlayan ilk kişidir. 1679'da yayımlanan "Opera Medica" adlı kitabında lezyonların tüberküllerden ülserlere ve kavitelere gelişimini tanımlamıştır (11). "Richard Morton" 1689'da Fizyoloji çalışmasında klinik bulgular ile nekropsi bulguları arasında ilişki kurmuştur (12).

1882'de Berlin'de "Robert Koch" (1843-1910) patates ve agardan oluşan katı besi yeri kullanarak bakterinin saf kültürünü elde etmede yeni metotlar bulmuştur (11). TB basili ile ilgili çalışmaları ve "Koch fenomeni" olarak bilinen immün reaksiyonu tanımlaması ile Robert Koch 1905'de Nobel Ödülü almıştır.

Fransa'da, 1908-1919 yılları arasında "Albert Calmette" (1863-1933) ve "Camille Guerin" (1872-1961) tarafından M.bovis'in patolojik suşunun 230 defa seri pasajı yapılmış ve BCG diye bilinen attenuue suş elde edilmiştir. BCG aşısı insanlarda ilk kez 1921 yılında uygulanmıştır (11).

İlk ayrıntılı tedavi notları Yunanistan'da ortaya çıkmıştır. TB hastalığının tedavisine yönelik ilk öneriler ise 2.yy'da Galen tarafından yapılmıştır. Galen TB'un istirahat, diyet ve öksürüğün önlenmesi yoluyla tedavi edilebileceğini söylemiştir. 18.yy'da kır havası ve hafif egzersizler tedavi önerisi içinde yer almaktadır. 19.yy'da

klimatoterapi ortaya çıkmıştır. Bu tedavi, soğuk ve taze dağ havasının akciğerlere çekilerek kalp ve akciğerlerin uyarılması esasına dayanmaktadır. Bu amaçla da 19.yy'da ilk sanatoryumlar dağlarda açılmıştır. Sanatoryumlarda hastalar temiz hava, bol güneş ve iyi beslenme ile güçlendirilmeye çalışılmıştır. Sanatoryumlar ayrıca hastaların toplumdan izole edilmesi için de kullanılmış ve TB araştırmalarının merkezi haline gelmiştir.

Kemoterapi öncesi bu dönemde çeşitli kollaps ve rezeksiyon yöntemleri de tedavi amacıyla kullanılmıştır. 1920-1945 yılları arasında uygulanan kollaps tedavileri; pnömotoraks, pnömoperituvan, frenik sinir ezilmesi, oleotoraks, plombaj, torakoplasti olarak sayılabilir.

Tüberkülozda kemoterapi dönemi İkinci Dünya Savaşı'nın ortalarında, 1944'te "Selman Waksman" (1888-1973) ve öğrencisi "Albert Shatz'ın" (1920-2005) *Streptomyces griseus*'tan Streptomisini (SM) keşfiyle başlamıştır. SM ilk kez 1944 yılının sonlarında hastalarda kullanılmaya başlanmış ve 1947'den sonra da kullanımı yaygınlaşmıştır. Daha sonra 1948 yılında aspirinin yapısının çok az değiştirilmesi ile yeni molekül Para-aminosalisilikasit (PAS) keşfedilmiştir. TB tedavisinde çok önemli buluşlarda biri de, 1950'de İsoniyazid'in (H) geliştirilmesidir. 1952 yılında itibaren bu üç ilacın kombinasyonundan oluşan 18-24 aylık standart tedavi rejimi kullanılmaya başlanmıştır. Tarihsel gelişimin devamında Thiasetazon (1946), Pirazinamid (PZA) (1954), Ethionamid (1956), Protionamid (1962), Ethambutol (1961) gibi diğer ilaçlar keşfedilmiştir (11, 13).

Kemoterapi rejimlerinin kullanılmasıyla hastalarda % 100'e yakın tedavi başarısı elde edilmesi ayaktan tedavi görüşünü gündeme getirmiştir. 1960-1970 yılları arasında yapılan ayaktan tedavi araştırmaları hastaların yatırılmadan da başarıyla tedavi edilebileceği görüşünü desteklemektedir (12). TB kemoterapisinde devrim 1966 yılında keşfedilen Rifampisin'in (R) 1969 yılında kullanıma girmesidir. 1970-1986 yılları arasında yapılan kısa süreli tedavi çalışmaları ile R içeren rejimlerde tedavi süresinin 6-9 aya inebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalar bugün kullanmakta olduğumuz 6-9 aylık "Kısa Süreli Tedavi Rejimlerinin" dayanağını oluşturmaktadır (11).

18. yüzyılda Avrupa'daki TB epidemisinden, Osmanlı İmparatorluğu da nasibini almıştır. II. Abdülhamit halkın sağlığına önem vermiş ve Avrupa'daki yenilikleri

takip edip, dışarıya doktor göndermiştir. Şişli Etfal hastanesinde verem pavyonunun açılması, Dr. Robert Koch'un buluşlarının hemen uygulanmaya başlanması onun zamanında olmuştur. TB basilinin balgamda boyanarak gösterilmesi İstanbul'da 1895 yılında gerçekleşmiştir. Aynı dönemde Tüberkülinin TB tedavisinde uygulanışını öğrenmek üzere Berlin'e hekimler gönderilmiştir, sokağa tükürme yasağı çıkarılmıştır.

Verem Savaş Derneklerinin çekirdeği olan "*Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti*" kurulmuş ve hastalığın yaygınlık derecesini saptamak için İstanbul ve İzmir'de TB kayıtları tutulmaya başlanmıştır. Yirminci yüzyılın başında nüfusu 1.2 milyon olarak kabul edilen İstanbul'da yılda 2.800 kişinin bu hastalıktan öldüğü ve yıllık ölümlerin % 16'sının TB'dan olduğu tespit edilmiştir. Nüfusu 200.000 olan İzmir'de de, 1892-1914 yılları arasında yaklaşık 93 bin kişinin TB'dan öldüğü ve ölümlerdeki TB oranının İstanbul'daki değere yakın olduğu ortaya çıkarılmıştır. Heybeliada, Çamlıca ve Kütahya'da verem hastaneleri kurulmasına da Abdülhamit devrinde karar verilmiştir (14).

Ülkemizde TB ile etkin mücadele 1950'li yıllarda başlamıştır. 1960 yılında Verem Savaş Dispanserleri (VSD) kurulmuştur. Bu çalışmalar sayesinde 1965'de yüz binde 172 olan TB insidansı 1975 yılında yüzbinde 50'ye düşmüştür. Doksanlı yıllarla birlikte "Göğüs Hastalıkları ve TB" alanında bilimsel dernek örgütlenmesi gerçekleştirilmiştir. Böylece ulusal TB insidansı ilk defa 2000 yılında yüz binde 30'un altına düşmüştür (3,15,16). Günümüzde ise Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı tarafından 2008 yılı verilerinin bildirildiği "Verem Savaşı 2010 Raporu"na göre tüberküloz insidansı yüz binde 30'dur (2).

## 2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Tüberküloz ile yoksulluk arasındaki bağlantı yoksulların güvenli gıda tüketiminden; su, sanitasyon ve sağlık hizmetlerine erişimden yoksun kalarak tüberküloz için uygun bir zeminin oluşmasındandır. Hastalığın oluşmasına neden olan bu ortam, hastalığı yenmekte de zorluk oluşturmakta ve bir kısır döngü oluşturmaktadır. TB enfekte kişilerde hastalığın gelişmesinde yoksullukla birlikte diğer risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

- Malnütrisyon,
- Alkolizm (risk 10 kat fazla),
- Evsizlik,
- Hapishane yaşamı,
- Kronik debilizan hastalıklar,
- Böbrek yetmezliği,
- Bağışıklık yetmezliği (AIDS, hematolojik maligniteler),
- Yaşlılık (5 yaş altı, adolesan ve 65 yaş üzeri),
- Sigara içimi,
- Bireylerin stresi ve araya giren ağır seyirli hastalıkları,
- Gebelik (postpartum erken dönem),
- Kortikosteroidler dahil immunsupresif ilaç kullanımı,
- Damar içi ilaç bağımlılığı,
- Gastrektomi ve jejun-ileal bypass operasyonları,
- Bazı Lokal ve genel travmalar
- Tüberküloz servislerinde sağlık personeli olarak çalışma (17).

### **2.2.1 Dünyada Tüberküloz**

Tüberküloz bulaşıcı bir hastalıktır ve eğer tedavi edilmezse TB ile enfekte her kişi yılda ortalama 10-15 insanı enfekte etmektedir (1).

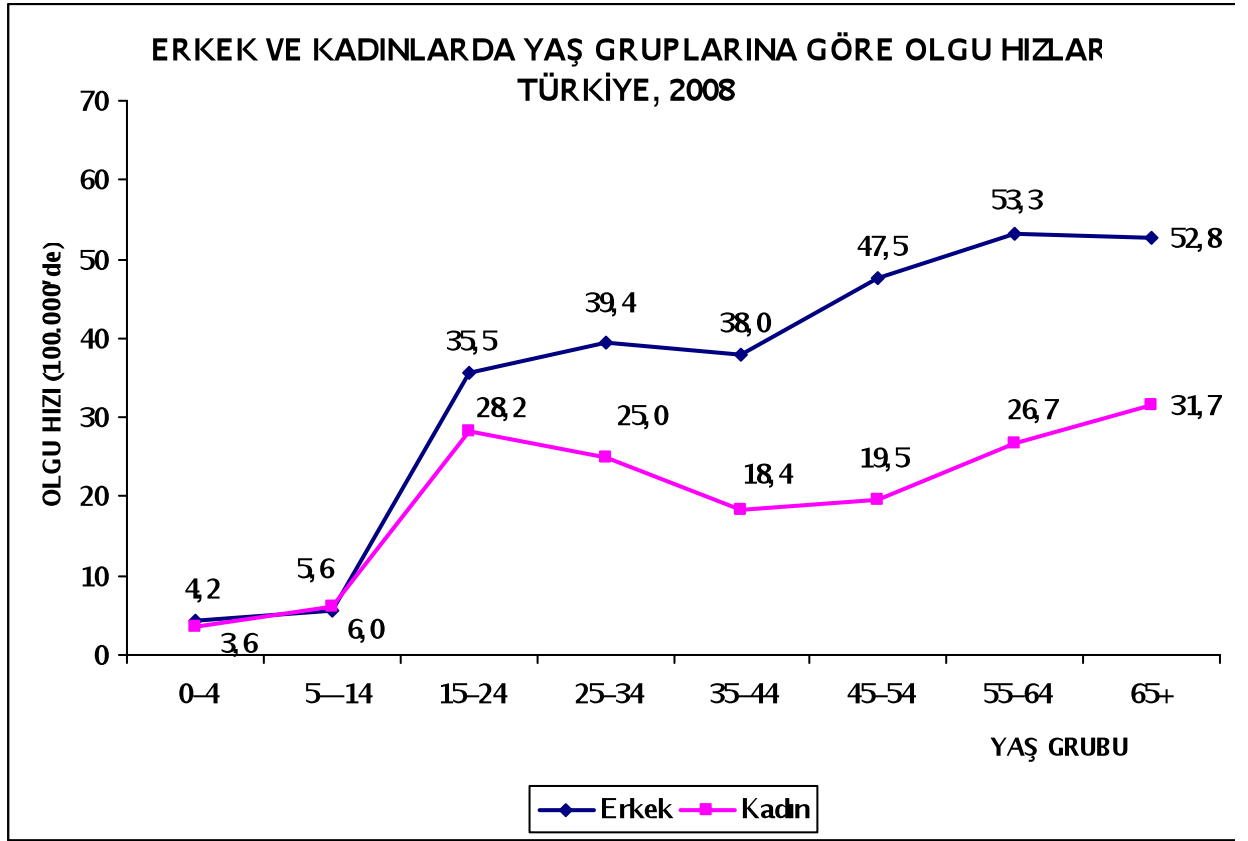
1995-2008 döneminde Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi ile tedavi edilen 36 milyon hastada kür sağlanmış, 8 milyona yakın kişinin ölümünü önlemiş, fatalite

oranı % 7,6'dan % 4'e düşmüş ve tedavi başarısı tarihteki en yüksek düzey olan % 87'ye çıkmıştır. Küresel Planda belirtilen % 84 hedefi geçilmiştir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 8 Aralık 2009 tarihinde yayımladığı 2008 Dünya TB verilerine göre 2008 yılında, yeni TB olgu sayısı 9,4 milyon (8,9-9,9) tahmin edilmektedir. Bunlardan 1,4 milyonunun (1,3-1,6), yani % 15'inin HIV ve TB olduğu sanılmaktadır. Ölümler ise 1,3 milyon (1,1-1,7) HIV dışı TB ve 0,52 milyon (0,45-0,62) HIV/TB olmak üzere toplam 1,8 milyon tahmin edilmektedir. Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) sayısı ise 0,5 milyon tahmin edilmektedir (1).

### **2.2.2 Türkiye'de Tüberküloz:**

Ülkemizde "24 Mart Dünya Tüberküloz Günü" etkinlikleri kapsamında 2007 yılından itibaren her yıl Verem Savaş Daire Başkanlığı'nca "Türkiye'de Verem Savaşı Yıllık Raporları" yayımlanmaktadır. 2005 yılından itibaren dispanserlere kayıtlı her bir hastanın verisi bireysel olarak toplanmaya ve analiz edilerek raporlanmaya başlanmıştır. 2010 raporuna göre Türkiye'de Verem Savaşı Dispanserlerine 2008'de kayıt edilen toplam hasta sayısı 18.452 olup, % 62'sini erkek hastalar, % 38'ini kadın hastalar oluşturmaktadır. 2008' de kayıt edilen hastalarda olgu hızı 25,8 / 100.000 nüfus olup 2007'ye göre olgu hızında değişme % 7,5 azalmış olarak tespit edilmiştir. Olgu hızı, cinsiyete ve yaş grubuna göre değişmektedir. Erkek hastalarda ve 65 yaş üstü hastalarda olgu hızının daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 1) (2).

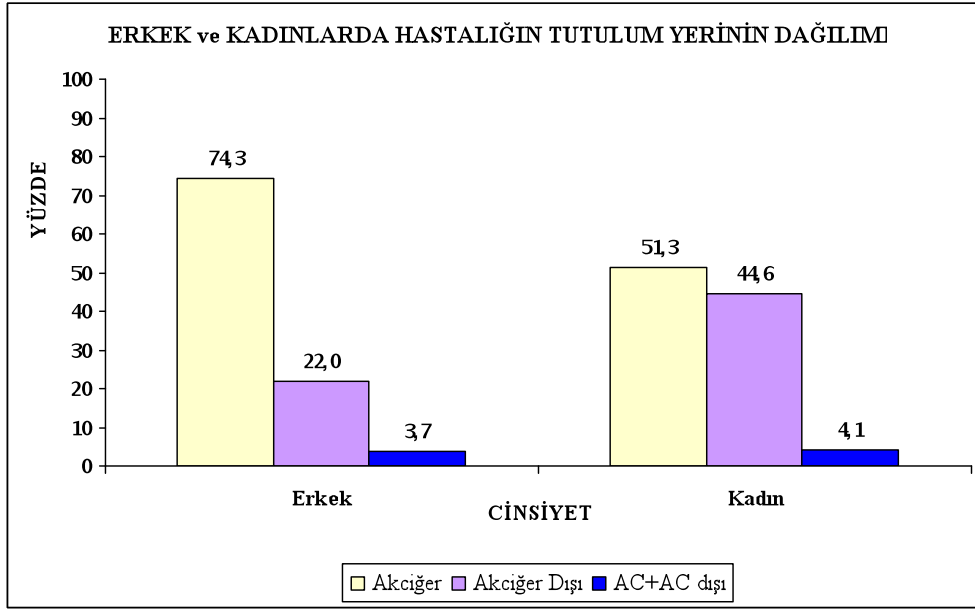


**Şekil 1.** Erkek ve kadınlarda yaş gruplarına göre TB olgu hızları

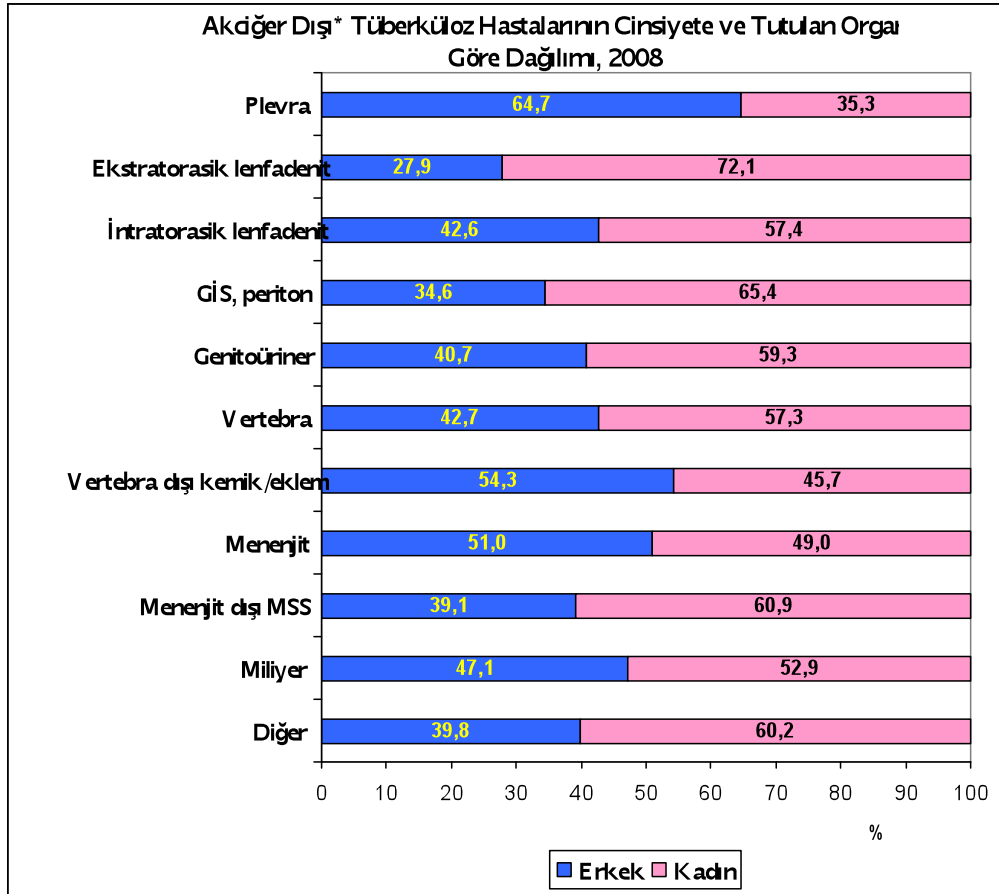
Hastalardan tedavi görmüş olanlar 1.692 kişi yani % 9' dur. Mikroskopi yapılan 11.418 (%89,1) hastada mikroskopi pozitifliği %63 (8.073)' dür. 8.050 (% 62,8) hastaya kültür yapılmış ve % 51,1' inde (6.545 hasta) kültür pozitifliği tespit edilmiştir.

Kadın hastalarda akciğer dışı tüberküloz daha sık görülürken, erkek hastalarda akciğer tüberkülozu daha fazla görülmektedir (Şekil 2,3 ) (2).





**Şekil 2.** Erkek ve kadınlarda TB hastalığının tutulum yerinin dağılımı



**Şekil 3.** Akciğer dışı tüberküloz hastalarının cinsiyete ve tutulan organa göre dağılımı

Çok ilaca dirençli tüberküloz olan hasta sayısı ise 263 (% 5,3)'dür. Avrupa'da Tüberküloz Sürveyansı 2008 raporunda, Türkiye'nin de yer aldığı 53 ülkeden oluşan DSÖ Avrupa Bölgesinde, ÇİD TB hastalarında ortalama tedavi başarısı % 54,5 olarak saptanmıştır (2).

2008 de kayıt edilen hastalara bakıldığında 175 hastanın yabancı ülke doğumlu olduğu görülmektedir. Bu hastaların 61'inin (%34,9) Avrupa, 85'inin (% 48,6) Asya, 29'unun (% 16,5) Afrika doğumlu olduğu görülmüştür (2).

### 2.3 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS BASİLİNİN ÖZELLİKLERİ

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

Aşağıda tüberküloz basilinin soyağacı belirtilmiştir (18).

Soy: Actinomycetales

Aile: Mycobacteriaceae

Cins: Mycobacterium

Tür: Mycobacterium Tuberculosis

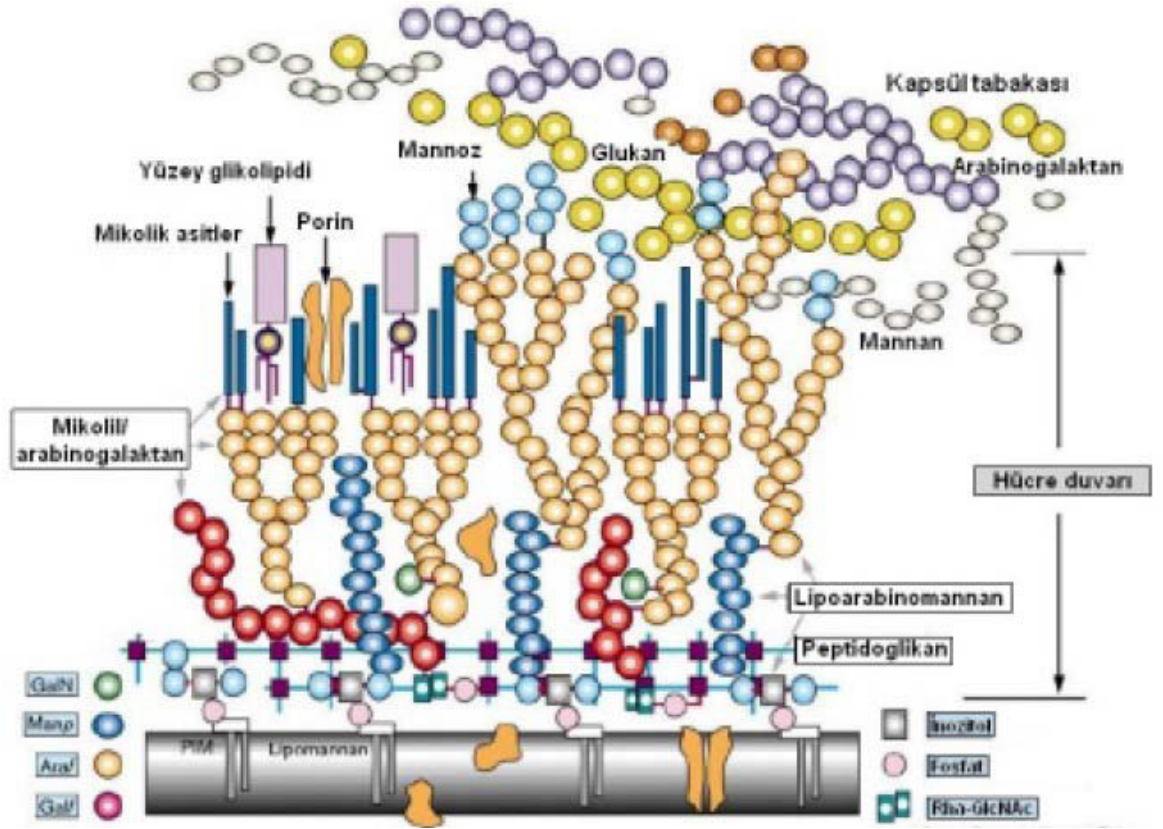
Elliden fazla tip içeren mycobacterium genusu içinde yer alan Mycobacterium tuberculosis complex; M. tuberculosis, M. bovis, M. microti, M. africanum, M. canetti, M.caprea tarafından oluşturulmaktadır. TB hastalığının oluşumunda % 97 oranında M.tuberculosis basili sorumludur.

Tüberküloz basili 2-4 µm uzunluğunda, 0,3-0,6 µm 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 lipoarabinomannan (LAM)'dır (20). 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 (20).

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 (21). Hücre duvarının yapısı Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. M. tuberculosis basilinin hücre duvar yapısı

## 2.4 TÜBERKÜLOZDA İMMUNOPATOGENEZ VE BULAŞMA

### 2.4.1 Tüberkülozda Bulaşma

Tüberküloz hastalığı, *Mycobacterium tuberculosis* basili tarafından oluşturulur. TB hastasından hava aracılığı ile sağlam kişiye bulaşır. En bulaştırıcı olan hastalar balgam mikroskopisinde ARB pozitif olan akciğer ve larinks tüberkülozlu hastalardır. Yayıma negatif tüberkülozlu hastaların bulaştırıcılığı çok daha azdır. Hasta ile yakın ve uzun süreli teması olan kişilere bulaşma riski fazladır. Çeşitli solunum manevralarının aerosol oluşturma potansiyeli farklıdır (3).

Konuşma ile 0-210, öksürme ile 0 - 3.500 ve hapşırma ile 4.500 - 1.000.000 partikül oluşur. Etkili tedavi ile ilk günlerde basil sayısı hızla azalmakta, bunun yanında öksürük sıklığı da azalmaktadır. Hastaların bulaştırıcılığı, etkili tedavi ile 2-3 haftada pratik olarak sona erer. Bu nedenle, TB'lu hastayı hemen izole etmek ve etkili tedaviye başlamak önemlidir. Tüberküloz basilinin akciğerlere yerleşip çoğalabilmesi için alveollere kadar ulaşması gerekmektedir. Tüberküloz basilinin tozla, toprakla, hastaların eşyalarını kullanmakla ya da aynı kaptan yemekle bulaşamayacağı gösterilmiştir (3).

Akciğer dışı TB genellikle bulaştırıcı değildir, fakat, otopside ve doku ile yapılan çalışmalarda aerosol oluşturulursa bulaşma görülebilmektedir (3). Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler Tablo 1'de belirtilmiştir.

**Tablo1** .Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler

<p><b>Kaynak hasta</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Balgamında basil sayısı (yayma pozitifliği)</li><li>• Balgamın aerosol oluşturması (Öksürük, hapşırık, sulu balgam, nebulizatör kullanımı)</li><li>• Basilin canlılığı (antimikrobiyal ilaçlar) ve Basilin virulansı</li></ul> <p><b>Ortam</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Havalandırma (havanın hacmi artınca basiller seyreltilir)</li><li>• Havalandırma sisteminin aynı havayı tekrar vermesi</li><li>• Ultraviyole, güneş ışığı</li><li>• Kaynağa yakın olma (aile bireylerinde enfeksiyon ve hastalık daha fazladır)</li></ul> <p><b>Hedef kişi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hastalığa/basile dirençlilik (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları)</li><li>• Hastalanmayı artıran durumlar ve diğer hastalıklar</li><li>• Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre</li></ul>
--

Tüberkülozda bulaşmayı azaltan önlemler 3 kategoride ele alınmaktadır:

1. Kaynak olguya etki, 2) İletimin azaltılması, 3) Temaslıların korunması.

**1)Kaynak olguya etki;** Basil çıkaran olguların erken tanınması, izole edilmeleri ve hemen tedavi alınmaları gerekmektedir. Ayrıca önlem olarak hastaların öksürürken ağızlarını kapatmaları veya cerrahi maske takmaları sağlanabilir (3).

**2) İletimin azaltılması;** Bu gruptaki önlemler damlacık çekirdeklerini yok etmeyi sağlayan mühendislik uygulamalarıdır. Bunlar dilüsyon, filtrasyon ve basilerin direkt olarak öldürülmesini içerir. Bunun en basit, ucuz ve oldukça etkili yolu pencerelerin sık sık açılarak hasta odalarının havalandırılmasıdır (3).

**3) Temaslıların korunması;** Cerrahi maskeler gerek 5 µm'den küçük partikülleri geçirdikleri, gerekse inspirasyon esnasındaki kaçaklar ve yan akımlar nedeni ile koruyucu değildir. HEPA filtreli maskeler çok etkili koruyucu, fakat pahalı araçlardır. Diğer bir yöntem ise BCG aşısı uygulamasıdır (3).

#### **2.4.2 İmmunopatogenez**

Daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmamış bir kişinin ilk kez basil ile karşılaşması sonucu gelişen immunolojik süreç "Primer İnfeksiyon" olarak tanımlanır. Primer enfeksiyon süresince kişilerin %90-95'i asemptomatiktir veya

soğuk algınlığına benzer yakınmaları olur. Primer infeksiyon geçirildiğinin tek bulgusu TCT'nin (+) leşmesidir. Olguların %5'inde ise hipersensitivite reaksiyonları pulmoner ve plevral komplikasyonlar (TB pnömoni, lobar kollaps, plörezi) veya yaygın hastalık (lenf adenopati, TB menenjit, TB perikardit, miliyer TB) bulguları ortaya çıkar. Primer infeksiyon sırasında ortaya çıkan hastalık "Primer Tüberküloz" veya "Primer İnfeksiyonun Progresyonu" olarak tanımlanmaktadır (22,23).

Primer infeksiyonun iyileşmesinden yıllar sonra ortaya çıkan TB hastalığı ise "Post Primer Tüberküloz" veya "Erişkin Tipi Tüberküloz" olarak tanımlanır. Post primer TB gelişiminde iki mekanizma öne sürülmektedir. Birincisi; primer infeksiyon sırasında organizmada yerleşmiş ve metabolik aktivitesini kaybetmiş dormant basillerin yeniden metabolik aktivite kazanması sonucu oluşan "Endojen Reaktivasyon", ikincisi; daha önce primer infeksiyonu geçiren kişinin dışardan aldığı yeni basil ile hastalanmasına bağlı gelişen "Eksojen reinfeksiyon". Bugün için post primer TB'un çoğu hastada endojen reaktivasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Ancak yapılan moleküler epidemiyolojik çalışmalar eksojen reinfeksiyonun (özellikle yüksek prevalansı olan toplumlarda, alkolizm, ileri yaş, immun sistemin baskılanması gibi durumlarda) da önemli bir yeri olduğunu göstermektedir (24,25).

M. tuberculosis'e karşı oluşturulan immun yanıtta birçok immun bileşen rol almaktadır; T hücreleri (CD4+ ve CD8+), sitokinler (IFN- $\lambda$ , IL-12, TNF- $\alpha$  ve IL-6) ve makrofajlar bunların arasında sayılabilir. T helper Tip 1 (Th 1) yanıtın hakimiyeti TB infeksiyonuna karşı korunma ve infeksiyonun kontrol altına alınması ile ilişkilidir. IL-12 immun yanıtta rol oynayan en önemli sitokindir. Aktive makrofajlar tarafından yapılan IL-12, CD4+ lenfositlerin IFN- $\lambda$  yapımını stimüle eden Th 1 yanıtının oluşumunda rol oynar. IFN- $\lambda$  makrofajlardan TNF- $\alpha$  salınımını uyarır. TNF- $\alpha$  ise granülom oluşumu ve infeksiyonun yayılmasının kontrol altına alınmasında rol oynamaktadır (26,27,12).

Tüberküloz immünopatogenezinde temel rol oynadığı düşünülen kemokinler ve sitokinler Tablo2 'da özetle belirtilmiştir.

**Tablo2.TB immunopatogenezinde temel rol aldığı düşünölen kemokin ve sitokinler**

Madde	Kaynakları	Rolleri/Yorumlar
İnterlökin-1 (IL-1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monositler</li> <li>Makrofajlar</li> <li>Nötrofiller</li> <li>T ve B lenfositler</li> <li>NK hücreler</li> <li>Çeşitli somatik hücreler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T ve B lenfosit çoğalmasını artırır (diğer sitokinlerle sinerji)</li> <li>IL-2 reseptör ekspresyonunu artırır</li> <li>Doğal öldürücü hücreleri aktiveştirir</li> <li>Endojen bir pirojen (=ateş yükseltici) olarak davranır</li> <li>SSS ve endokrin sisteme çok sayıda etkileri vardır</li> </ul>
İnterlökin-2 (IL-2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>CD4 (Th1) lenfositler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T lenfositlerin çoğalma ve farklılaşmasını uyarır (otokrin uyarı)</li> <li>Doğal öldürücü hücrelerin sitolitik aktivitesini artırır</li> <li>B lenfositlerin çoğalmasını ve immünglobülin yapmasını uyarır</li> </ul>
İnterlökin-4 (IL-4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>T lenfositler</li> <li>Makrofajlar</li> <li>Mast hücreleri ve bazofiller</li> <li>B lenfositler</li> <li>Kemik iliği ve stroma hücreleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CD4 T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasına neden olur ve Th1 farklılaşmasını baskılar</li> <li>B lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır</li> <li>B lenfositlerden IgE yapımını artırır</li> <li>Makrofajlar ve granüositlere çeşitli diğer etkiler</li> </ul>
İnterlökin-8 (IL-8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monositler</li> <li>Makrofajlar</li> <li>T lenfositler</li> <li>Nötrofiller</li> <li>Fibroblastlar</li> <li>Keratinositler</li> <li>Endotelial ve epitelyal hücreler</li> <li>Diğerleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nötrofiller, T lenfosit altgrupları ve bazofiller için kemotaktik faktör</li> <li>Monositlerin endotel hücrelerine tutunmasını artırır</li> <li>Nötrofilleri aktiveştirerek lizozomal enzimler salmalarına, bir solunumsal patlamaya uğramaları ve degranülasyonlarına neden olur</li> </ul>
İnterlökin-10 (IL-10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>T lenfositler</li> <li>Makrofajlar</li> <li>B lenfositler</li> <li>Keratinositler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Makrofajların fonksiyonel aktivitelerini baskılar</li> <li>Makrofaj ve monositlerin proinflamatuvar sitokin yapmalarını inhibe eder</li> <li>B lenfosit çoğalmasını ve immünglobülin sentezini artırır</li> </ul>
İnterlökin-12 (IL-12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Makrofajlar</li> <li>B lenfositler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sitotoksik T lenfositlerin, doğal öldürücü hücrelerin, makrofaj ve lenfokin ile aktiveşen öldürücü hücrelerin sitolitik aktivitelerini artırır</li> <li>Aktifleşmiş doğal öldürücü hücreler ve T lenfositlerin çoğalmasını artırır</li> <li>T lenfositlerin IFN-<math>\gamma</math> yapımını uyarır</li> <li>Etkiye uğramamış (=uncommitted) T lenfositlerin Th1 hücrelere farklılaşmasını uyarır</li> </ul>
İnterferon-gamma (IFN- $\gamma$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>CD4 (Th1) lenfositler</li> <li>CD8 lenfositler</li> <li><math>\gamma\delta</math> lenfositler</li> <li>Doğal öldürücü hücreler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edinsel dirençte merkezi bir rol</li> <li>Makrofajları aktiveştirir ve hücre-içi öldürmeyi güçlendirir</li> <li>MHC sınıf II yüzey antijenlerini artırır</li> <li>Maksimum etki için TNF-<math>\alpha</math> ve 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>'e ihtiyaç duyar</li> </ul>
Tümör nekrozis faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Makrofajlar</li> <li>Monositler</li> <li>T lenfositler</li> <li>B lenfositler</li> <li>NK hücreler</li> <li>Nötrofiller</li> <li>Çeşitli somatik hücreler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monositlerin/makrofajların aktiveşmesi ve farklılaşması (IFN-<math>\gamma</math> ile sinerjistik); granülom oluşumunda merkezi rol</li> <li>Monosit kemotaksini</li> <li>Monositlerin endotele tutunmasını artırır</li> <li>Aktifleşmiş lenfositlerin IFN-<math>\gamma</math> yapımını uyarır</li> <li>PMNL'leri aktiveştirir</li> <li>Protein C'yi bloke ederek prokoagülan aktiviteyi artırır</li> <li>Çok sayıda somatik hücre dizisine çeşitli etkiler</li> </ul>
Granüosit-makrofaj koloni-uyaran faktör	<ul style="list-style-type: none"> <li>T lenfositler</li> <li>Monositler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monositlerin, makrofajların, nötrofillerin ve eozinofillerin fizyolojik aktivitesini uyarır</li> <li>Hematopoietik öncü/kök hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını artırır</li> </ul>

Madde	Kaynakları	Rolleri/Yorumlar
(GM-CSF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibroblastlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Makrofajları granülomlara çeker ve mikobakteriyel büyümeyi yavaşlatma yeteneklerini güçlendirir</li> </ul>
1,25 dihidroksi-vitamin D3 [1,25(OH)2D3]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Makrofajlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IFN-<math>\gamma</math> ile uyarılan makrofajlar 25-OH D3'ü bu aktif metabolite dönüştürölür</li> <li>Otokrin etkisi, mikobakterinin hücre-içi büyümesini durdurma kapasitesini artırır</li> <li>Monosit kemotaksini</li> <li>Monositlerde sitokin yapımını düzenler</li> <li>Bazofilleden histamin salınımını uyarır</li> </ul>
Monosit kemotaktik ve aktiveştirici faktör (MKAF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monositler</li> <li>Makrofajlar</li> <li>B lenfositler</li> <li>Diğer somatik hücreler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monosit kemotaksini</li> <li>T lenfosit kemotaksini</li> <li>Endojen pirojen (=ateş yükseltici) olarak işlev görür</li> </ul>
Makrofaj inflamatuvar protein-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>T lenfositler</li> <li>B lenfositler</li> <li>Monositler</li> <li>Mast hücreleri ve fibroblastlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monosit kemotaksini</li> <li>T lenfosit kemotaksini</li> <li>Endojen pirojen (=ateş yükseltici) olarak işlev görür</li> </ul>
Makrofaj inflamatuvar proteini-1 $\beta$ (MIP-1 $\beta$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>T lenfositler</li> <li>B lenfositler</li> <li>Monositler</li> <li>Mast hücreleri ve fibroblastlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monosit kemotaksini</li> <li>T lenfosit kemotaksini</li> <li>T lenfositlerin endotel hücrelerine tutunmasını artırır</li> </ul>

Tüberküloz enfeksiyonunu 5 evrede incelersek;

### **Evre I: Başlangıç evresi (Birinci hafta)**

Tüberküloz basilinin inhalasyonu ile başlar. İnsanlarda erken dönemdeki lezyonlardan örnek almak pek mümkün olmadığından erken histopatolojik lezyonlar sadece deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ile tanımlanmıştır. Bu evrede alveoler makrofajların mikrobisidal gücü ve basilin virulans özellikleri sonucu belirler. Alveoler makrofajlar basilin akciğere yerleşip yerleşmemesinde belirleyici rol oynar. İnfeksiyonun gelişmesine karşı konak direnci ise kısmen genetik kontrol altındadır. Sıçanlarda tüberküloz duyarlılığının otozomal dominant bir gen (Bcg geni) tarafından kontrol edildiği ve benzer bir uzantının insanlarda 2. kromozomun uzun grubunda olduğu ileri sürülmüştür. Bcg geni T lenfositlerden bağımsız olarak makrofaj aktivasyon düzeyini belirlemektedir (28).

### **Evre 2: Ortak yaşam, basillerin çoğalma ve yayılma evresi (2-3. Hafta)**

Bu evrede tüberküloz basili yaşamak için kendisinin makrofajca alınmasına yardımcı olmak zorundadır. Güçlü virulan basil alveoler makrofaj içinde çoğalır, makrofajı parçalar ve sekrete edilen kemotaktik faktörlerin etkisi ile dolaşımdaki inaktif makrofajların lezyon bölgesine gelmesine neden olur. İnaktif makrofajların sitoplazmalarındaki sitoplazmik vakuoller, basilin logaritmik çoğalması için ideal bir ortamdır. Bu aşama konak ve basilin tam bir ortak yaşam sergiledikleri dönemdir, her ikisi de birbirine zarar vermemektedirler. Basil yüklü makrofajlar lenfatiklerle bölgesel lenf nodlarına taşınır, burada da kontrol altına alınamazlarsa lenfohematojen yol ile tüm vücuda yayılarak çoğalmaya devam ederler. Çünkü hücresel immun yanıt henüz gelişmemiştir (28).

### **Evre 3: Hücre aracılı immun yanıtla geç tip aşırı duyarlılığın gelişimi (3-9hafta)**

Bu evrede lezyonlardaki basil sayısı hücre aracılı immun yanıt (Cell Mediated Immunity-CMI) ile yok edilemeyecek kadar fazladır. Gelişen gecikmiş tip aşırı duyarlılık (Delayed-Type Hypersensitivity-DTH) yanıtı basillerin logaritmik



çoğalmasını durdurur ve oluşan granülomların merkezinde kazeöz nekroz odaklarının gelişmesine yol açar. Bu odaklarda basiller canlılıklarını sürdürebilir, fakat uygun olmayan ortam koşulları nedeniyle artık çoğalamazlar. Kazeöz dokulardaki basillerin bir kısmı ölür, bir kısmı dormant halde kalırlar. Basil çoğalmasının önlenmiş olmasının bedeli doku hasarı olmuştur. Basilin akciğerlerde ilk yerleştiği orta alt akciğer zonlarındaki primer lezyon (Ghon odağı), hiler ve paratrakeal lenfatiklerle birlikte primer kompleksi oluşturur (28).

#### **Evre 4: CMI ve DTH yanıtları arasındaki karşılıklı etkileşim**

İmmun yanıt, immün sistemi yeterli kişilerde eğer kazeöz odak erimezse, gelişen süreç CMI tarafından durdurulur. Tüberkülün etrafı fibroz bir duvarla çevrilerek ortadaki kazeöz odak koyulaşır ve süreç yaşam boyu durdurulur. Ancak kazeöz odaktan basil kaçışı olur ve basil aktive makrofajlar tarafından tutulup yok edilemezse, DTH yanıtı tekrarlanarak makrofajlar öldürülmeye devam edecektir. Gelişen kazeöz nekroz daha geniş ve şiddetli olacaktır. Gelişen 0,1-1,3 mm çapındaki küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından hiç iz bırakmadan temizlenir; 2-8 mm çapında olanlar hidrolitik enzimlerle eritilir ve geride fibröz bir doku oluşur; 5-20 mm çapındakiler ise çevresi fibröz bir kapsülle çevrili tüberkülomları oluşturur. Sonuçta immün sistemi yeterli kişilerde basillerin yok edilmesi ile süreç durdurularak, sadece PPD pozitifliği ile primer infeksiyon ortaya çıkmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde ise genişleyen kazeöz nekrozların akciğerde doku hasarına neden olduğu ve klinik olarak primer tüberküloz geliştiği bildirilmiştir (28).

#### **Evre 5: Erime ve kavite oluşumu**

Bu evre genellikle primer infeksiyon veya hastalık sonrası endojen reaktivasyon ya da eksojen reinfeksiyon sonrası gelişen yetişkin tip akciğer tüberkülozunda görülmektedir. Nadiren primer tüberkülozda CMI yeteri kadar güçlü olsa bile süreç ilerleyip kavite oluşabilir. Kavite gelişiminin nedeni tam bilinmemekle birlikte lezyon bölgesine gelen makrofajlardan salınan hidrolitik

enzimlerin etkisiyle DTH gelişiminin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda mikobakterilerin makrofajları uyararak matriks metalloproteinazlarının yapımını arttırdıkları ve bu enzimlerin de kollajen I-IV ü harap ederek kavite oluşturdıkları ileri sürülmektedir. Kavite oluşumu hem kişinin hastalığının yayılmasına hem de hastanın bulaştırıcı özellik kazanmasına neden olmaktadır. Kaviteli hastalarda belki de ilaçlara dirençli mutant gelişimi ile direnç problemi ortaya çıkacaktır (28).

## **2.5 LATENT TÜBERKÜLOZ İNFEKSİYONU**

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri latent tüberküloz enfeksiyonuna sahiptir ve gelecekte aktif tüberküloz gelişmesi potansiyel bir risktir. Bu yüzden düşük TB yükü olan ülkelerden göçeden LTBI ya sahip hastaları ve yayma pozitif tüberkülozlu hasta ile temas sonucu yeni enfekte olmuş hastaları doğru tanımak ve tedavi etmenin önemi artmaktadır (29).

Tüberküloz basiliyle enfekte olanların %5''inde enfeksiyon başlangıçtan sonraki ilk iki yıl içinde aktif tüberküloz gelişecektir. Basil immun sistem ile kontrol altına alınır, yalnızca enfekte kişilerin % 5-10 kadarı hayatlarının devamında immunsuprese olduğunda aktif hastalık geçirebilir. Bununla birlikte basil yıllarca dormant halde yaşayabilir. Sonuç olarak immunsupresyon altında olanlar ve yeni enfekte olup aktif hastalık açısından yüksek riskli kişileri tanımak ve tedavi etmek oldukça etkili olacaktır (29).

### **2.5.1 Latent Tüberküloz İnfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler**

#### **2.5.1.1 Tüberkülin Cilt Testi (TCT)**

Tüberkülin cilt testi Mycobacterium Tuberculosis ile enfekte kişilerin belirlenmesinde standart metoddur. Bu testin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin TB basili ile enfekte olan kişilerde geç tip bir aşırı duyarlılık yapmasına dayanır. Duyarlılığın oluşması için basil ile karşılaştıktan sonra 3-8 hafta gibi bir sürenin geçmesi gerekir. TCT için en sık kullanılan antijen PPD'dir. PPD

solüsyonu tüberküloz basili kültüründen protein presipitatlarının filtrasyonu ile elde edilir. Elde edilen protein presipitatlarına tüberkülin denir. İçeriğinin çoğu 10000 Da molekül ağırlığındaki proteinlerdir. Ayrıca bazı polisakkarit ve lipidlerde solüsyonda bulunur. 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 PPP-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 (3).

Tüberkülin cilt 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. Test yapıldıktan sonra geç tip bir hücresel yanıtın tetiği çekilmiş olur.

Tüberküloz enfeksiyonu ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkülin cilt testi 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 (kabartısertlik) oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır (3).

İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak algılanmalı; geç tip yanıtla karıştırılmamalıdır. İlk 24 saatte ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonu kendini deride kızarıklık olarak gösterir. TCT 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 TCT sonucu milimetre cinsinden rapor edilir. Ön kolun doğrultusuna dik olan çap okunur. Eğer TCT 48-72 saat içinde ölçülmediyse 96 saate kadar ölçüm yapılabilir (3).

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 (3).

TCT 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. Yüksek doz steroid kullanımından kastedilen 2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozudur (3).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre tüberkülin cilt testinin yorumlanması aşağıdaki gibidir.

**Tablo3.**TCT' nin değerlendirilmesi

<b>BCG'lilerde</b>	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	BCG'ye atfedilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.
<b>BCG'sizlerde</b>	
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.**	

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. “ Booster olayı” olarak tanımlanan bu durumun konversiyondan ayrımı için 1 haftadan sonra (en erken dönemde) TCT yapılmalıdır.

Tüberkülin cilt testi, kişinin TB geçirdiği biliniyorsa ya da TB tedavisi aldığı biliniyorsa, geçmişte tüberkülin cilt testinde büllü reaksiyonu olmuşsa, aşırı yanıkları ya da egzeması varsa, son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs enfeksiyonu geçirmiş ya da canlı virüs aşısı olmuşsa yapılmamalıdır (3).

Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkülin cilt testinin %25 yalancı negatif olduğu görülmüştür. Tüberküline cevabı azaltan birden fazla faktör bulunmaktadır. Bu faktörler test edilen kişiye, kullanılan tüberküline, uygulama yöntemine, okuma ve kayıta ilişkin olarak değişmektedir (3).

#### **a-Test edilen kişiye ait faktörler**

##### **\* İnfeksiyonlar**

Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV)

Bakteriyel (tifo, tifus, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plorezi)

Mantar (Güney Amerika blastomikozu)

\* Canlı virus aşıları (kızamık, kabakulak, polio, su ciceği)

\* Metabolik bozukluklar (kronik bobrek yetmezliği)

\* Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi)

\* Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz)

\* İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer birçok bağışıklığı baskılayıcı ilaç)

\* Yaş (yenidoğanlar, “azalmış” duyarlılığı olan yaşlı hastalar)

\* Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft verus host reaksiyonları)

### **b- Kullanılan tüberküline ait faktörler**

- \* Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet)
- \* Uygunsuz sulandırmalar
- \* Kimyasal denaturasyon
- \* Kontaminasyon
- \* Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)

### **c- Uygulama yöntemine ilişkin faktörler**

- \* Çok az antijen enjekte etmek
- \* Cilt altına enjeksiyon
- \* Enjektöre çektikten sonra geç uygulama
- \* Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon

### **d- Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler**

- \* Deneyimsiz okuyucu
- \* Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar
- \* Kayıt hataları

#### **2.5.1.2 PA akciğer grafisi**

Latent TB enfeksiyonunun tedavisi başlamadan önce, temaslı aktif tüberkülozun dışlanması açısından klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmelidir (30).

#### **2.5.1.3 Balgam muayenesi**

Balgam muayenesi endike olmamakla birlikte akciğer grafisinde önceden ya da iyileşmiş lezyonu olan ve balgam çıkarabilen kişilerde 3 balgam örneği farklı günlerde alınıp değerlendirilmelidir. Radyografisinde sadece pulmoner nodul olan kişilerde bakteriyolojik muayene gerekmez. Respiratuvar semptomları olan HIV ile enfekte kişilerde akciğer grafisi normal olsa dahi mikobakteriyel inceleme

yapılmalıdır. Eğer balgam incelemesi ve kùltùr negatif, akciğer semptomları başka bir nedenle açıklanabiliyorsa bu kişiler LTBI tedavisi adaydırlar. Bakteriyel alışmalar negatif ancak radyolojik bulguları kuşkulu ise bronkoskopi veya ince iğne aspirasyonu açısından bu kişiler değerlendirilmelidir. Aktif TB dışlanana kadar tekli ilaç tedavisi verilmez (30).

#### **2.5.1.4 İnterferon gamma (ifn - $\gamma$ ) dùzeyini òlen yeni testler**

IFN- $\gamma$ , 12.kromozomda lokalize tek bir gene (RD1 geni ) sahiptir ve genellikle CD4+T lenfositleri, nadiren de CD8+T lenfositleri tarafından salgılanan bir sitokindir. (31)

İlk klinik kullanıma giren testlerde stimulan antijen olarak PPD kullanılmışsa da, daha yeni testler Mycobacterium tuberculosis'e òzgùl antijenler olan Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6 (ESAT – 6) ve Kùltùr Filtrat Protein 10 (CFP – 10) ve antijen 7.7 (RV2645)'i kullanmaktadır (31).

IFN gama tespitine yònelik testlerin daha spesifik olması, BCG ve NTM den etkilenmiyor olması nedeniyle LTBI tanısında uygun olduğu kabul gòrmüřtür (34).

#### **A-IFN $\gamma$ dùzeyini ELİSA yòntemi ile òlen Quantiferon-TB GOLD (Celletis Limited, Carnegie, Victoria, Austaria) testi:**

Tùberkùloz infeksiyonu tanısında, Mycobacterium Bovis ve birçok NTM'de bulunmayan, M. Tuberculosis'e spesifik olan ESAT–6, CFP-10 ve TB 7,7 antijenleri kullanarak invitro ortamda memory T hùcrelerinden salgılanan IFN- $\gamma$  dùzeyini ELİSA yòntemi ile òlen bir testtir. LTBI'da TCT 'ne gòre NTM ve BCG ile çapraz reaksiyon vermemesi, booster etkisinin gòrùlmemesi, tekrarlanabilir olması, hastaya tek vizit gerektirmesi, daha kısa sùrede cevap alınabilmesi gibi avantajları nedeniyle alternatif olarak ònerilebilir (31)

QTF-G testi negatif olduğunda aşağıdaki durumlar gòz ònünde bulundurulmalıdır.

· HIV taşıyıcılığı veya immùn yetmezlik sendromunun varlığı

- İmmün süpresif ilaç kullanımı
- Organ transplantasyonu yapılması
- Diyabet tanısı olması
- Kronik böbrek yetmezliği olması
- Hematolojik bozukluğu olması
- Silikozis
- Spesifik malignitesi olması (5).

Mycobacterium tuberculosis enfeksiyon tanısında kullanılmak üzere IFN –gama bazlı testlerden ilk onayı 2001 yılında QTF testi almıştır ve CDC kılavuzunda 2003 yılında QTF testinden bahsedilmiştir (9). . QTF hem aktif hem de latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısında kullanılmak üzere FDA’dan lisans almıştır (5) .

QTF –TB Gold testi ise 2005 yılında FDA den onay almış (9) ve 2005 yılında ABD ‘ de CDC tarafından yayınlanan kılavuzda sağlık çalışanlarında tarama testi olarak Quantiferon –TB Gold testi önerilmiştir (5) .

FDA den IFN –gama bazlı testlerden üçüncü olarak Eylül 2007’de QTF-TB Gold in Tube onay almıştır (9).

#### **B- IFN- $\gamma$ üreten hücreleri saptayan ELİSPOT (enzyme linked immunospot assay) testi (T SPOT-TB) :**

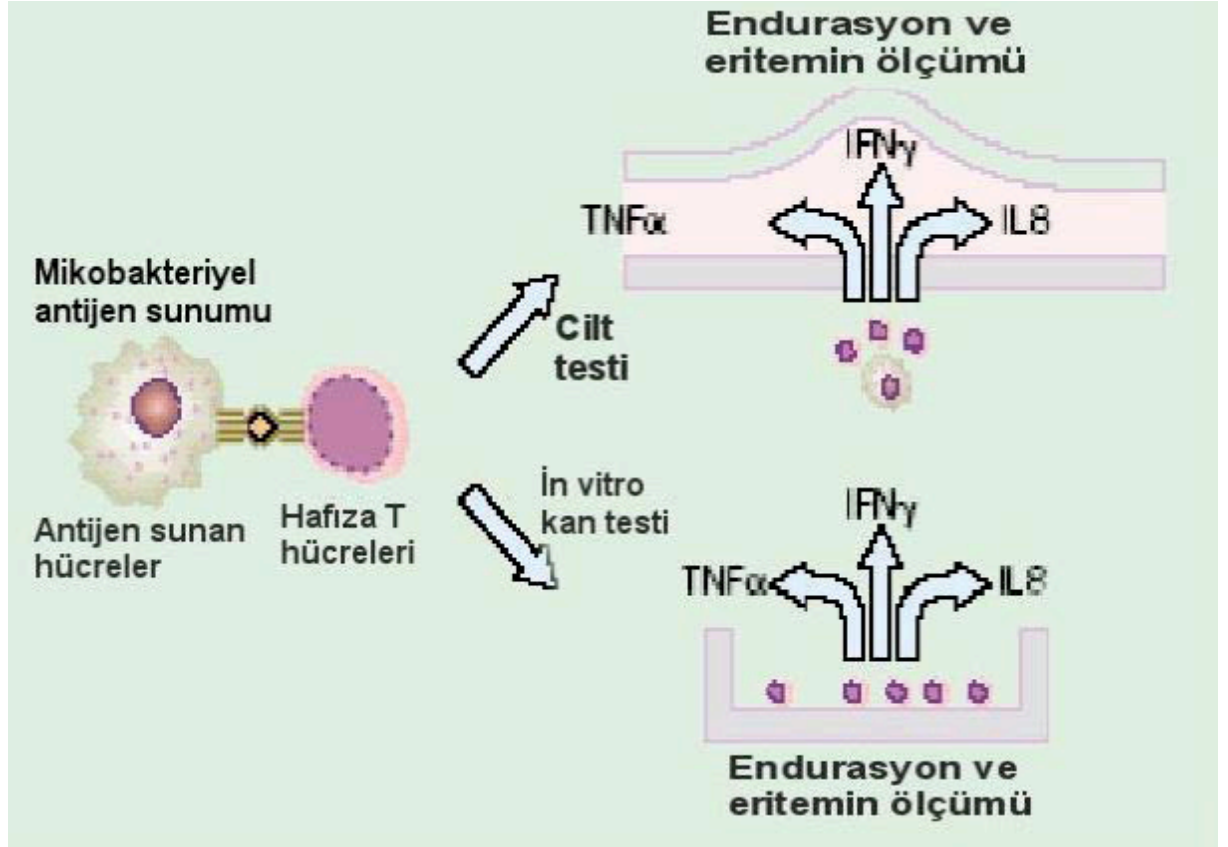
Kişinin periferik mononükleer hücrelerinin invitro şartlarda ESAT-6 ve CFP-10 özgül antijenlerini kullanarak IFN- $\gamma$  üreten T hücrelerinin sayısını saptayan T SPOT-TB testte ise periferik kan mononükleer hücreleri kullanılır (32). Temmuz 2008’de T-SPOT, FDA’ den onay alan dördüncü IFN-gama bazlı test olmuştur (9).

Bu testin TCT ile karşılaştırıldığı ilk çalışma Lalvani ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, kültür ile doğrulanmış aktif tüberküloz hastalarında ve tüberküloz dışı hastalığı olan bireylerde RD1- ELİSPOT testi ile TCT’ni karşılaştırmışlardır. Aktif tüberküloz hastalığı olan bireylerde ELİSPOT testinin duyarlılığı %96 bulunurken, TCT’nin duyarlılığı %69 olarak saptanmıştır. ELİSPOT testinin özgüllüğü bu çalışmada %92 olarak bulunmuştur (32).



Cilt testi ve IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testlerin çalışma prensipleri Şekil 5’de (33), iki testin karşılaştırılmaları ise Tablo 5’de (34) belirtilmiştir.

IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testler ise T-hücre kaynağı, inkübasyon peyodu,stimulan antijenler ve çalışma yöntemine gör Tablo 4’de belirtilmiştir (31).



Şekil 5. Cilt testi ve IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan testlerin çalışma prensipleri(33)

**Tablo 4:** T-hücrelerinde IFN- $\gamma$  Araştırmasına Dayanan Testler ve Özellikleri (31)

Kullanılan test (Ticari isim)	T-Hücre Kaynağı	İnkübasyon 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

**Tablo 5:** QTF ve TCT nin karşılaştırılması (34)

	Quantiferon	TCT
Testin yapılması	Laboratuarda, kanda IFN- $\gamma$ ölçülür.	İntradermal PPD enjeksiyonu
Ölçtüğü parametre	M. tuberculosis'e özgü spesifik antijenlere maruz kaldıktan sonra in-vitro IFN gama	Hipersensitivite rxn
Tüberküloz enfeksiyonunu tespit yeteneği	Var	Var
Latent ve aktif TB ayırma yeteneği	Yok	Yok
Yalancı pozitiflik	Var. Ama TST den daha az ve BCG ye bağlı olmayıp diğer non-tüberküloz mikobakterilere bağlı	Var. non-tüberküloz mikobakterilere ve BCG aşısına bağlı
Yalancı negatiflik	Var. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde	Var. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde
BCG den etkilenme	Yok	Var. Yalancı negatiflik.
İkinci ziyaret ihtiyacı	Yok	Var
Altyapı gerekliliği	Var. Özel ekipmanların olduğu laboratuvar	
Sonuçlarda subjektiflik	Yok	Var.
Maliyet	Yüksek	Az
Gerekli süre	En az 24 saat	En az 48 saat
Boosting yanıtı	Yok	Var

## **2.6 TÜBERKÜLOZDAN KORUNMA**

Tüberkülozdan korunma basil kaynağını yok etmek için bulaştırıcı hastaların tedavisi, koruyucu ilaç tedavisi, BCG aşısı ve TB bulaşmasının önlenmesini kapsar.

### **2.6.1 Koruyucu İlaç Tedavisi**

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB hastası ile teması olan kişide enfeksiyon gelişimini ya da TB ile enfekte kişide hastalık gelişimini önlemektir.

Toplumda TB basili ile enfekte olmuş herkese koruyucu ilaç tedavisi verilmesi mümkün değildir. Bu nedenle, TB hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara önerilmektedir. Koruyucu ilaç tedavisi ile, latent enfeksiyonu olanlarda hastalık gelişimi önlenerek yeni bir basil kaynağının ortaya çıkması önlediği için epidemiyolojik olarak da TB kontrolünde önemi vardır (3).

Ülkemizde BCG aşısının TCT değerlendirmesini etkilemesi nedeniyle koruyucu tedavi verilecek kişiler sadece TCT göre belirlenmemektedir. Koruyucu ilaç tedavi endikasyonları kişinin tüberkülozlu hasta ile temas durumuna göre ayrı ayrı belirlenmiştir (3).

**Tablo 6:** Koruyucu ilaç tedavisi endikasyonları

<b>TÜBERKÜLOZ HASTASI İLE TEMASI OLMAYANLAR</b>	
15 yaşından küçük TCT pozitif çocuklar	Yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda TB hastalığı, hayatı tehdit eden milier ve menenjit formlarda ortaya çıkabilir.
TCT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TCT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
Akciğer filminde TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler (36)*.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler**	Bu grup hastada TCT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.
<b>TÜBERKÜLOZ HASTASI İLE TEMASI OLANLAR</b>	
35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TCT yapılır. Negatif bulunursa, BCG aşısı yapılır; pozitif bulunursa birşey yapılmaz. (Önceki kılavuzlarda 15 yaşa kadar öneriliyordu. İstanbul'da yapılan bir çalışma ile 16-35 yaş grubundaki temashılarda TB hastalığı gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (54).
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 (36)*.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış kişiler**	

Koruyucu ilaç tedavisinde İzoniazid 5 mg/kg/gün (maximum 300 mg) 6 ay süresince verilir. HIV pozitifler, silikozis olanlar, bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlar, eski TB sekeli olanlara 9 ay önerilmektedir. Kaynak olgu izoniazide dirençli ise rifampisin 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır. Koruyucu tedavide rifampisin (birlikte İNH da olabilir) en az 4 ay; RİF ve PZA verilirse 2 ay süreyle verilmelidir. TB hastalarının temashılarına koruyucu tedavi verilirken, hastaya verilen tedavi süresinden daha uzun olmamasında yarar vardır (3).

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

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan, o kişide TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir. TB hastalığı varsa ve saptanmazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci

gelişimine neden olabilir. Koruyucu tedaviye başlamadan önce, o kişinin ev içi temaslılarının TB açısından taranması gerekir; öyküsünde ev dışında kuşkulu kişiler varsa onların da taranması uygundur.

Koruyucu tedavinin 19 yıla kadar etkili olabildiği gösterilmiştir. Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin cilt testinin değişime uğraması beklenmez.

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. DM, uremi, alkolizm, malnütrisyon, gebelik, epileptik nöbet varlığında İNH ile birlikte pridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır; pridoksin günde 10 mg verilir (3).

Koruyucu ilaç tedavi enikasyonu olan hasta tedaviyi reddederse; 3-6-12-24 ncü aylarda akciğer filmi çekilir; film ya da semptomlarında TB şüphesi doğarsa balgamı incelenir; hastalık açısından izlenir (3).

## **2.6.2. BCG**

İnsanlarda ilk uygulanan canlı attenuue aşılarından olan BCG aşısı ilk kez 1906 ile 1916 yılları arasında Paris'te Bacille Galmette ve Albert Guarin tarafından Pastor enstitüsünde geliştirilmiştir. Orijinal Mycobacterium bovis safra içeren besiyerinde kültüre edilmiş, her üç haftada bir 13 yıl boyunca toplam 231 kez pasajlanmış ve 1921 yılında canlı atenuue BCG aşısı altında insanlarda kullanılmaya başlanmıştır (35).

İlk kez 1921 yılında Paris'te bebeklere oral yolla uygulanmıştır. Aşı üretiminden hemen sonra dünyadaki çeşitli laboratuvarlara dağıtılmış ve farklı koşullarda pasajlamaların yapılması nedeniyle BCG aşısı suşlarında genetik farklılıklar oluşmuştur. İlk oral aşının güvenilirliğinin kabul edilmesinin hemen ardından, 1928 yılında, oral BCG preparatlarının laboratuvarlarda virulan basille kontaminasyonu ile ölümlerin olması yeni metodoloji çalışmalarını başlatmış, 1939 yılında “çoklu delme tekniği” ve 1947 yılında da “skar oluşturma tekniği” geliştirilmiştir. 1948 yılında

yapılan “İlk uluslar arası BCG kongresi” ile BCG aşısının güvenilir olduğuna karar verilerek yaygınlaştırılmıştır (35).

Dünya Sağlık Örgütü 1974 yılında gelişmekte olan ülkeler için “Genişletilmiş Aşılama Programı” başlatmıştır. Aşı, dünyada her yıl 120 milyon doz kullanılmakta ve tüm yeni doğanların % 85'ine BCG aşısı yapılmaktadır. Son yıllarda Avrupa ülkelerinden Avusturya, Almanya, Andora, Lüksemburg, İspanya, Belçika ve Danimarka'da yeni doğanlara BCG aşısı önerilmemekte, fakat Finlandiya, Estonya, Macaristan, İrlanda, Latvia, Litvanya, Portekiz, Romanya, Slovakya, Çek Cumhuriyeti, Bulgaristan ve Polonya'da yeni doğanlara aşı önerilmektedir. Son dört ülkede okul çocukluğu çağında PPD yapılmakta, negatif ise aşı tekrarlanmaktadır. Bu ülkelerin dışında kalan İngiltere, Malta, Fransa, Norvec, Hollanda, Yunanistan'da daha geç yaşlarda aşı uygulanmaktadır. Bazı ülkeler BCG aşısını yapmama süreci içerisinde. Amerika Birleşik Devletlerinde BCG aşısı rutin değildir. Bu ülkede ve Kanada, Hollanda, İsveç gibi ülkelerde, risk grupları (sokakta yaşayanlar, TB hastalarına bakım veren sağlık elemanları, gibi) aşılanmaktadır (35).

Çalışmalar çeşitli aşı suşları arasında genetik farklılıklar olduğunu göstermektedir. BCG aşısı suşlarının genomik dizisindeki bu değişikliklerin, aşı suşlarının proteinleri üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Aşının koruyuculuğu bakımından bu değişikliklerin büyük önem taşıdığı, farklı genomik yapıdaki aşı suşlarının aşılanan kişilerde farklı yanıtlar oluşturduğu bildirilmektedir (35).

Dünyada BCG aşısının büyük kısmı UNICEF tarafından sağlanmaktadır. En sık olarak kullanılan aşı suşları, BCG -Denmark, BCG-Japan, BCG-Bulgaria'dır. Gelişmekte olan ülkelerde genellikle birden fazla aşı suşu birarada kullanılmaktadır. Bazı ülkeler kendi aşı suşlarını (BCG-Poland, BCG-Romania gibi) kendisi üretmektedir. Türkiye'de BCG Russia aşısı kullanılmaktadır. BCG aşısı uzun süredeki etkinliğini araştıran çalışma farklı suşlardan üretilmiş olan aşılarda koruyuculuğunun farklı olduğunu ortaya koymuştur (35). Bu konuda yapılan in-vitro çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir. BCG aşısının koruyuculuğunun %1 iyileştirilmesinin her yıl 18.000 yaşamı kurtaracağı ve 83.000 yeni TB olgusunu önleyeceği hesaplanmıştır (35).

İnsan ve hayvan çalışmaları CD4(+) T hücrelerinin en önemli rolü oynadığını göstermektedir. HIV enfeksiyonu olan kişilerdeki ağır CD4 hücre eksikliği sonucu

TB gelişmesi hem hastalık immünopatogenezinde hem de aşuya yanıtta bu hücrelerin önemli olduğu görüşünü desteklemektedir. CD4 hücrelerinin ana görevi T helper 1 (Th1) yanıtı oluşturmaktır ve Th1 yanıtı sırasında IFN- $\gamma$  ve IL-2 üretilir. Aşuya yanıtta bu moleküllerin önemli olduğu düşünülmektedir. CD8 hücrelerinin de sitotoksik etkinin dışında başka mekanizmalarla da aşuya yanıtta önemli olduğu belirtilmektedir (35).

M. tuberculosis enfeksiyonuna ve BCG aşısına immun yanıtta ayrıca Th1 ve Th2 yanıtları arasındaki dengenin, TNF- $\alpha$ , IL12, IL17, IL23 sitokinlerinin,  $\gamma/\delta$  hücrelerinin ve reglatuar T hücrelerinin rol oynadığı gösterilmiştir (35).

BCG aşısının etkinliği ve koruyuculuğu, M. tuberculosis'e maruz kalınan süreye, kişinin genetik yapısına, mikroorganizmanın virulansına, aşının içerdiği suşa ve beslenme gibi çevresel koşullara da bağlıdır (35).

BCG aşı sonuçlarının yayınlandığı meta-analizde klinik çalışmalar ve vaka-kontrol çalışmalarında, bebeklik ve erken çocukluk tüberkülozunun ciddi formlarından BCG'nin koruma etkisinin %80 den yüksek olduğu gözlenmiştir. BCG aşısının farklı toplumlarda etkinliği büyük farklılık göstermesine rağmen, meta-analiz çalışmaları yetişkinlerdeki hastalık riskini de ortalama %50 azalttığı gösterilmiştir. Tüm bunların yanında BCG çocukları latent tüberküloz enfeksiyonundan koruyabilir ve bebek mortalitesinin azalmasında önemli nonspesifik yararlı etkisi bulunmaktadır (35).

BCG aşısı tüberküloz dışında lepraya karşı da koruyuculuk sağlar (18). Lepraya karşı koruyuculuğun 29 yaşına kadar olanlarda %86, 30-39 yaş arasındakilerde %57, 40 yaşından sonra ise %40 olduğu gösterilmiştir. BCG aşısı ile immünoterapi mesane kanserinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Viral kökenli siğillerin tedavisinde de etkin olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır (35).

### **BCG nin yapılışı:**

BCG aşısı 1 ml. lik, bir kullanımlık diziyem taksimatlı enjektörlerle sol omuz deltoid kasına, deri içine (intradermal) 0-12 aylık bebeklere 1/2 diziyem, daha yüksek yaş gruplarına 1 diziyem (0,1 ml.) uygulanır. Enjektörlere aşı çekilirken, aşı ampulüne hava verilmez (3).

Aşı uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez. Aşı yapılacak yerin cildi sol elin iki parmağı arasında gerilir ve enjektör cilde paralel gelecek şekilde tutularak cilt içine girilir. Cildin en üst tabakalarına uygulanması BCG'nin, komplikasyonlarını azaltır. İğne deri içine sokulurken, açık ucunun yukarı gelmesine ve açık ucunun tamamen deri içine girmiş olmasına dikkat edilmelidir. İğne deri içindeyse hafif bir direnç hissedilir ve enjeksiyondan sonra ciltte 5-6 mm bir kabarcık (papül) olmalıdır. Eğer bir direnç hissedilmez ise iğne deri altına girmiştir. Ampülün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğuk taşıma kabına konur, masa üstünde bekletilmez. Aşı yerinde oluşan 5-6 mm çapındaki papül 20-30 dakikada kaybolur. Daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmamış olan kimselerde, aşı yapıldıktan 3-4 hafta sonra, aşı yerinde bir nodul oluşur. Bu nodul kızarır ve 6. haftaya doğru hafif bir şekilde akar, 8. haftada kabuk bağlar ve birkaç hafta sonra kabuk düşerek yerinde bir nedbe (skar) bırakır ve yaşam boyu kaybolmaz. Kabuk, dış tesirlerle zamanından önce düşebilir, bu durumda tekrar kabuk bağlayarak normal sürenin uzamasına neden olabilir. Nedbeleşmeyi çabuklaştırmak için antibiyotikli tozlar ve pomatlar kullanılmaz. Aşıdan sonra kırgınlık, ateş ve benzeri semptomlar görülmez. Aşının deri altına yapılması ya da steril koşullara dikkat edilmemesi sonucu deri altı abseleri oluşabilir (3).

BCG aşısının oral uygulanmada barsak duvarından lenfatiklere geçerek bağışıklık bıraktığı düşünülmüştür. Ancak bu yolun gecikmiş tipte duyarlılık deri testinde zayıf reaksiyon oluşturduğu ve servikal lenfadenit yaptığı görüldüğünden yıllar içinde bu yol terk edilmiş, 1970 lerden sonra kullanılmamaya başlanmıştır. Fakat son yıllarda oral BCG uygulaması yeniden gündeme gelmiş, erişkinlerde belli bir dozda oral uygulamadan sonra yan etkilerin intradermal uygulamaya göre daha az ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Aerosol şeklinde BCG uygulaması ile ilgili son çalışmalar da umut verici görünmektedir.

M. Tuberculosis ile önceden enfekte olmuş kişilere BCG aşısı yapıldığında ilk hafta içinde aşı yapılan yerde kızarıklık, şişlik, akıntı ve yara oluşur. Buna 'erken aşı reaksiyonu' veya 'Koch fenomen'i' adı verilir. Bu durumun tüberküloz tanı testi olarak kullanılabilceği belirtilmektedir (35).

Aşı uygulaması birçok ülkede yenidoğan döneminde yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tek doz aşı önermektedir. Aşı koruyuculuğunun zaman içinde düştüğü



düşünülerek bazı ülkelerde okul çocukluğu döneminde bir kez daha aşı uygulanmaktadır. Ancak bazı çalışmalar ikinci doz aşının koruyuculuğu arttırmadığını göstermiştir. Üç aydan büyük ve BCG yapılmamış bebeklere BCG yapılmadan önce PPD yapılması önerilmektedir. BCG aşısının prematüre doğan bebeklerde uygulanması ile ilgili yapılan çalışmalar, doğumdan hemen sonra 34-35 haftalık prematürelere yapıldığında yeterli bağışıklık sağladığını göstermektedir. Daha küçük prematürelere ise yeterli bağışıklık sağlamadığı için doğumdan hemen sonra yapılmaması önerilmektedir (35).

### **Türkiye’ de BCG Uygulaması**

Ülkemizde 1981-1982 yıllarında yapılan prevalans çalışmasının verilerine göre, BCG’nin Türkiye’de bütün yaş gruplarında koruyuculuğu %72,7 bulunmuştur; özellikle de 0-6 yaş grubunda %85 olarak hesaplanmıştır (3).

Sağlık Bakanlığı 2003 yılında yayınladığı “Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı” nda biri doğumdan 2 ay sonra, diğeri ilkokul birinci sınıfta olmak üzere çocuklarda iki kez BCG yapılmasını kararlaştırmıştır. Daha sonraki yıllarda ikinci doz aşının etkinliğinin gösterilmemiş olması nedeniyle ikinci doz aşı kaldırılmıştır (35).

Doğumdan hemen sonra BCG yapılabilir, fakat bebeğin cildi çok ince olduğu için teknik zorlukları vardır. Ayrıca komplikasyonların daha fazla olması ve bağışıklık yanıtının yeterli gelişmemesi nedeniyle pek tercih edilmemektedir (3).

“ Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı” nda belirtilen TCT ne göre BCG aşısı yapılırken karar yaklaşımı Tablo7’ de belirtilmiştir (3).

**Tablo7:** Tüberkülin cilt testi (TCT) kontrolü ile BCG aşısı yapılırken karar yaklaşımı (3)

<b>TCT ölçümü</b>	<b>BCG Skarı Yok</b>	<b>BCG Skarı Var</b>
0-5 mm	Aşılır	Aşılır
6-9 mm	1 haftadan sonra TCT tekrarlanır. 10 mm’den az ise aşılır.	Birşey yapılmaz
10-14 mm	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*	Birşey yapılmaz
15 mm ve üstü	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır.*

Sağlık Bakanlığının aşısı ile ilgili son yıllarda yaptığı değişiklikler bir genelge ile duyurulmuştur. Buna göre Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 04.01.2008 tarih ve 394 sayılı genelgesine göre “ Herhangi bir yaşta BCG yapılmış olmasına rağmen skar görülmeyenlerde tüberkülin cilt testi yapılmasına gerek yoktur ve bunun sonucuna göre BCG uygulaması gerekli değildir. 6 yaş ve üzerinde hiç aşılanmamış çocukta BCG gerekli değildir (36).

BCG diğer aşularla aynı anda yapılabilir. Canlı virus aşularıyla birlikte, aynı anda farklı kollardan uygulanabilir; birlikte uygulanmamışsa, dört hafta ara ile yapmak uygun olur (3).

BCG aşısı aşağıda belirtilen durumlarda yapılmamalıdır ;

1. Ateşli hastalığı olanlara,
2. Kızamık salgını sırasında (Kızamık aşısı yapılmamış olanlar),
3. İmmün yetmezliği olan hastalara,
4. Tüberküloz hastalığı geçirenlere,
5. Deri hastalığı olanlara (ekzema vs.),
6. Kortizon grubu ilaçlarla tedavi görenlere,
7. Tüberkülin cilt testi pozitif olanlara ( 3).

### **BCG'NİN KORUYUCU TEDAVİDEKİ YERİ NEDİR?**

BCG aşısı yapıldığında kişide tüberkülin immünitesi oluşmaktadır. Böylece makrofajlar basille karşılaşınca daha kolay fagositoz ve basili sınırlama yeteneğine kavuşmaktadır. BCG yapılan kişide primer tüberküloz enfeksiyonu ve primer tüberküloz hastalığı yine oluşabilmektedir. Ancak primer tüberküloz hastalığının hematojen yayılım formları olan milyer ve menenjit tüberkülozun ortaya çıkması ve bu tablolara bağlı ölüm oranları azalmaktadır. Postprimer tüberkülozun ortaya çıkmasına BCG engel olmamaktadır. Özellikle eksojen reenfeksiyonda koruyuculuğu saptanmamıştır (37).

## 2.7 TÜBERKÜLOZDA TANI YÖNTEMLERİ

Aktif tüberküloz hastalığı tanısında kullanılan testlerin birçoğu latent tüberküloz enfeksiyonunda kullanılmamaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonunda kullanılan, aktif tüberküloz hastalığında kullanılabilen, balgam inceleme, PA akciğer grafisi ve IFN- $\gamma$  tespitine yönelik testlere bu bölümde tekrar değinilmemiştir.

### 2.7.1 Bakteriyolojik Tanı Yöntemleri

Bakteriyolojik muayene, örneklerin direk muayenesi ve kültürü olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Direk muayene ucuz, çabuk sonuç veren bir yöntem olması açısından tüberküloz tanısında önemli yer tutar (38).

#### 2.7.1.1 Direk mikroskopik inceleme:

M. tuberculosis aranması için alınan materyaller balgam, açlık mide suyu, solunum sistemine ait diğer örnekler (bronş lavajı, bronkoalveolar lavaj, transbronşial biyopsi gibi), idrar, beyin omurilik sıvısı, gaita, doku ve diğer vücut sıvılarıdır. Akciğer tüberkülozu tanısı için en sık balgam örneğine başvurulur. Balgam ardarda 3 gün, sabah erken saatlerde, steril, geniş ağızlı, kapağı sıkı kapatılabilen plastik kutulara alınmalıdır ve alınan tüm örnekler hızla laboratuara ulaştırılmalıdır (39). Materyal lam üzerinde Ziehl-Nielsen veya Kinyoun tekniği ile veya Rodamin, Auramin gibi asit-fast metodlarla boyanır (9,11).

#### 2.7.1.2 Kültür

Tüm materyaller, yayma pozitif olsun veya olmasın antibiyotik duyarlılık ve mycobacterium tür tayini için kültüre ekilir. Kültür için kullanılan besi yerleri sıvı besi yerleri, yumurtalı besi yerleri ve agar içeren besi yerleri olmak üzere üçe ayrılır. Bu besi yerlerinin tümüne bakteriyel ve fungal kontaminasyonu engellemek için antibiyotik eklendiğinde, selektif besi yeri haline gelirler (Tablo 8 ) (40).

**Tablo 8 :** Mikobakterilerin üremelerinde kullanılan kültür ortamları ve inhibitör ajanları(40)

Besiyeri	İçerik	İnhibitör ajan
Löwenstein Jensen	Koagüle tam yumurta, bazı tuzlar, gliserol, patetes unu	Malaşit yeşili,0.025 g/100ml
Petragnani	Koagüle tam yumurta, yumurta sarısı, süt, gliserol, patetes, patetes unu	Malaşit yeşili,0.052g/100ml
Middlebrook 7H10	Bazı tuzlar, vitaminler, kofaktörler, oleik asit, albümin, katalaz, gliserol, dextroz	Malaşit yeşili, 0.0025g/100ml
Middlebrook 7H11	Bazı tuzlar, vitaminler, kofaktörler, oleik asit, albümin, katalaz, gliserol, dextroz, %0.1 kazein hidrolizat	Malaşit yeşili, 0.0025g/100ml
American Thoracic Society Medium (ATSM)	Koagüle taze yumurta sarısı, gliserol, patetes unu	Malaşit yeşili, 0.02 g/100ml
Löwenstein Jensen (Gruft modifikasyonu)	Koagüle tam yumurta, bazı tuzlar, gliserol, patetes unu, RNA-5 mg / 100 ml	Malaşit yeşili,0.025 g/100ml Penisilin, 50 U /ml Nalidiksik asit, 35 mg / ml
Middlebrook 7H10	Bazı tuzlar, vitaminler, kofaktörler, oleik asit, albümin, katalaz, gliserol, glukoz	Malaşit yeşili, 0.0025g/100ml Sikloheksimid 360 mg/ ml Linkomisin, 2 mg / ml Nalidiksik asit 20 mg / ml
Middlebrook 7H11 (Mitchison besiyeri)	Bazı tuzlar, vitaminler, kofaktörler, oleik asit, albümin, katalaz, gliserol, dextroz, kazein hidrolizat	Karbenisilin 50 mg / ml Amfoterisin B 10 mg / ml Polimiksin B 200 / ml Trimetoprim laktat 20mg/ml

### 2.7.2 Moleküler Tanı Yöntemleri

Tüberkülozun moleküler tanısında genellikle nükleik asitteki hedef bölgenin çoğaltılması esasına dayanan yöntemler kullanılmaktadır.

### **2.7.2.1 Nükleik asit çoğaltma yöntemleri**

Örnekteki hedef nükleik asit dizisi, komplementeri olan işaretli bir prob ile hibritlenmekte ve tanı konmaktadır.

#### **Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri:**

Nükleik asit teknolojisinin en kompleks ve duyarlı olanıdır. Hedef DNA'yı çoğaltmak için enzim kullanılır. Ortaya çıkarılan ampliconu tespit için nükleik asit problemleri kullanılması ve agaroz jelde ampliconların boyanarak gösterilmesi yoluna gidilir. Üç modifikasyonu bulunur (41).

- Hedef amplifikasyon yöntemleri: Polimeraz zincir reaksiyonu
- Prob hibridizasyon bazlı NAA: Ligaz zincir reaksiyonu
- Sinyal amplifikasyona dayalı yöntemler

#### **Nükleik Asit Hibridizasyon Yöntemleri:**

Örnekteki hedef nükleik asit dizisi, komplementeri olan işaretli bir prob ile hibritlenmekte ve tanı konmaktadır.

#### **PZR( Polimeraz Zincir Reaksiyonu):**

Nükleik asitlerin in vitro şartlarda replikasyonu için geliştirilmiş bir test tüp sistemidir. Hedef DNA/RNA'nın selektif olarak amplifikasyonuna imkan verir. PZR teknolojisi ile mikobakterilerin başta rifampin olmak üzere, izoniazid, streptomisin, etambutol, klaritromisin ve florokinolonlara olan direnç durumları hakkında bilgi edinilebilmektedir (42).

PZR testleri faydalı, ancak TB hastalığını değerlendirmede sınırlı bir yere sahiptir. HIV enfeksiyonu gibi immün sistemi baskılanmış, özellikle hem kültür ve hem de PPD'nin yanlış negatif olduğu, açıklanamayan ciddi pulmoner hastalığı olanlarda TB tanısından kuşkulandığında faydalı olabilir. Bunun yanı sıra PCR testleri, ekstrapulmoner TB tanısının doğrulanmasına da yardımcı olabilir (43).

### **2.7.2.2 Restriction fragment length polimorfizm (RFLP)**

Restriksiyon enzimleri; DNA'yı çok özgül olarak belli bölgelerden keserek genellikle 1000–20000 baz çiftlik parçalar oluşturan enzimlerdir. DNA'nın bu enzimlerin bir ya da birkaçı ile kesime uğratıldıktan sonra, agaroz jel elektroforezine tabii tutulması ve sonra etidyum bromür ile boyanan jelde oluşan DNA bantlarının yeri ve sayısı kıyaslanarak elde edilen çeşitliliğe RFLP adı verilir. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Dört temel adım vardır: DNA izolasyonu, DNA'nın restriksiyon enzimleri ile kesimi, kesilen DNA'nın elektroforezi ve jeldeki DNA parçalarının görüntülenmesi Bu yöntemle M. tuberculosis complex içinde tip tayini ve M.tuberculosis suşlarında nokta mutasyonları saptanarak ilaç direncini saptamak mümkündür (44).

### **2.7.2.3 Luciferase reporter assay:**

Bu yöntem, ilaç direncinin hızlı belirlenebilmesi için geliştirilmiştir. Ateş böceklerinin ışık üretme sistemi olarak tanınan luciferase, ATP varlığında luciferinle etkileşir ve ışık yayar. Bir mikobakteriyofaj içine luciferase geni yerleştirilir. Mikobakteriyofaj mikobakteriye bağlanınca faj DNA'sı bakteriyeye injekte olur. Basil içinde luciferase üretilir. Ortama antimikobakteriyel ajan konunca, basil ilaca duyarlı ise, ATP üretmez ve ışık oluşmaz (45).

### **2.7.3 Serolojik/İmmünolojik Tanı Yöntemleri**

İmmünolojik tanı için hem klinik örneklerde mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi, hem de bu antijenlere karşı oluşan antikorların saptanmasına çalışılmaktadır (47). Geliştirilen yöntemler arasında bu immunodiffüzyon, pasif hemaglütinasyon, ELİSA fluoresan antikor, solid faz radyoimmunoassay bulunmaktadır. Serolojinin yüksek tanı değerine sahip olduğu diğer hastalıklardan farklı olarak, tüberkülozda, klinik kullanım için duyarlı, özgül ve pratik bir yöntem geliştirme çabaları başarısız kalmıştır. Özgüllük konusunda temel sorun, infekte

olmak ile hastalık varlığı ayırımının yapılamamasıdır. Daha önceden yapılmış olan BCG açısına bağlı olarak serolojik reaksiyon da sorun oluşturmaktadır. Bu durum, serolojik inceleme gibi basit bir testin yarar sağlayacağı gelişmekte olan ülkelerde özellikle anlamlıdır. Bu gibi ülkelerde nüfusun yaklaşık %40'ında latent tüberküloz enfeksiyonu vardır ve önemli sayıda insan M. bovis BCG'si ile aşılannmıştır. Diğer önemli bir konu da NTM'lere bağlı enfeksiyondan M. Tuberculosis enfeksiyonunun ayırımıdır. Tüberkülozun serolojik tanısında hangi antijenin kullanılması gerektiği, sadece antijenin tanınması ile sınırlı değildir. Antijen tanınması ile aynı öneme sahip 3 konu daha vardır:

1. Antijen kokteylleri: Tüberküloz enfeksiyonu sırasında serumda ortaya çıkan antikorlar tarafından tanınan tek bir antijen veya sık rastlanan bir antijen kombinasyonu olmaması nedeniyle, serolojik tanı testlerinde antijen kokteylleri kullanılmalıdır. Farklı hastalarda, çok az miktarda antikor üretilen immünsupresyonlu hastalar dahil, çeşitli antikor yanıtları oluşur. Antijen kombinasyonları, bu tüberküloz olgularının yakalanma şansını arttırmaktadır.

2. Katı faz: Kokteyl esasına dayanan testlerde solid faz kullanılarak, kokteylde bulunan her antijenin serolojik aktivitesinin tespiti sağlanır. Bu amaca ulaşabilmek için, nitrosellüloz temelli metotlar geliştirilmiştir.

3. Özgül antijen: Çapraz reaksiyon veren epitoplara bağlı yanlış pozitif test sonuçlarından kaçabilmek için, antijenler M.tuberculosis'e (veya M.tuberculosis kompleksi) özgül olmalıdır. Ayrıca, tüberkülozun karakteristik özelliği olan heterojen antikor repertuarını karşılayacak şekilde birden fazla antijen seçilmelidir. Panellerdeki antijenlerin seroaktivitesi incelenmiş; 38kd PhoS ve 14 kd alfa kristalininki en fazla bulunmuştur. Bu iki antijene eklenen diğer antijenler (ESAT-6, MPT64, MPT63, 19 kd lipoprotein, MTSA- 10), duyarlılığın artmasını sağlar (46).

İmmünolojik tanıda kullanılan testleri iki kategoride inceleyebiliriz.

#### **a-Antijen tespitine dayanan testler:**

Mikobakteri antijenlerinin fraksiyonlarına ayrılması, izolasyonu ve analizi için geliştirilen tekniklerdeki ilerlemeler sonucunda, M. tuberculosis'in, bazılarında

karbonhidrat ve glikolipit kısımları bulunan çeşitli protein antijenleri gösterilmiş ve detaylı yapısal özellikleri tanımlanmıştır.

Tüberkülozlu hastaların serumundan, dolaşan antijenler izole edilmiş ve bunların tanı amacıyla kullanılabilirlikleri araştırılmıştır. Ayrıca, mikobakterilerin plazma membranında bulunan antijenler, antijen 5, Lipoarabinomannan (LAM), sitoplazmik antijenler ve diğer antijenleri tespit eden çeşitli serolojik test kitleri hazırlanmıştır.

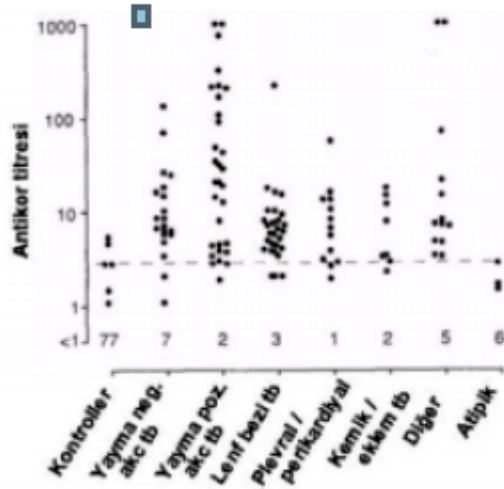
### **b-Antikor tespitine dayalı tüberküloz tanı yöntemleri**

Tüberkülozlu hastaların serumunda mikobakteri antijenlerine karşı oluşan antikorlar monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılarak tespit edilir. Çevredeki mikobakterilerle çapraz reaksiyonlar nedeniyle, yanlış pozitif test sonuçları alınabilmektedir. Mikobakteri antijenlerinin saflaştırılması için geliştirilen metodlar henüz yenidir, bu nedenle, şu an mevcut olan bir çok test, farklı araştırmacılarca değişken sonuçlar vermiştir. Burada dikkate alınması gereken önemli bir nokta; mikobakteri hastalıklarında ortaya çıkan bağışık yanıtların, HLA klas II allotipleri ile ilişkili olması ve farklı hastalarda aynı antijenlerin tanınmamasıdır. Bu nedenle, antikor bazlı mikobakteri tespit sistemleri başarısı sınırlıdır. Tüberkülozlu hastalarda özgül antikorları tespit etmek için birçok serolojik test incelenmiştir. Bu tür serolojik testlerde, antijenik proteinler (A65, A60, A38, A14, A19, A90, A34, A55 kd'luk antijenler) ve polisakkaritler dışında ısı şok proteinleri, diaçil trehaloz gibi ELİSA tekniğine uygun birçok antijen denenmiştir (46).

**Tablo 9.** Akciğer TB tanısında kullanılan antikor tespit temeline dayanan ticari testler (46).

Kullanılan antijen	Testin adı	Metodu	Duyarlılık	özgüllük
Lipoarabinomannan (LAM)	MycoDot™	Dot-blot	%70-75	%96.7
Rekombinant protein peptit	Detect -TB	ELISA	%75	%97
38 kDa (rekombinant antijen) ve LAM	Pathozyme Myco	ELISA	%57-89	%92-100
38 kDa ve 16 kDa (rekombinant antijen)	Pathozyme TB plus	ELISA	%71-89	%98-100
Antijen - 60	Antigen A60	Membran	%49-89	%98-100
38 kDa (rekombinant)	ICT tuberculosis	bazlı		





Şekil 6. Farklı klinik gruplarda ELISA ile saptanan antikör titreleri (46)

## 2. 8.TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Tüberküloz tedavisinde; en etkili, en güvenli ve en kısa süreli tedavi seçilmeli, basillerin duyarlı olduğu kombine ilaçlar düzenli bir şekilde ve yeterli süre kullanılmalıdır (3).

Tüberküloz ilaçları, basilleri hızla öldürür (erken bakterisidal aktivite), ilaç direnci gelişimini önler (direnç gelişimini önleyici aktivite) ve hastanın vücudundaki basilleri sterilize eder (sterilize edici aktivite). Ülkemizde olduğu gibi İzonyazid direncinin %4'ten yüksek olduğu yerlerde başlangıç döneminde dört ilaç kullanılmalıdır. İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır. Tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci grup ilaçların dozları tabloda belirtilmiştir.

**Tablo 10:** TB tedavisinde kullanılan birinci grup ilaçlar ve dozları

	Günlük doz			Haftada 3 doz (gözetimli)			Haftada 2 doz (gözetimli)		
	Erişkin	Çocuk	Maks <sup>2</sup>	Erişkin	Çocuk	Maks <sup>2</sup>	Erişkin	Çocuk	Maks <sup>2</sup>
	mg/kg	Mg/kg	Mg	mg/kg	mg/kg	mg	mg/kg	mg/kg	mg
<b>INH (Izoniiazid)</b>	5	10-15	300	10	20-40	600	15	20-40	900
<b>RİF (Rifampisin)</b>	10	10-15	600	10	10-20	600	10	10-20	600
<b>PZA (Pirazinamid)</b>	25	20-40	2.000	30-40	50-70	3.000	40-60	50-70	4.000
<b>MZA (Morfozinamid)*</b>	40	30-60	3.000	MZA'nın intermitan kullanımı ile ilgili bilgi bulunamadı. Genel olarak PZA dozunun 1,5-2 katı kullanılır.					
<b>SM (Streptomisin)*</b>	15	20-30	1.000	15	20-30	1.000	15	20-30	1.000
<b>EMB (Etambutol)</b>	15-25	15-25	1.500	30	25-30		45	50	

1. Hastalara bir günlük ilaçların tümü bir defada ve tercihen aç karına verilmelidir. Bir günlük ilaçların bölünerek birkaç defada içilmesinden kaçınılmalıdır. İlaçlara bağlı mide yakınmaları olursa, yemekle birlikte verilebilir. İlaçları tek seferde içirerek hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır, hem de unutma önlenir. Bu şekilde kullanılmaları, ilaçların etkilerini artırabilir. İlaçları bir defada içmek gerçekten rahatsızlık veriyorsa, bu hastalara günlük dozlar ikiye ya da üçe bölünerek verilebilir.

2. Maks: maksimum

3. Morfozinamid ile Pirazinamidin dozları birbirlerinden çok farklıdır. Hastaya verilen hangisi ise, dozun ona göre iyi tarif edilmesi gerekir. **Morfozinamid dozu Pirazinamidin 1,5-2 katı olarak hesaplanır.** Ülkemizde morfozinamid preparatları: Morfozid ve Piazolina; pirazinamid preparatları ise Pirazinid ve Pirdina'dır.

4. Streptomisin 60 yaşından büyük hastalara günde 500-750 mg verilmelidir.

Akciğer tüberkülozunda kortikosteroid kullanımı konusunda 12 prospektif randomize çalışmanın sonuçlarına göre, daha hızlı iyileşme, kilo alma ve radyolojik temizlenme olmakla birlikte, akciğer fonksiyonlarını korumada ve kür oranlarında bir farklılık yaratmadığı görülmüştür.

Aşağıda belirtilen bazı durumlarda tedaviye kortikosteroid eklenebilir (3).

1-Ağır milier TB ya da genel durumu bozuk TB hastası

2-Dispne yaratan fazla efüzyon varlığında ve göğüs ağrısında

3- Tüm anti TB ilaçlara aşırı duyarlılık olması durumunda

4-Tüberküloz menenjitin üç döneminde de

5- Adrenal yetmezlik durumunda

6- Çocuk tüberkülozunda, yukarıda sayılan endikasyonlara ek olarak bronş çevresindeki ya da içindeki lenf bezlerinin yarattığı basıyı azaltmada

Tanı konulamayan akciğerde tek nodül, toraks içi lenf bezi büyümesi gibi bazı durumlarda tanı amaçlı cerrahi, ÇİD-TB, tüberküloz ampiyem, plevral kalınlaşma, abondan hemoptizi, bronş striktürü, bronşektazi, harab olmuş akciğer olan hastaların bir bölümünde, konstriktif perikardit ile Pott hastalığında spinal kord basısı durumlarında tedavi amaçlı cerrahi önerilir (3).

## **2.9 SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA TÜBERKÜLOZ**

Hastanede tüberküloz bulaşı kabul edilmiş bir risktir. Riskin büyüklüğü sağlık kuruluşunun tipine, toplumdaki tüberküloz prevalansına, sağlık hizmetlerinden yararlanan hasta popülasyon oranına, sağlık çalışanı meslek grubuna, sağlık çalışanın çalıştığı birime ve tüberküloz enfeksiyon kontrol etkinliklerine bağlıdır (47).

Sağlık personelindeki tüberküloz enfeksiyon riskine yönelik birçok araştırmacı çeşitli araştırmalar yapmış ve bu konuya dikkat çekmek istemişlerdir.

Heimbeck 1928 yılında tüberkülin negatif 220 hemşirelik öğrencisinin % 95'inde mezuniyet aşamasında konversiyon saptandığını ve % 22'sinde klinik tüberküloz ortaya çıktığını göstermiştir (48).

Sağlık çalışanlarında tüberküloz hastalığı gelecekte meslek hastalığı olarak görülebileceği gibi hastane çalışanlarının çok ilaca dirençli tüberküloz suşlarıyla karşılaşmaları da gündeme gelecektir (49).

### **Dünyada ve ülkemizde sağlık kurumlarında bulaşma**

Tüberküloz hastalığı, hava yolu ile bulaşan bir hastalık olduğu için antibiyotik öncesi dönemde bu hastalıkla uğraşan sağlık çalışanlarında önemli bir morbidite nedeni olmaktaydı. Etkili ilaç kullanımı, etkili kontrol programları, erken tanı ve çevresel tedbirler ile gelişmiş ülkelerde sağlık kurumlarında bulaşma büyük ölçüde azalmıştır.

ABD ve Kanada gibi gelir düzeyi yüksek, TB insidansı düşük ülkelerde sağlık

çalışanlarında TB bulaşma riski genel popülasyondan düşük bulunmuştur. Buna karşın Hırvatistan, Peru gibi orta derecede insidansı olan ülkelerde sağlık çalışanlarına bulaşma riski daha yüksektir (50).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlık çalışanlarının risk altında olduğu saptanırken özellikle göğüs hastalıkları kliniklerinde çalışanlarda ve en fazla hemşirelerde riskin arttığı belirtilmiştir (50).

Finlandiya’da 30 yılda (1966-1995) 658 sağlık çalışanında tüberküloz tanısı konmuştur. Nüfusu 5.1 milyon olan ülkede 197897 sağlık çalışanı bulunmaktadır. İnsidans toplumda yüzde 9.1 iken sağlıkçılarda 6.1 olarak ortaya konmuştur (51).

Çalışır ve ark. Atatürk Göğüs Hastanesi’nde hastanedeki hastalık insidansını ,1985-1998 yılları arasında toplumdaki insidansla karşılaştırmışlar ve riskin 8 kat artabileceğini göstermişlerdir (52) .

Yedikule Göğüs Hastanesi çalışanları da İstanbul’da bir genel eğitim hastanesi ile karşılaştırılmış, göğüs hastanesinde infeksiyon riski 7,5 kat fazla bulunmuştur (53).

Akciğer tüberkülozu hastalarının başvurduğu tüm sağlık kurumlarında tüberküloz basilinin bulaşma riski vardır. Bu nedenle bu kurumlarda korunma amacıyla idari, çevresel ve kişisel önlemlerin alınması gerekir (50).

Görevi gereği, kesin veya şüpheli tüberküloz hastaları ile yüz yüze iletişimi gereken sağlık çalışanlarının hepsi, tüberkülozlu hasta veya bu örnekle karşılaşma riskine göre TB tarama programına alınmalıdır (5).

CDC kılavuzunda sağlık bakım kurumlarında Mycobacterium tuberculosis’in bulaşmasını önlemeye yönelik kurallarda, yeni işe başlayanlarda bazal TCT veya QTF testini, düşük ve orta risk grubu sağlık çalışanlarının tümüne önermektedir. Sağlık çalışanları için seri TCT veya QTF testini düşük risk grubuna önermemekte, orta risk grubuna 12 ayda bir önermektedir. Korumasız M. Tuberculosis bulaşmasına maruz kalan sağlık çalışanları için temastan hemen sonra TCT veya QTF testi yapılır, sonuç negatif çıkarsa 8–10 hafta sonra tekrar bir test daha yapılır (5).

Tüm sağlık çalışanlarına M. Tuberculosis ile enfekte olduktan sonra tüberküloz hastalığı gelişimine ilişkin bilgi verilmelidir (5).

### **3. MATERYAL METOD:**

#### **3.1. Çalışma Popülasyonu**

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde en az bir yıldır çalışmakta olan gönüllü 100 sağlık çalışanı alındı.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

Daha önce bilinen bir tüberküloz öyküsü

İmmun supresif tedavi alımı

Malnutrisyon

Genel durum bozukluğu

Gebelik

#### **3.2. Çalışma Planı**

Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (ProjeNo: 2009/7 KKA EK 2/6).

Çalışmaya alınmasına karar verilen sağlık çalışanlarına çalışma süresince yapılacak işlemleri anlatan bilgilendirme formu okutuldu ve onamları alındı.

Çalışmaya alınan gönüllü 100 sağlık çalışanının yaş, cinsiyet, meslek, çalışma süreleri, çalıştıkları birim, BCG skarları kaydedildi. Quantiferon testi çalışmak üzere kan alındı.

##### **3.2.1.TCT' nin Uygulanması**

Ön kol volar yüzüne 0.1ml 5TU RT 234TWEEN 80 içeren tüberkülin solusyonu intradermal olarak uygulandı ve 72 saat sonra oluşan endurasyonun transvers çapı mm cinsinden ölçüldü. İlk TCT uygulamasında endurasyon oluşmayan kişilere booster fenomeni açısından 1-3 hafta sonra ikinci kez TCT uygulandı ve uygulama sonrası ölçülen değer kabul edildi. Elde edilen değerler, Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı, esas alınarak TCT pozitif ve negatifliği değerlendirildi.

### 3.2.2 QTF-GIT Tetkiki

QTF-GIT testi için gönüllülerden her 3 tüpe 1 ml kan alınıp tüplerin iç yüzeylerinin tamamen kan ile kaplanması için tüpler 8-10 kez ters çevrilerek karıştırıldı. Tüplerin üzerlerine isimler yazılarak en kısa sürede ve dik konumda etüve götürüldü ve 37°C etüvde 16-24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler 5-10 dakika santrifüj edilerek plazmanın hücrelerden tamamen ayrılması sağlandı. Plazma numeleri -80°C de muhafaza edildi. Gönüllülerden alınan numuneler toplandıktan sonra tüm plazma numeleri kit standartları ve reaktifler konjugat konsantrisi hariç oda sıcaklığında en az 1 saat bekletilerek oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Kit standartına prospektüste belirtilen ölçüde distile su katılarak 4 farklı IFN gamma konsantrasyonu elde edildi. Konjugat konsantrisi 0.3 ml distile su ile çözüldükten sonra yeşil dilüent ile önerilen miktarda dilüe edilerek konjugat hazırlandı. Kullanılan tüm ELISA kuyularına, çok kanallı pipet kullanarak, taze hazırlanmış çalışma konjugatından 50 µl ekleyip, çok kanallı pipet kullanarak tavsiye edilen kuyulara 50 µl plazma numeleri pipetlendi. Sonrasında her standarttan 50 µl pipetlendi. Mikroplak çalkalayıcı ile konjugat ve plazma numeleri/ standartları iyice karıştırıldı. Plaklar kapak ile kapatılıp oda sıcaklığında 2 saat civarında inkübe edildi. Distile su ile dilüe edilerek Wash Buffer çalışma solüsyonu elde edildi. Otomatik ELISA yıkayıcı ile kuyular 400 µl yıkama solüsyonu ile en az 6 kez yıkandı. Plaklar ters çevrilerek ve absorban kağıt üzerine vurarak yıkama solüsyonu kuyulardan uzaklaştırıldı. Plakların 30 dakikalık inkübasyonunu takiben her kuyuya 50 µl Enzim Durdurma Solüsyonu ekleyip karıştırıldı. Beş dakika içinde de bir mikroplak okuyucu kullanarak 450nm ana dalga boyunda ve 620 nm ile 650 nm arasında referans bir dalga boyunu kullanarak her bir kuyunun Optik Dansitesi ölçüldü. Optik dansite değerleri EXCEL' de bir tabloya girildi. Quantiferon TB Gold in Tube Analysis Software 2.23 kullanılarak sonuçlar hesaplatıldı. Tablo 11'de belirtildiği şekilde yorumlandı.

**Tablo.11:** QTF-GIT testinin değerlendirilmesi

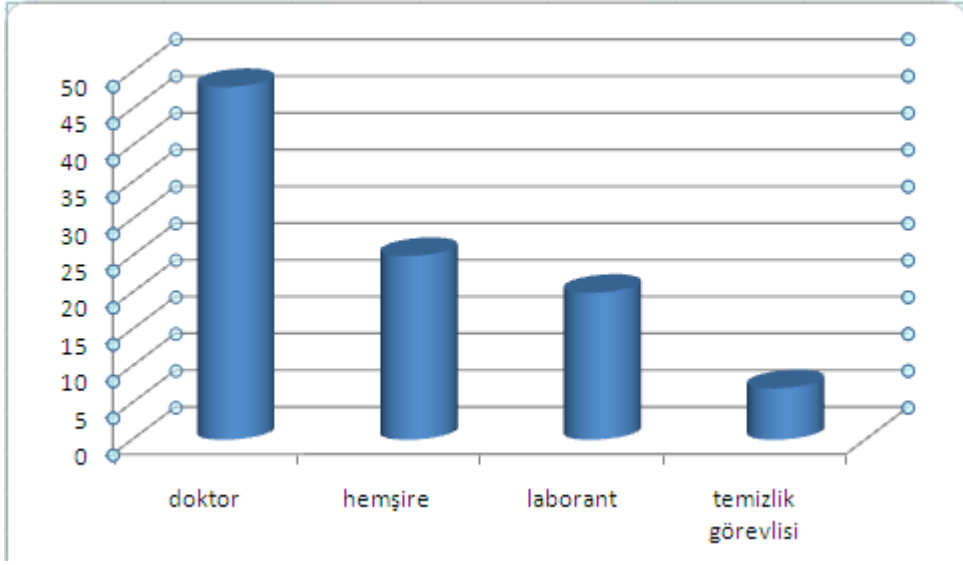
TB- Specific Antigen- Nil (IU/mL)	Sonuç	Açıklama
$\geq 0.35$	pozitif	M. tüberküloz enfeksiyonlu kabul edilir.
$< 0.35$	negatif	M. tüberküloz enfeksiyonsuz kabul edilir

### 3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS 12 (Statistical Package for Social Sciences) (Chicago, Illinois) bilgisayar programı kullanıldı. Çalışmada kullanılan değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorow Smirnov Z testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak tanımlandı. Uymayanlar ise ortanca (en küçük değer-en büyük değer) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım göstermeyenlere non parametrik testler, normal dağılım gösterenlere parametrik testler uygulandı. Normallik analizleri yapılan verilerde ikili gruplarda Independent Student t-testi, normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı. Normal dağılım gösteren ikiden çok grupların karşılaştırılmasında One –way ANOVA testi kullanıldı. Nitel verilerde dağılım yüzde olarak ifade edildi. Uygun verilere “kikare“ ( $\chi^2$ ) testi kullanılarak istatistiki önemlilik belirlendi. Normal dağılımı olan devamlı değişkenler arasındaki bağıntıya Pearson bağıntı katsayısı, normal dağılımı olmayan veya ordinal değişkenler Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Multivaryant analiz için Logistic regresyon analizi yapıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza alınan katılımcıların 25'i erkek 75'i kadın ve grubun yaş ortalaması 31,07 (aralık 23-47 yaş) idi. Olguların %48'i doktor, % 25'i hemşire, %20'si laboratuar çalışanı, % 7'si temizlik görevlisi idi. Mesleklere göre dağılım şekil 1'de belirtilmiştir. Çalışma süresi 1-23 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama süre 6.62 yıldır.



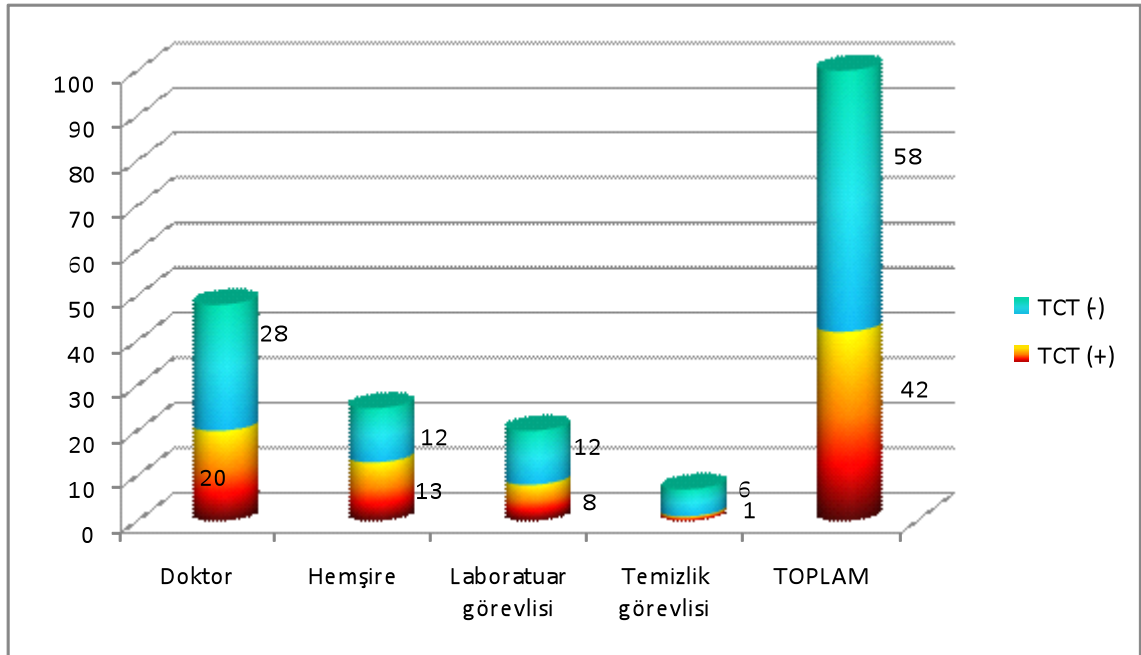
Şekil 7. Çalışmaya alınan kişilerin meslek dağılımı

Katılımcıların %42 sinde TCT pozitifliği tespit edildi. Bu oran doktorlarda % 41.7, hemşirelerde % 52, laborantlarda % 40, temizlik görevlilerinde %14.3 olarak değerlendirildi (Şekil 8). TCT durumunun mesleklere göre dağılımı Tablo 12' de gösterilmiştir.



**Tablo 12.** TCT durumunun mesleklere göre dağılımı

	TCT		Toplam	p
	Pozitif n (%)	Negatif n(%)		
<b>Doktor</b>	20 (%47.6)	28 (%48.3)	48	<b>0.35</b>
<b>Hemşire</b>	13(%31)	12 (%20.7)	25	
<b>Laboratuvar görevlisi</b>	8(%19.0)	12(%20.7)	20	
<b>Temizlik görevlisi</b>	1(%2.4)	6(%10.3)	7	
<b>Toplam</b>	42(%100)	58(%100)	100(%100)	



**Şekil 8.** Mesleklere göre TCT durumu

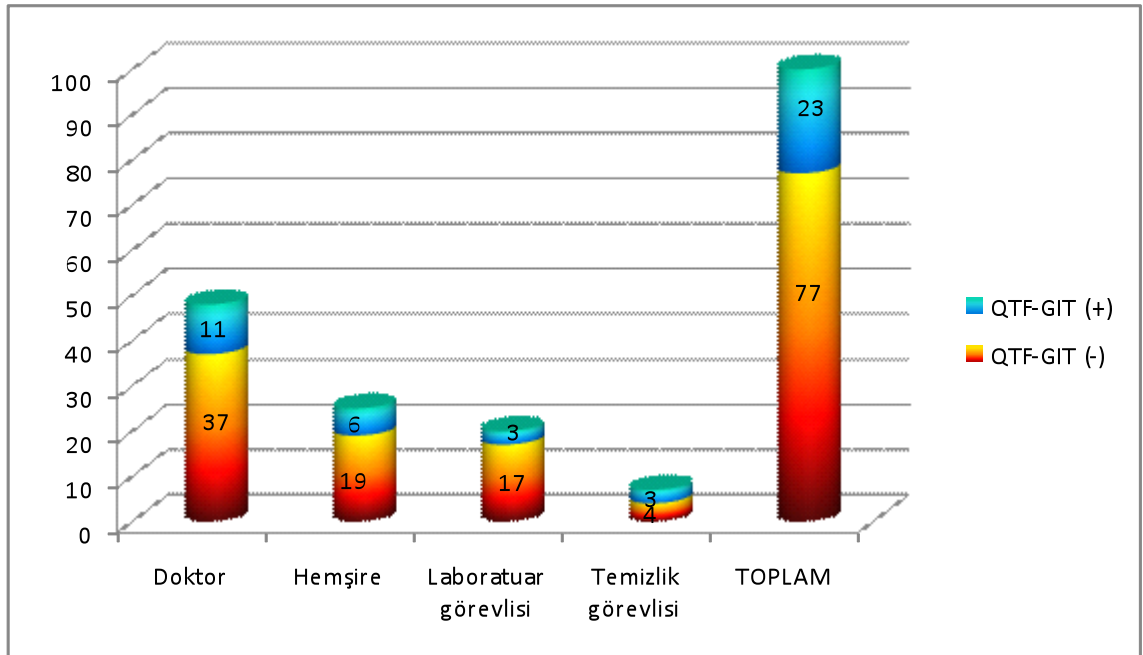
Sağlık çalışanlarının mesleği ile TCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Katılımcıların % 23'ünde QTF-GIT testi pozitif olarak tespit edildi. Bu oran doktorlarda %22.9, hemşirelerde % 24, laborantlarda % 15, temizlik görevlilerinde

ise % 13 olarak bulundu ( Şekil 9). QTF-GIT durumunun mesleklere göre dağılımı Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13:QTF-GIT durumunun mesleklere göre dağılımı

	QTF-GIT		Toplam	<i>p</i>
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
<b>Doktor</b>	11(%47.8)	37(%48.1)	48	0.51
<b>Hemşire</b>	6(%26.1)	19(%24.7)	25	
<b>Laboratuvar görevlisi</b>	3(%15)	17(%22.1)	20	
<b>Temizlik görevlisi</b>	3(%13.0)	4(%5.2)	7	
<b>Toplam</b>	23(%100)	77(%100)	100(%100)	



Şekil 9. Mesleklere göre QTF-GIT durumu

Meslek dağılımı ile QTF –GIT test düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14:** BCG varlığına göre TCT sonuçları

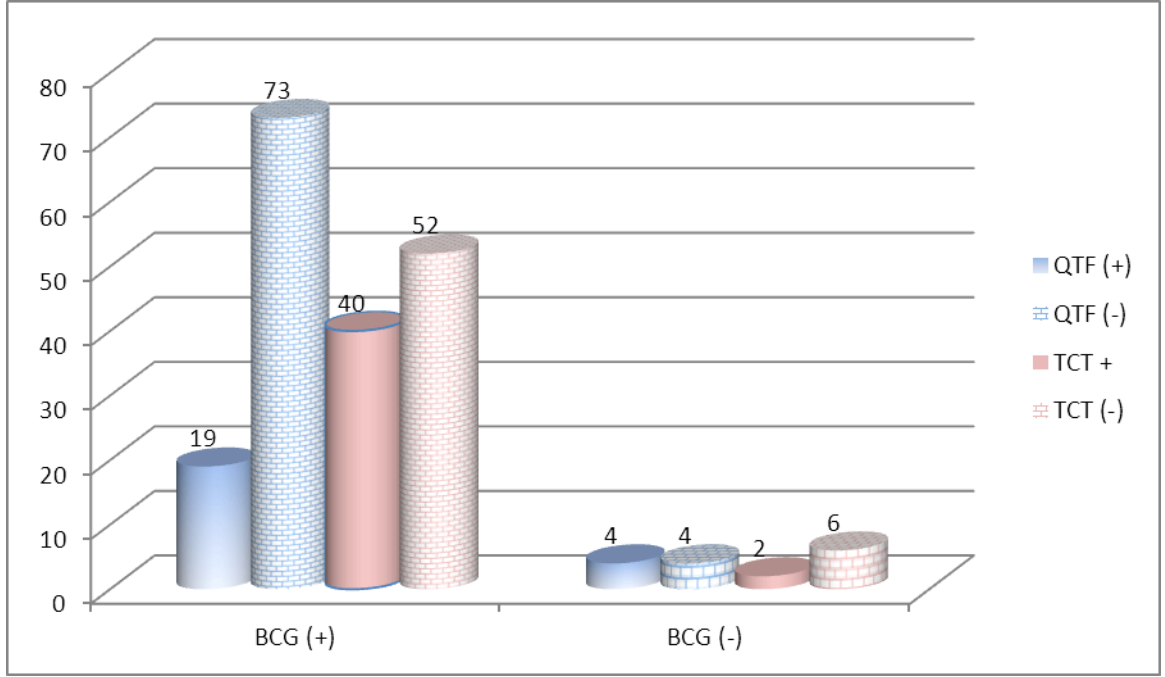
BCG	TCT sonucu		Toplam	p
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)		
Var	40 (%43.5)	52 (%56.5)	92 (%100)	0.46
Yok	2 (%25)	6 (%75)	8 (%100)	
<b>Toplam</b>	42 (%42)	58 (%58)	100 (%100)	

BCG skar sayısı arttıkça TCT nde endurasyon çapı artmaktadır ( R: 0.266) p:0.007) BCG pozitifliği ile TCT pozitifliği arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ( p:0.46).

**Tablo 15:** BCG varlığına göre QTF-GIT sonuçları

BCG	QTF-GIT		Toplam	p
	Pozitif n (%)	Negatif n(%)		
Var	19(%16.1)	73(%73.9)	(%100)	0.07
Yok	4(%50)	4(%50)	(%100)	
<b>Toplam</b>	23(%23)	77(%77)	(%100)	

BCG ile QTF-GIT ilişkisi değerlendirildiğinde QTF-GIT testinin BCG den etkilenmediği tespit edildi. BCG ile QTF-GIT testi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (p=0.006).



Şekil 10. BCG durumuna göre TCT ve QTF-GIT sonuçları

Tablo 16: QTF-GIT ve TCT sonuçlarının birbirine göre dağılımı

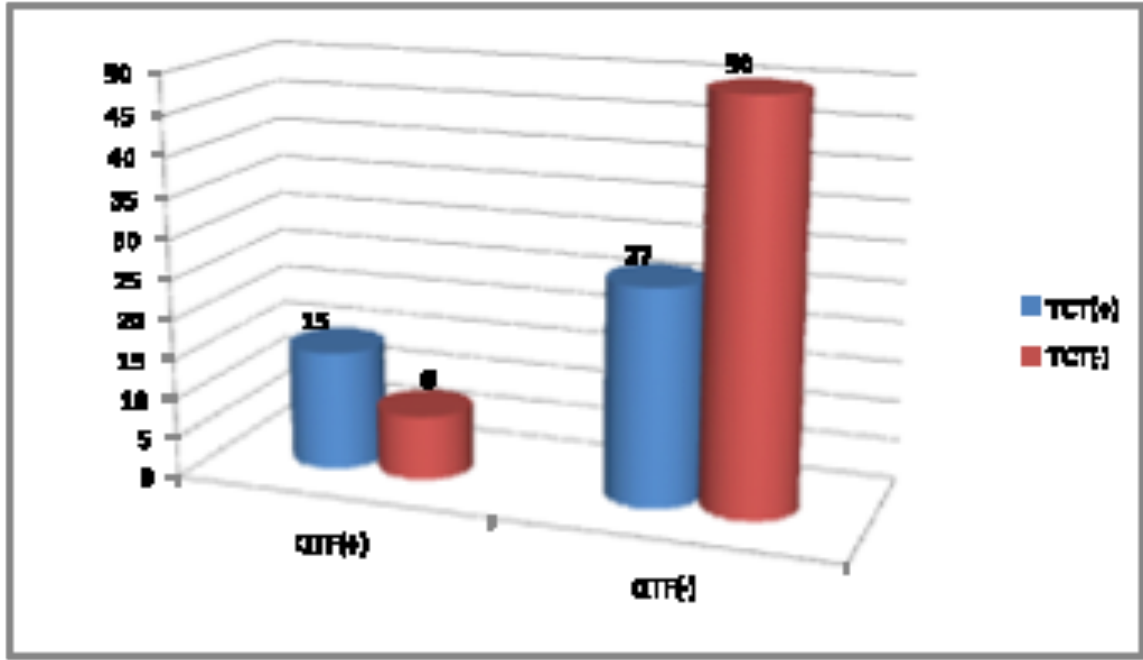
	TCT (+) n (%)	TCT (-) n (%)	Toplam
QTF (+)	15(%35.7)	8(%13.8)	23(%100)
QTF (-)	27(%64.3)	50 (%86.2)	77(%100)
<b>Toplam</b>	42 (%100)	58(%100)	100(%100)

\* \* Kappa (k=0.23) p:0.01, konkordans % 65.2 özgüllük: :% 86.2 duyarlılık:% 35,7

**Pozitif kestirim değeri:%65.2**

**Negatif kestirim değeri:%64**

QTF-GIT ve TCT arasındaki uyumun % 65.2 olduğu, testin duyarlılığının düşük (% 35.7) özgüllüğünün(% 86.2) ise daha iyi olduğu görüldü.



Şekil 11. QTF-GIT ile TCT ilişkisi

Tablo 17 :Yaş dağılımına göre TCT durumu

Yaş dağılımı	TCT		Toplam	p
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
20-30 yaş	22(%52.4)	34 (%58.6)	56 (%56)	0.8
30-40 yaş	17(%40.5)	21(%36.2)	38 (%38)	
40 ve üzeri	3 (%7.1)	3(%5.2)	6 (%6)	
<b>Toplam</b>	<b>42(%100)</b>	<b>58(%100)</b>	<b>100(%100)</b>	

Tablo 18 :Yaş dağılımına göre QTF-GIT durumu

Yaş dağılımı	QTF-GIT		Toplam	p
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
20-30 yaş	15(%26.8)	41(%73.2)	56(%100)	0,38
30-40 yaş	6(%15.8)	32(%84.2)	38(%100)	
40 ve üzeri	2(%33.3)	4(%66.7)	6(%100)	
<b>Toplam</b>	<b>23(%23)</b>	<b>77(%77)</b>	<b>(%100)</b>	

Yaş ile ne TCT ne de Quantiferon arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi (Sırasıyla  $p= 0.55$   $r=0.119$  ve  $p=0.74$   $r=0.42$ ).

**Tablo 19.** Çalışma süresine göre TCT durumları

Çalışma süresi	TCT		Toplam	p
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
0-5 yıl	19(%38)	31(%62)	56(%100)	0,71
5-10	14(%46.6)	16(%53.4)	30(%100)	
10 yıl üzeri	9(%45)	11(%55)	20(%100)	
<b>Toplam</b>	<b>42(%42)</b>	<b>85(%58)</b>	<b>100(%100)</b>	

**Tablo 20.** Çalışma süresine göre QTF-GIT durumları

Çalışma süresi	QTF-GIT		Toplam	P
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
0-5 yıl	14(%28)	36(%72)	50(%100)	0,47
5-10	5(%16.6)	25(%83.4)	30(%100)	
10 yıl üzeri	4(%20)	16(%80)	20(%100)	
<b>Toplam</b>	<b>23(%23)</b>	<b>77(%77)</b>	<b>100(%100)</b>	

Çalışma süresiyle TCT ( $p=0.608$ ) ve QTF-GIT ( $p=0.26$ ) arasında istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

**Tablo 21.** TCT ile QTF-GIT korelasyonu

		QTF-GIT
TCT	r	0.310
	p	<0.002

*r: Spearman's rho korelasyon Testi*

*\*\*  $p<0.01$  ileri düzeyde anlamlı*

TCT ile Quantiferon testi arasında korelasyon tespit edildi. Quantiferon negatif olanların ortalama PPD çapı 11.00 mm iken, pozitif olarak tespit edilenlerin ortalama

PPD çapı 15.4 mm olarak tespit edildi. TCT' de endurasyon çapı arttıkça , QTF-GIT pozitifliğinin arttığı saptandı.

**Tablo 22.**TCT üzeri risk faktörlerinin Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	P	OR	% 95 CI
Yaş	0.65	1.2	0.52-2.78
Cinsiyet	0.86	1.08	0.40-2.90
Meslek	0.15	0.70	0.42-1.14
Çalışma süresi	0.42	0.30	0.67-2.5
BCG	0.28	2.54	0.45-14.1

TCT; yaş, cinsiyet,meslek dağılımı, çalışma süreleri ve BCG durumları açısından Lojistik regression stepwise yöntemi ile değerlendirildiğinde bu parametrelerin TCT sonucunu belirlemede anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

**Tablo 23.**QTF-GIT üzeri risk faktörlerinin Lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmesi

	P	OR	% 95 CI
Yaş	0.78	0.86	0.31-2.40
Cinsiyet	0.01*	0.24	0.08-0.73
Meslek	0.19	1.43	0.83-2.4
Çalışma süresi	0.50	0.75	0.33-1.70
BCG	0.15	0.30	0.05-1.59

*p<0,05 anlamlı \*\*p<0,01 ileri düzeyde anlamlı*

QTF-GIT; yaş, cinsiyet, meslek dağılımı, çalışma süreleri ve BCG durumları açısından Lojistik regression stepwise yöntemi ile değerlendirildiğinde bu parametrelerden cinsiyet dışında diğer parametrelerin QTF-GIT sonucunu belirlemede anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

## 5.TARTIŞMA

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde görev yapan gönüllü 100 sağlık çalışanının alındığı bu çalışmada amaç, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında interferon gama bazlı testlerden QTF-GIT ile TCT' nin etkinliğinin karşılaştırmasıdır. TCT' nin BCG' den ve diğer atipik mikobakterilerden etkileniyor olması, iki vizit gerektirmesi, ölçümünün kişiye göre değişiyor olması ve interferon gama bazlı testlerin bu açıdan avantajlı olması artık birçok çalışmada latent tüberküloz enfeksiyon tanısında bu testleri ön plana çıkarmıştır (5 ve 6).

### **BCG sayısı ve TCT arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi:**

Ülkemizde İldirim ve arkadaşları 3548 çocuk ile yaptıkları çalışmada BCG skar sayısı arttıkça TCT'nin çapının arttığını göstermişlerdir (54).

Uçan ve arkadaşları ise İzmir, Nazilli ve Artvin'i içeren 3 merkezde küme örneklem yöntemi ile öğrenci, esnaf ve askeri birlik erlerinden oluşan gruba TCT uygulamış, BCG skar sayısı arttıkça TCT çapının arttığını göstermişlerdir ( $r=0.44$   $p=0.000$ ) (55).

Louther ve arkadaşları da New York kentindeki hastanelerde yaptıkları çalışmada; BCG aşılması, kadın cinsiyet ve yaşın artmasının TCT pozitifliğini etkilediğini göstermişlerdir (56).

Bozkanat ve arkadaşlarının, İstanbul il merkezinde bir askeri okulda yaptıkları çalışmada ise BCG aşı sayısı ile TCT endurasyonları arasında hem tüm okulda hem de her sınıfın kendi içinde orta derecede ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0.27$   $p=0.0001$ ) (57).

Vaizoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Ankara'da bir turizm şirketinde çalışan şoförlerin TCT pozitifliği %44.4 olarak bulunmuştur. BCG aşı sayısı ile TCT endurasyonu arasında ise ilişki saptanamamıştır (58).

Şakar ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada Manisa il merkezindeki bir ilkokulda öğrencilerin BCG aşı sayısı ile TCT ortalaması arasında tam bir korelasyon



olduğu görülmüştür ( $p<0.001, r=1$ ). BCG aşı sayısı ile TCT pozitiflik ve negatifliği karşılaştırıldığında da anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ( $p=0.01$ ) ( 59).

Kolsuz ve arkadaşlarının Eskişehir’de ilkokul öğrencileri arasında yaptıkları çalışmada BCG aşı sayısı ile orantılı olarak TCT endurasyon çapının arttığı ve TCT endurasyon çapının öğrencilerde ve aile bireylerinde BCG aşı sayısı ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. (sırası ile  $r=0.333, p=0.000$  ve  $r=0.221, p=0.024$ ) (60)

Bizim çalışmamızda da gönüllü sağlık çalışanları BCG skar varlığına ve sayısına göre TCT açısından değerlendirildi. BCG skar sayısı arttıkça TCT’nde endurasyon çapının arttığı bulundu ( $r=0.266, p=0.007$ ). BCG pozitifliği ile TCT pozitifliği arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. ( $p=0.46$ ). Bunun BCG (-) katılımcı sayısının az olmasına bağlanabileceği düşünüldü.

#### **BCG ile QTF-GIT arasındaki ilişki:**

Brock ve arkadaşları QTF-G testinin BCG ile ilişkisini hem aşılı ( $n=40$ ) hem de aşısız ( $n=85$ ) tüberküloz temaslı olgularda araştırmışlar ve aşılı olan bireylerde QTF-G testin, daha önceki BCG aşılamaından etkilenmediğini göstermişlerdir (61).

Bizim çalışmamızda da BCG ile QTF-GIT ilişkisi değerlendirildiğinde; QTF-GIT testinin BCG den etkilenmediği tespit edildi. BCG ile QTF-GIT testi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Bu sonucun QTF-GIT testinde kullanılan ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 gibi anitjenlerin, BCG de bulunmamasından kaynaklandığı düşünüldü. Bu sonuç ülkemiz gibi rutin BCG aşılması uygulanan ülkelerde TCT ne alternatif olarak QTF-GIT testinin uygulanabileceğini göstermektedir.

#### **TCT ile QTF-GIT arasındaki uyum:**

Mazurek ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada, enfeksiyon riskine göre dört gruba ayırdıkları 1226 erişkinde QTF-G testi ve TCT’i uygulamış, testler arasında toplam uyumayı % 83 olarak bildirmiştir ( $\kappa = 0.60$ ). Ancak TCT pozitif olanlarda uyum (QTF-G testinde pozitif olması) % 65 iken TCT negatif olanlarda uyum (QTF-G testinde negatif olması) % 90 olarak bulunmuştur (62).

Pottumarthy ve arkadaşları 455 kişiyi tüberküloz enfeksiyonu açısından risk gruplarına göre üç gruba ayırarak TCT ve QTF testinin uyumunu araştırmıştır. TCT ile QTF testinin uyumu iyi bulunmuştur (63).

Brock ve arkadaşları 125 (40 BCG aşılı, 85 BCG aşısız) tüberküloz temasını, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) açısından QTF-G ve TCT'ni kullanarak değerlendirmişlerdir. LTBI'nu açısından QTF-G ve TCT'nin uyumu iyi bulunmuştur ( $\kappa=0.86$ , %94) (61).

Streeton ve arkadaşları, 1998 yılında yayımladıkları 952 kişilik çalışmada, QTF testinin sensitivitesini %90, spesifitesini %98 olarak saptamışlardır. QTF testinin latent tüberküloz enfeksiyonunu erken saptamada (BCG aşılı populasyon da dahil olmak üzere), TCT'ne göre daha yüksek spesifite ve sensitivitesi olduğu sonucuna varmışlardır (64).

Johnson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TCT ve QTF test cevabı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r=0.17$ ;  $p=0.22$ ) (65).

Katial ve arkadaşları da PPD reaktörlerine karşı oluşan  $\gamma$ -INF yanıtı ile TCT endurasyonu arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır ( $r=0.034$ ;  $p=0.887$ ). Sonuçlar arasında korelasyon kurulamamasının; örneklerin alınmasından enkübasyona kadar geçen zaman, enkübasyon süresi gibi,  $\gamma$ -IFN düzeylerini kantitatif olarak etkileyebilecek zamanlama problemlerine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (66).

Converse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TCT endurasyon çapı ve QTF test cevabı şiddetli korele bulunmuştur ( $r= 0.45$ ;  $p=0.0001$ ) (67).

Avusturalya'da 5 hastanede çalışan 358 sağlık personeli LTBI açısından QTF-Gold testi ve TCT ile taranmış, bu iki testin LTBI tanısındaki performansı karşılaştırılmıştır. TB prevalansının yüksek olduğu ülkelerde doğmak veya ziyaret etmek, hastane içinde TB teması olası yerlerde çalışıyor olmak veya yeni tanı TB'li hasta ile temas etmiş olmak gibi TB risk faktörleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak QFT-Gold test pozitifliği, TCT'e göre daha az (% 6.7 vs. % 33) ve her iki testin uyuşması zayıf olarak bulunmuştur (68).

Mori ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı çalışmada 118 kültür pozitif ispatlanmış hastada QTF-G testinin duyarlılığı %89 ve tüberküloz riski düşük, aşılı 216 kişilik alt popülasyonda özgüllüğü % 98.1 olarak bulunmuştur (69).

Pai ve arkadaşlarının Hindistan'da 726 hastane çalışanı arasında yaptıkları çalışmada, TCT ve QTF testi arasındaki uyum %81 olarak bulunmuştur. BCG aşılı kişilerdeki bu iki test arasındaki uyum ise %80.4 bulunmuştur (70).

Fietta ve arkadaşları değişik riskler taşıyan 258 kişide QTF-G' u TCT ile karşılaştırmış ve toplam uyumu % 78 olarak saptamışlardır (k=0,58) (71).

Diel ve arkadaşlarının çalışmasında, 15 kaynak olgunun 309 temasına TCT ve QTF-G uygulamışlardır. Bunların % 50.8'i daha önceden BCG aşılı ve % 27.2'i Almanya'ya TB açısından yüksek prevalanslı ülkelerden göç eden kişilerdir. Temaslılarda TCT'nin pozitiflik oranı % 44.3 iken, QTF-G test pozitifliği % 10 bulunmuştur. Aşılılarda her iki testin uyumu zayıf bulunurken, aşısızlarda her iki testin uyumu daha yüksek bulunmuştur (72).

Biz de çalışmamızda QTF-GIT ile TCT arasındaki uyumunu zayıf bulduk. QTF testinin spesifitesi % 86.2 sensitivitesi % 35.7 olarak bulundu. Bu sonucun ,QTF-GIT testinin ortak antijen taşımaması nedeniyle BCG aşılamasından ve NTM enfeksiyonundan etkilenmemesine bağlı olduğu düşünüldü.

### **Meslek ve TCT arasındaki ilişki:**

ABD'de 29 eyalette yapılan bir çalışmada toplumda tüberküloz insidansı yüzbinde 8.4 saptanırken sağlık çalışanlarında yüzbinde 6.7 bulunmuştur. Sağlık çalışanları içinde solunum fizyoterapistlerinde, düşük ücretle çalışan personelde ve cenaze işleri ile ilgilenenlerde yüksek risk bulunmuştur (73) .

Keskiner ve arkadaşlarının 2004 yılında 492 hastane çalışanıyla yaptığı çalışmada en yüksek TCT pozitiflik yüzdesi laboratuvar görevlileri ve radyoloji teknisyenlerinde olup, özellikle erkek doktorların, laboratuvar görevlilerinin ve radyoloji teknisyenlerinin mikobakterium tuberculosis enfeksiyonu için artmış risk faktörüne sahip olduğu görülmüştür (74) .

İzmir'de Dokuz Eylül Tıp Fakültesi, İzmir Göğüs Hastanesi ve Atatürk Eğitim hastanesinde 1986- 1998 yıllarını kapsayan tarama sonucunda 6156 kişi içinde 59 tüberküloz hastası personel bulunmuş, göğüs kliniklerinde risk 6.37 kez fazla ve hemşirelerde ise doktorlara göre daha fazla bulunmuştur (75).

Kanada’da yapılmış bir çalışmada genel populasyonda insidans yüzbinde 8.97 iken hemşire-doktor grubunda yüzbinde 3.5-7.6 bulunmuştur (76).

Bizim çalışmamızda gönüllü hastane çalışanları TCT pozitiflik oranlarına bakıldığında en yüksek yüzde hemşirelerde görüldü (% 52). Birçok hastane çalışmada yapılan çalışmada genel olarak hemşirelerin TCT pozitiflik oranı yüksek bulunmuştur. Tüberküloz bulaşmasında yakın temasın önemi bilinmektedir. Yakın temas süresi diğer sağlık çalışanlarına göre daha fazla olan hemşirelerde TCT pozitiflik oranı daha yüksek bulundu. Buna karşın yapılan logistik regresyon analizinde ise mesleğin TCT ve QTF üzerine öngördürücü bir faktör olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak;

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan TCT, BCG aşısından ve NTM enfeksiyonundan etkilenmesi nedeniyle önemini gittikçe kaybetmeye başlamıştır. Bu teste alternatif olarak BCG ve NTM ile ortak antijen taşımayan IFN- $\gamma$  tespitine dayalı yeni testler önem kazanmaktadır. Bunlardan biri olan QTF-GIT ile TCT ni karşılaştırdığımız bu çalışmada; QTF-GIT’ ın BCG den etkilenmediğini tespit ettik ve ülkemiz gibi rutin BCG aşısının yapıldığı ülkelerde TCT ne alternatif olabileceğini düşündük.

Latent tüberküloz enfeksiyon bulaşında tüberkülozlu hasta ile yakın temas ve süresi önemli bir risk faktörüdür. Sağlık çalışanları da bu temas ve süresiyle orantılı olarak artan bir riske sahiptir. Bu konunun göz önünde bulundurulması ve sağlık çalışanlarının LTBE açısından değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

## 6. SONUÇLAR:

Hastanemiz sağlık çalışanlarında;

- BCG aşılama oranı % 92 bulundu.
- TCT'nin BCG' den etkilenmediği tespit edildi.
- BCG sayısı arttıkça TCT pozitifliğinin değişmediği, fakat TCT' nde oluşan endurasyon çapında ise artış olduğu bulundu.
- Yaş, meslek, çalışma süresinin ve BCG aşısının QTF-GIT pozitifliğini etkilemediği görüldü.
- TCT baz alındığında QTF testinin özgüllüğü % 86.2 duyarlılığı ise % 35.7 olarak değerlendirildi.
- Yaş ve çalışma süresiyle TCT sonuçları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi
- Yaş gruplarına göre TCT pozitifliği değerlendirildiğinde, yaş grubu ile TCT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. (p=0.558).
- Yaş gruplarına göre QTF testleri değerlendirildiğinde, yaş grubu ile QTF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi p = 0.747)

Çalışmamızda her iki testin uyumu zayıf bulundu. QTF testinin duyarlılığı (yani TCT pozitif iken QTF testinin de pozitif olması) ise düşük bulundu. Bu sonuç, TCT'nin, BCG ve NTM den etkilenerek yalancı pozitiflik oranının fazla olması ve QTF testinde ise bu yalancı pozitifliklerin negatif olarak bulunmasına bağlandı. BCG aşılması ve NTM görülme oranının yüksek olduğu ülkelerde bu testin latent tüberkülozda tanı amaçlı kullanılmasının daha efektif olduğu düşünüldü. Ancak bu kaniya varabilmek için, daha fazla olgunun değerlendirildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Tüberküloz hastaları ile temas eden kişilerin % 95'inde latent enfeksiyon oluşup kişinin immun sistemini bozan herhangi bir durumda aktif hastalık gelişmektedir. Bu yüzden latent enfeksiyona sahip kişileri tespit etmek ve tedavi etmek önemlidir. Uzun yıllardır bu amaçlı kullanılan TCT (Tüberkülin Cilt Testi)'nin NTM (Non-tüberküloz mycobakterium) enfeksiyonundan ve BCG den etkileniyor olması, bu dezavantajların olmadığı IFN-gama bazlı testlere dikkat çekmiştir. Biz de çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi sağlık çalışanlarında TCT ve QTF TB Gold-in Tube (QTF-GIT) testinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereçler ve Yöntem:** Hastanemizde çalışan 100 gönüllü sağlık çalışanı yaş, cinsiyet, meslek, çalışma süresi, BCG skar varlığı ve sayısına göre değerlendirildi. Tüm gönüllülere ELISA yöntemine dayalı IFN-gama bazlı testlerden QTF-GIT çalışıldı ve TCT yapıp akciğer grafisi çekildi.

**Bulgular:** Katılımcıların %42' sinde TCT pozitif, %23' ünün QTF-GIT testi pozitif olarak saptandı. Genel olarak her iki test arasındaki uyum zayıf ( $\kappa = 0,23$  konkordans % 65,2) idi. TCT baz alındığında, QTF testinin duyarlılığı % 35,7, özgüllüğü % 86,2 olarak saptandı. BCG ile Quantiferon testi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. BCG sayısı arttıkça TCT'nde endurasyon çapında da artış tespit edildi. TCT ile Quantiferon testi arasında korelasyon tespit edildi. Quantiferon negatif olanların ortalama PPD çapı 11 mm iken, pozitif olarak tespit edilenlerin ortalama PPD çapı 15.4 mm olarak bulundu. TCT nde endurasyon çapı arttıkça Quantiferon pozitifliği artmaktaydı.

**Sonuç:** BCG aşısının yapılma oranının ve NTM görülme oranının yüksek olduğu ülkelerde QTF-GIT testinin latent tüberkülozda tanı amaçlı kullanılmasının daha efektif olduğu düşünüldü. Ancak bu kanıya varabilmek için, daha fazla olgunun değerlendirildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Latent Tüberküloz, TCT, QTF-GIT, Sağlık çalışanları

## 8. ABSTRACT

**Introduction and aim:** Latent tuberculosis infection (LTI) occurs in 95% of population after the contact with tuberculosis and at any condition that immune system impairs, active disease occurs. Since, the TST (tuberculin skin test) which has been used for several years is affected from NTM (non-tuberculosis mycobacterium) and BCG (Bacillus Calmette Guarin), the IFN-gamma based tests without these disadvantages draw attention in the evaluation of LTI. In our study, we aimed to compare the efficiency of TST and QTF-GIT (Quantiferon-TB gold in Tube) in health care workers.

**Methods:** Totally 100 volunteer health care workers in our hospital were evaluated according to age, gender, occupation, length of practice, presence of BCG scar and number. One of the IFN-gamma based tests QTF-GIT that is depending on ELISA method was evaluated. TST and chest radiograph were performed in all participants.

**Results:** It is detected that TST was positive in 42% of participants and QTF-GIT test was positive in 23% of them. Generally, concordance between two tests was weak ( $k=0.23$ , concordance 62.2%). When we compared with TST, sensitivity of QTF was 35.7% and specificity was 86.2%. There was no significant correlation between BCG and QTF-GIT test. As the number of BCG scar increased, the diameter of indurations in TST also found to be increased. There was a significant correlation between TST and QTF-GIT test. The average PPD diameter in QTF-GIT negative subjects was 11mm whereas it was 15.4mm in QTF-GIT positive subjects. It was found that the QTF-GIT positivity was increased as the diameter of TST indurations increased.

**Conclusion:** It is thought that QTF-GIT test is effective in the diagnosis of latent tuberculosis infection in countries that have high NTM prevalence and BCG vaccination ratios. However, further studies with more participants are required to make this conclusion.

**Keywords:** Latent tuberculosis infection, TST, QTF-GIT, Health care workers

## 9. KAYNAKLAR

1. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. 2010;1-2. ([www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/update/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html))
2. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaş 2010 raporu.
3. Özkardeş 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.
4. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med* 1995; **332(2)**: 92-98.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005;54;1-141.
6. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am j Respir crit Care Med* 2000; **161**: 221-247.
7. Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: Interferon- $\gamma$  assays in the diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis infection. *Indian J Med Microbiol* 2005; **3**: 151-158.
8. Bakır M, TB enfeksiyonu tanısında gamma interferona dayalı yöntemler: 16 - 18 KASIM 2006 Selçuk Üniversitesi Süleyman Demirel Kongre ve Kültür Merkezi, Tüberküloz ve Tüberküloz Kontrolü, 2006:67-69.
9. Centers for Disease Control and Prevention. updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR* 2010;**59**:1-28.
10. Kılıçarslan Z. Dünyada ve Türkiye’de Tüberküloz epidemiyolojisi ve kontrolü . *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi*: 2001; **4(2)**:5-13.
11. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007 -From basic science to patient care. 1st Ed. 2007;25-48 ([www.TuberculosisTextbook.Com](http://www.TuberculosisTextbook.Com).)
12. Iseman Md. A clinician’s guide to tuberculosis. 1st Ed Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins 2000.



13. İmecik O, Tüberkülozda tanı ve tedavi. ToraksDerneği 2. Yıllık Kongresi,Tüberküloz Kursu , 1998:1-4.
14. Barış İ, Çağlar boyu tüberküloz, 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun, 2003.
15. Koçoğlu F.Verem Savaşı,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Yayını, Ankara, 1986:36-86
16. Özcan C. türkiye'deki tüberkülozun bugünkü durumu Ankara. Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı , Semih Ofset Matbaacılık Ltd.Sti.1988; 5-10
17. Öztürk R. Tüberkülozda doğal direnç ve risk faktörleri, 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun, 2003
18. Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA. Approved lists of bacterial names. *Int J Syst Bacteriol* 1980; **30**:225-420.
19. 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(4)**:451-463)
20. Karaca O, Rota S, Tüberküloz İmmunolojisi. *Klinik Derg* 1995;**8(2)**:59-62.
21. Brennan PJ, Draper P. Ultrastructure of Mycobacterium tuberculosis. In: Bloom BR (ed). Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. Washington DC. American Society of Microbiology.1994:271-284.
22. Cardona P-J, Manzano JR. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-latent bacilli. *Eur Respir J* 2004; **24**:1044-1051.
23. WHO. TB/HIV. A clinical manual, 2004. World Health Organization, Geneva. WHO/TB/2004.
24. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implication of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect.* 1997;**119**:183-201.
25. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; **341**:1174-1179.
26. Dannenberg AM Jr. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11:369-378

27. Dannenberg AM Jr. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today* 1991; **12**:228-233 ,
28. Avkan V, Tüberküloz basilinin bulaş yolları ve konaktaki seyri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun, 2003
29. Lalvani A, Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection, *Br Med Bull*.2010;93:69-84
30. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;**49**;1-51.
31. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;**4**: 761–776.
32. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163(4)**:824-828.
33. Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: Interferon- $\gamma$  assays in the diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis infection. *Indian J Med Microbiol* 2005;**23**:151-8
34. 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.
35. Özkınay F, Özkınay C. BCG, yeni tb aşıları ve PPD. *Çocuk Enf Derg* 2008; **2(Özel Sayı 2)**:1-6
36. TC Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü , 04.01.2008 tarih ve 394 sayılı genelgesi.
37. Yaman M, Tüberküloz patogenezi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu, İstanbul, 1999; 15-20
38. Tahaoğlu K. Toraks Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu, Tüberküloz Ders Notları, 1998:13–19.
39. Çöplü N. Tüberkülozda mikrobiyolojik tanı. *Enfeksiyon Hastalıkları Serisi*.2001; **4 (1)**: 30-40

40. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger CP, Winn CW (ed): Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 5th ed, New York: Lippincott Philadelphia, 1997: 893–952.
41. Durmaz R. Uygulamalı moleküler mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitapevleri 2001,15–35.
42. Durmaz R, Tüberküloz laboratuvarında moleküler yöntemler. [www.verem.org.tr/pdf/tuberkuloz\\_molekul.pdf](http://www.verem.org.tr/pdf/tuberkuloz_molekul.pdf)
43. Kocabaş E. Tüberküloz tanı ve tedavisinde yeni gelişmeler. TTD 9. yıllık kongresi mezuniyet sonrası eğitim kursları,2006,Antalya
44. Imboden P, Cole S, Bodmer T, Telenti A. Detection of rifampin resistance mutation in Mycobacterium tuberculosis and M. leprae. In: Persing DH, Smith TF, Tenover FC (eds): Diagnostic molecular Microbiology: Principles and Applications. ASM Press, Washington DC 1993: 519–26.
45. Özdemir Ö, Tüberkülozda tanı yöntemleri, *T Klin Tıp Bilimleri* 1994;14(6); 42-424)
46. Özerol Hİ. Tüberkülozun serolojik tanısı. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun 2003.
47. Karlıkaya C. Hastane kökenli tüberküloz enfeksiyonu ve kontrolü. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1999; **16**: 111-116.
48. Heinbeck J. BCG vaccination of nurses. *Tubercle*.1948;29(4):84-88.
49. Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis: Nosocomial disease. *CMAJ* 1999;**161(10)**:1271-1277
50. Tümer Ö, Sağlık kurumlarında tüberküloz bulaşmasından korunma. 24. Ulusal Tüberküloz Ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, Tüberküloz Ve Tüberküloz Kontrolü, , Selçuk Üniversitesi Süleyman Demirel Kongre Ve Kültür Merkezi, 2006,80.
51. Raitio M, Tala E. Tuberculosis among health care workers during three recent decades. *Eur Respir J*.2000;**15**:304-307.
52. Çalışır H, Saka D, Bakan N, ve ark. Bir göğüs hastalıkları eğitim hastanesi çalışanlarında tüberküloz sıklığı. *Toplum ve Hekim* 1999;**14**:435-440.
53. Demir M. Göğüs hastalıkları hastanesi çalışanlarında enfeksiyon riski. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2005

54. İldirim İ, Hacımustafaoğlu M, Ediz B. Tüberkulin endürasyonu ile BCG aşılmasının sayısı aralarındaki bağlantı. *Pediyatrik İnfeksiyon Hastalıkları Dergisi* 1994; 1: 11-14.
55. Uçan ES, Sevinç C, Abadoğlu Ö, Arpaz S, Elldokuz H. Tüberkulin testi sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. *Toraks Dergisi* 2000; **1(1)**: 25-29.
56. Louthier J, Rivera P, Feldman J, Villa N, Dehovitz J, Sepkowitz KA . Risk of tuberculin conversion according to occupation among health care workers at a New York City Hospital. *Am J Respir Care Med*. 1997; **156(1)**:201-205.
57. Bozkanat E, Çiftçi F, Apaydın M, Kartaloğlu Z. İstanbul il merkezinde bir askeri okulda tüberkulin cilt testi taraması; *Tub Toraks*. 2005; **53(1)**: 39-49.
58. Vaizoğlu S, Yılmaz O, Özen Ç, Özel T. Ankara’da bir turizm şirketinde çalışan şöförlerin tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi. *Hacettepe Toplum Sağlığı Bülteni* 2000; 1-30.
59. Şakar A, Göktalay T, Dağyıldızı L, Yıldırım C, Yorgancıoğlu A. Manisa ilinde okul çocuklarında tüberküloz taraması. *Toraks Dergisi* 2003; **1**: 38-42.
60. Kolsuz M, Kıyak O, Metintaş M, Eskişehir il merkezindeki ilkokullarda tüberkulin deri testi taraması ve test sonucu pozitif olanlarda aile bireylerinin mikofilm sonuçları. *Toraks Dergisi*, 2002, **3(3)**; 296-302.
61. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:65-69.
62. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, Iademarco MF, Rothel JS. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. *JAMA* 2001; **286 (14)**: 1740–1747.
63. Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, Wells VC. Evaluation of the tuberculin  $\gamma$  interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol*. 1999;**37**:3229- 3232
64. Streeton JA., et al. Sensitivity and Specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; **2(6)**: 443-50.
65. Johnson PDR, Stuart RL, Grayson ML. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64, and 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.

66. Katial RK, Hershey Joyce, Purohit-Seth Tejashiri. Cell-mediated Immune Response to Tuberculosis Antigens: Comparison of Skin Testing and Measurement of In Vitro Gamma Interferon Production in Whole-Blood Culture. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;**8**:339-345.
67. 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.
68. Vinton P, Mirshahi 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;**30**(3):215-221
69. Mori T, Sakatani M, Yamagis F, et al. Spesifik detection of tuberculosis infection. *AM J Respir Crit Care Med.* 2004;**170**(1):59-64.
70. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiretta DK, Narang P, Daley CL, Granich RM, Mazurek GH, Reingold AL, Riley LW, Colford JM. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India. comparison of a whole-blood interferon  $\gamma$  assay with tuberculin skin testing. *JAMA.* 2005;**293**(22):2746-2755
71. Fietta A, Meloni F, Cascina A, Morosini M, Marena C, Troupioti P, Mangiarotti P, Casali L. Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of Mycobacterium tuberculosis infection. *Am J Infect Control* 2003; **31**: 347–353.
72. Diel R, Nienhaus A, Lange C, et al. Tuberculosis contact investigation with a new spesific blood testing low incidence population containing a high proportion of BCG vaccinated persons. *Respir Res* 2006; **17**; 7: 77.
73. McKenna MT, Hutton M, Cauthen G et al. The association between occupation and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;**154**:587-593.
74. Keskiner R, Ergönül O, Demiroglu Z, Eren S, Baykam N, Dokuzoguz B. Risk of tuberculous infection among healthcare workers in a tertiary-care hospital in Ankara, Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;**25**(12):1067-1071
75. Kılınç O, Uçan ES, Çakan A, ve ark. İzmir’de sağlık çalışanları arasında tüberküloz hastalığı riski: Tüberküloz meslek hastalığı olarak kabul edilebilir mi? *Toraks Dergisi* 2000;19-24.
76. Pleszewski B, FitzGerald JM. Tuberculosis among heath care workers in British Columbia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2:898-903