

**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ**

**TEMASLILARDA TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONUNUN
TANISINDA TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ İLE KANDA SPESİFİK
İNTERFERON GAMA YANITININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Neşe ÖZTÜRK

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU**

MANİSA 2006

T. C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Ref No: 2211
Tez No:

Yazar Adı / Soyadı : Neşe ÖZTÜRK
T. C. Kimlik No : 1911744362
E-posta adresi : nese.ozturk@astrazeneca.com
Tezin Özgün Dili : Türkçe
Tezin Adı : Temaslarda Tüberküloz Enfeksiyonunun Tanısında Tüberkülin Deri Testi İle Kanda Spesifik İnterferon Gama Yanıtının Karşılaştırılması
Tezin Yabancı Dildeki Adı : Comparison Of Specific İnterferon Gamma Response In Blood And Tuberculin Skin Test For The Diagnosis Of Tuberculosis Infection In Tuberculosis Contacts
Tezin Konu Başlığı : 1. Mikrobiyoloji
2. Alerji ve İmmünoloji
Tezin Yapıldığı Yer :
Üniversite : Celal Bayar Üniversitesi
Enstitü : Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fakülte : Tıp Fakültesi
ABD/Bölüm : Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Tez Türü : Doktora
Tez Yılı : 2006
Sayfa Sayıları : 55 (Toplam)
Giriş Sayfaları : 12 **Ana Bölüm: 43**
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Türkçe Dizin Terimleri : İngilizce Dizin Terimleri
Mycobacterium tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*
İnterferon : İnterferon
Teşhis : Diagnosis
Proje No: 2003-050 : **Bitiş Tarihi: 06/02/2006**
İmza

TUTANAK

Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Neşe Öztürk Doktora Tez olarak hazırladığı “Temaslarda Tüberküloz Enfeksiyonunun Tanısında Tüberkülin Deri Testi İle Kanda Spesifik İnterferon Gama Yanıtının Karşılaştırılması” başlıklı çalışma, jürimizce Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek Düzeltme / Red / Kabul kararı verilmiştir.

06/02/2006

Doç. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
(Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Beril ÖZBAKKALOĞLU

Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN

Doç. Dr. Nogay GİRİNKARDEŞLER

Doç. Dr. Candan ÇİÇEK

T. C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
YAYIN VE DOKÜMANTASYON DAİRESİ BAŞKANLIĞI
TEZ MERKEZİ

TEZLERİN ÇOĞALTILMASI VE YAYIMI İÇİN İZİN BELGESİ

Tez Yazarının:

Soyadı : ÖZTÜRK

Adı: Neşe

Uyruğu : TC

T. C. Kimlik No: 19117443662

Üniversite Adı: Celal Bayar Üniversitesi

Enstitü Adı : Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fakülte : Tıp Fakültesi

Tez Türü : Doktora

Mezuniyet Tarihi: 06/02/2006

**Tezin Başlığı : Temaslarda Tüberküloz Enfeksiyonunun Tanısında
Tüberkülin Deri Testi İle Kanda Spesifik İnterferon
Gama Yanıtının Karşılaştırılması**

Tezin Desteklendiği Araştırma Projesi No: 2003-050

- Enstitümüz bünyesinde hazırlanmış olan yukarıda başlığı, yazar adı ve proje numarası belirtilen tezin ilgilenenlerin incelemesine sunulmak üzere, Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından arşivlenmesi, kağıt, mikroform veya elektronik formatta internet dahil olmak üzere her türlü ortamda tamamen veya kısmen çoğaltılması, ödünç verilmesi, dağıtımı ve yayımı için tezle ilgili fikri mülkiyet hakları kurumumuzda saklı kalmak üzere hiçbir ücret ve erteleme talep etmeksizin Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezine izin verilmiştir.

Enstitü Müdürü / Dekan / Başhekim

İmza

Tarih

ÖZET

Latent *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunun tanısı için kullanılan tüberkülin deri testinin birçok dezavantajı olması nedeni ile son yıllarda yeni bir yöntem geliştirilmiştir (QuantiFERON-TB Gold testi). Bu test *M. tuberculosis*'e özgü ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerinin uyarısı ile tam kanda interferon gama üretimini ölçmektedir. Bu çalışmanın amacı latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı için tüberkülin deri testi ile tam kan IFN-gama testini karşılaştırmaktır. Testler 3 farklı risk grubunda olan toplam 233 hasta üzerinde değerlendirilmiştir; Grup 1 yayma pozitif indeks olgu ile temas eden aile içi temaslılardan (133), Grup 2 yayma pozitif indeks olgu ile temas eden aile dışı temaslılardan (46) ve Grup 3 sağlık personelinden (74) oluşmaktadır. Çalışılan olgularda toplam olarak tüberkülin deri testi %37, IFN-gama testi ise %42 pozitif sonuç vermiştir. Olgu grupları arasında tüberkülin deri testi pozitifliği yönünden önemli bir fark saptanmamıştır. Ancak IFN-gama kan testi pozitifliği aile içi temaslılarda diğer iki gruptan daha yüksek (%51.3, $p=0.013$) bulunmuştur. Çalışmada değerlendirilen risk gruplarında, iki yöntem arasında zayıf ölçüde uyum saptanmıştır (%65.7, kapa değeri: 0.28). Aşısız olgularda ise iki test arasındaki uyum orta derecede bulunmuştur (%72.7, kapa değeri: 0.44). Aşısız olgularda testler arasındaki negatif uyum (%44), pozitif uyumdan (%28.7) daha yüksektir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, aşılama programı rutin olarak uygulanmakta olan ülkemizde latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine dayalı IFN-gama kan testinin sınırlı değerde olduğunu göstermektedir. *M. tuberculosis*'e spesifik antijenlerin kullanıldığı yeni testlerin güvenilirliğini belirlemek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: *Mycobacterium tuberculosis*, enfeksiyon, tanı, interferon gama

COMPARISON OF SPECIFIC INTERFERON GAMMA RESPONSE IN BLOOD AND TUBERCULIN SKIN TEST FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN TUBERCULOSIS CONTACTS

The tuberculin skin test used to detect latent *Mycobacterium tuberculosis* infection has many drawbacks, and a new diagnostic test for latent tuberculosis (QuantiFERON-TB Gold assay) has recently been introduced. This test measures the production of interferon gamma in whole blood upon stimulation with ESAT-6 and CFP-10 which are specific antigens for *M. tuberculosis*. The aim of the study is to compare the tuberculin skin test and the new method, whole blood IFN-gamma assay in the tuberculosis contacts for the diagnosis of latent tuberculosis infection. The assays were evaluated in 233 individuals from three risk groups: Group 1, 133 household contacts of smear positive index cases; Group 2, 46 tuberculosis contacts of the community of smear positive index cases; and Group 3, 74 health care workers. The rates of positive results of the tuberculin skin test and IFN-gamma assay in the cases were 37% and 42%, respectively. There was no significant difference in results of the tuberculin skin test among the three patient groups. But the positive result (51.3%, $p=0.013$) of the IFN-gamma assay in Group 1 was higher than the other groups. A poor agreement between the two tests was found in our risk groups (65.7%, kappa value: 0.28). Agreement between the tests was moderate in unvaccinated people (72.7%, kappa value: 0.44). Negative agreement was higher than the positive agreement (44.0% versus 28.7%) in unvaccinated people. Our results demonstrate that the IFN-gamma assay based on ESAT-6 and CFP-antigens has limited value for diagnosis of latent tuberculosis infection in our country where BCG vaccination programme is routine. Further studies could address improvement of the reliability of new tests with *M. tuberculosis* specific antigens.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, infection, diagnosis, interferon gamma

TEŞEKKÜR

Üniversitemizde, değerli hocalarımla rehberliğinde aldığım doktora eğitimim ve dışarıdan doktora yapmama rağmen özveri ile verdikleri destek için, emeği geçen herkese buradan teşekkür etmek isterim. Öncelikle bana bu alanda çalışma fırsatı veren değerli hocam Beril Özbakkaloğlu'na, sadece tezimde değil tüm eğitimimde, tüm sıkıntılı süreçlerimde hep özveri ile bana danışman olan Doç. Dr. Süheyle Sürücüoğlu'na, eğitimim boyunca profesyonel çizgisine hep saygı duyduğum, rehberliğini ve desteğini hep hissettiğim Doç. Dr. Tamer Şanlıdağ'a ve diğer tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim. Bu çalışmanın gerçekleşmesinde üniversitenin proje desteği ile sağladığı imkanlar için de yönetim kuruluna ayrıca teşekkür etmek isterim.

Doktora seminer konularımdan biri ve en çok ilgi duyduğum alanlardan biri 'sitokinler'di. Bu nedenle 'Tüberküloz tanısında interferon gama yanıtını değerlendirmek' hücrel iletişim sistemlerinin tanı ve tedavideki boyutunu da göstermesi açısından benim için ayrı bir öneme sahip. Bu çalışma, maddi kaynaklar ile ilgili değişkenler nedeniyle 2 yıl gecikse de bugün referans dergilerde yayınlanan çalışmalarını yakalayan güncelliğe sahiptir. Bu nedenle de önemli bir referans olacağına inancım tamdır.

Sevgi ve Saygılarımla...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Tüberküloz ve Epidemiyoloji	3
2. 1. 1. Dünyada Tüberküloz	3
2. 1. 2. Türkiye’de Tüberküloz	4
2. 2. Bakteriyoloji	6
2. 3. Bulaşma	8
2. 4. İmmün Yanıt	9
2. 5. Patogenez	12
2. 6. Tanı	13
2. 6. 1. Klinik Tanı	14
2. 6. 2. Tüberkülin Deri Testi	14
2. 6. 3. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri	18
2. 6. 4. Latent Tüberküloz Enfeksiyonunun Tanısı ve İnterferon Gama Kan Testi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3. 1. Olgular	23
3. 2. Kan Örneğinin alınması ve Tüberkülin Deri Testinin Uygulanması	24
3. 3. İnterferon Gama Kan Testinin Uygulanması	24
3. 4. İstatistiksel Analiz	25

4. BULGULAR	26
4. 1. Olguların Tanımlanması	26
4. 2. Test Sonuçları	26
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	Türkiye’de Verem Savaş Dispanserlerine kayıtlı hasta sayıları ile tüberküloz insidansı	5
Şekil 2	Mikobakterilerin hücre duvar yapıları	7
Şekil 3	Hasta Gruplarına Göre Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	27

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1	Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi Değerlendirme Kriterleri	15
Çizelge 2	CDC'nin risk gruplarına göre TDT değerlendirme kriterleri	17
Çizelge 3	<i>M. tuberculosis</i> komplekse spesifik antijenler	21
Çizelge 4	Olguların Özellikleri ve Test Sonuçları	27
Çizelge 5	TDT ve IFN-gama Kan Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması	29
Çizelge 6	QFN-TB-Gold ile TDT test yanıtları uyumluluk oranları	31
Çizelge 7	IFN-gama testi ile TDT'yi karşılaştıran araştırmalar ve sonuçları	34

KISALTMALAR

AIDS	: Acquired Immun Deficiency Syndrome
ARB	: Aside-alkole dirençli basil
BCG	: Bacille Calmette Guerin
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFP-10	: Culture Filtrate Protein 10
DGTS	: Direkt gözlem altında tedavi stratejisi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme Linked Immunabsorbent Assay
ELISPOT	: Enzyme Linked Immunospot Assay
ESAT-6	: Early Secreted Antigenic Target 6
FDA	: Food and Drug Administration
IFN	: İnterferon
PPD	: Purified Protein Derivates
TB	: Tüberküloz
TDT	: Tüberkülin Deri Testi
TÜ	: Tüberkülin Ünitesi
QFN	: Quantiferon

1. GİRİŞ

Tüberküloz günümüzde de mortalite ve morbiditesi yüksek, önemli enfeksiyon hastalıkları arasında sayılmaktadır. Dünya çapındaki eradikasyon çalışmalarına rağmen her yıl 8.3 milyon yeni enfeksiyonun ortaya çıktığı ve hastalık sonucu 1.8 milyon insanın öldüğü tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 raporuna göre Türkiye nüfusu 66.668.000'dir ve tanı konulan hasta sayısı 18.038, TB insidansı yüzbinde 27'dir (2). Ülkemizde TB'nin durumu değerlendirildiğinde hastalık insidansı açısından başarılı kontrol programı uygulamış ülkeler ile, kötü programlar uygulamış ülkeler arasında bir konumumuz olduğu görülmektedir. Bu nedenle TB'nin kontrolüne yönelik çalışmaların sürdürülmesine gereksinim vardır.

TB enfeksiyonunun kontrolüne yönelik çalışmaların önemli bir bölümü latent TB enfeksiyonlu temaslıların belirlenmesi ve tedavisine yöneliktir. Böylelikle enfekte kişilerde hastalık gelişme riski önlenmeye ve enfeksiyon havuzu azaltılmaya çalışılır (3). Latent TB enfeksiyonunun saptanması için yaklaşık 100 yıldır tüberkülin deri testi kullanılmaktadır. Ancak TDT'de kullanılan PPD antijeni aynı zamanda çevresel mikobakterilerde ve *Mycobacterium bovis* BCG kökeninde de ortak olarak bulunduğundan, çapraz reaksiyona bağlı olarak deri testi yalancı pozitif sonuç verebilmektedir (4-10). İmmüsupresyon durumunda ve testin doğru uygulanmadığı durumlarda ise yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir. Ülkemizde BCG aşısı yaygın olarak uygulandığından aşıya bağlı reaksiyon sıklığının da daha yüksek olması beklenebilir. Bunun dışında testin uygulanmasında ve değerlendirilmesinde zorluklar yaşanmakta ve hastanın iki kez ziyaret edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle latent enfeksiyonun tanısı için TDT'ye alternatif olarak yeni immünolojik tanı yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (4, 7).

QuantiFERON-TB Gold testi (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia) bu amaçla geliştirilen ve TB basiline özgü antijenlerin kullanılarak T lenfositlerden IFN-gama salınımının ölçülmesine dayalı bir tam kan testidir. Bu testte de TDT'de olduğu gibi hastadaki hücrel immün yanıt ölçülmektedir. Ancak

kullanılan ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerinin BCG aşı kökeninde ve birçok çevresel mikobakteride bulunmaması, T hücre yanıtını belirleyen interferon gama düzeyinin tüberküloz basiline spesifik olduğunu göstermektedir (6- 10). Latent TB enfeksiyonunun tanısında altın standart yöntem olmadığından, yeni kan testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünü kesin olarak belirlemek olanaksızdır. Bu nedenle konu ile ilgili araştırmaların birçoğunda deri testi ile IFN-gama kan testinin sonuçları karşılaştırılarak yöntemin geçerliliği tartışılmıştır (4, 11-16). Bu çalışmaların çoğunda her iki test arasında orta veya yüksek oranda (%60-80) uyum saptanmıştır. Ancak ülkemizde temaslılarda latent enfeksiyon tanısında yapılmış bir araştırmaya henüz rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı toplumumuzda latent TB enfeksiyonu tanısında spesifik interferon gama kan testi ile (QuantiFERON-TB Gold) TDT'yi karşılaştırarak, yeni yöntemin uygulanabilirliğini ve tanısal değerini araştırmaktır. Toplumumuzda BCG ile aşılama oranının yüksek olmasının ve TDT değerlendirme kriterlerinin CDC ve DSÖ kriterlerinden farklılık göstermesinin, sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tüberküloz ve Epidemiyoloji

Tüberküloz, *M. tuberculosis* kompleks olarak tanımlanan bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, çok değişik klinik görünümlere sahip, kronik, nekrozitan bir enfeksiyon hastalığıdır(17, 18). Hastalığın oluşumundan %97-99 oranında *M. tuberculosis* sorumludur. 1882 yılında etkenin bulunmasına, 1921 yılında bir aşının geliştirilmesine ve 1950'li yılların ortalarından beri etkili bir şekilde tedavi edilebiliyor olmasına karşın tüberküloz, tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (16, 17, 18).

2. 1. 1. Dünyada Tüberküloz

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre dünyadaki her 3 kişiden biri *Mycobacterium tuberculosis* ile enfektedir (2, 18), bununla birlikte her yıl yaklaşık 8 milyon kişi TB hastalığına yakalanmakta ve yaklaşık 2 milyon insan bu nedenle ölmektedir. Tüm dünyadaki mevcut hastaların %95'i ve tüberküloz ölümlerinin %97'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir(18). Bu ülkelerdeki hastaların ancak yarısından azına (%46) tanı konabilmekte, tanı konabilenlerinde ancak yarısından azı tedavi edilebilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki TB hastalarının %80'i en üretken yaş olan 15-59 yaşlar arasındadır. DSÖ raporlarına göre, gelişmekte olan ülkelerdeki 15 yaş altındaki çocuklarda yaklaşık 1.3 milyon tüberkülozlu hasta ortaya çıkmakta ve 450 bin çocuk her yıl tüberkülozdan ölmektedir. Tüberküloz tüm dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içinde %25 ile ilk sırada yer almaktadır. Tüberküloz hasta sayısındaki artışlar ve tüberküloz kontrolü ile ilgili çalışmaların yeterince başarı sağlayamaması nedeniyle, DSÖ 1993 yılında tüberküloz için dünya'da acil durum ilan etmiştir(2).

Dünyada tüberküloz hastalarının %80'ini kapsayan, en çok hastanın bulunduğu ülkeler yüksek hasta yükü olan ülkeler olarak ele alınmaktadır. Bugün dünyadaki TB hastalarının %80'i 22 ülkede yer almaktadır. Bunlardan en çok hastanın bulunduğu ülkeler Hindistan, Çin, Bangladeş, Filipinler ve Güney

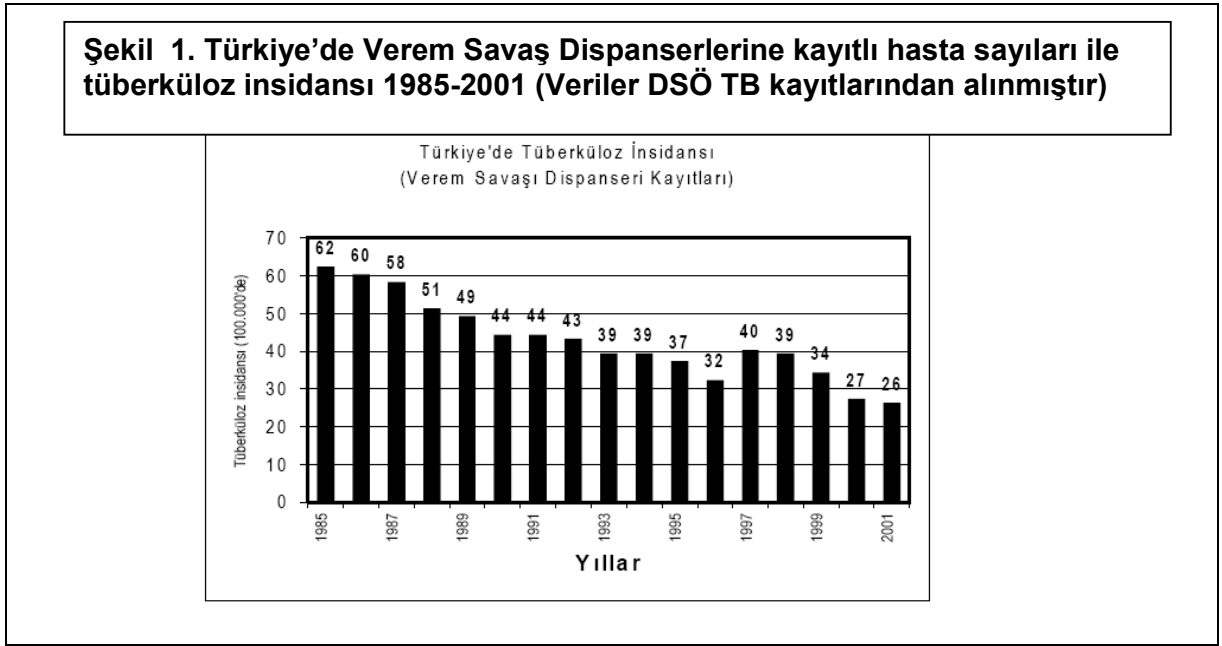
Afrika'dır (2, 19). Yeni vakaların üçte biri Güney Doğu Asya'da ortaya çıkmaktadır. Tüberküloz oranları HIV/AIDS epidemilerine paralel olarak Afrika'da hızlı bir artış göstermektedir (19).

Sanayileşmiş ülkelerde son 10 yıl içinde TB kontrolü çabaları sonuç vermiştir ve hasta sayılarında yeniden düşüş eğilimi görülmektedir. Bu ülkelerde ana sorun, göçlere bağlı olarak ve yaşlılıkta aktif hale gelen latent enfeksiyonlar nedeniyle olmaktadır (2). Gelişmekte olan ülkelerde ise hastalık ya hızını azaltmış ya da stabil duruma geçmiştir. TB ve HIV koenfeksiyonu ise, dünyadaki tüberkülozun yaygınlığını dramatik olarak değiştirmiş ve latent enfeksiyonun yaşam boyu görülen %5-10 oranındaki reaktivasyon riskini yılda %10'lara yükseltmiştir (20).

2. 1. 2. Türkiye'de Tüberküloz

Türkiye'de bu yüzyılın başında yaşanan ciddi epidemi nedeniyle TB ölümleri bütün ölümler nedenleri içinde ilk sırada yer almaktaydı. Ülkemizde şimdiki durum değerlendirildiğinde, hastalık insidansı açısından başarılı kontrol programı uygulamış ülkeler ile kötü programlar uygulamış ülkeler arasında bir konumda bulunmaktadır. Hastalık insidansı, Avrupa ülkelerinin çoğunda yüzbinde 20 den az iken, Hindistan, Bangladeş, Çin gibi ülkelerde yüz binde 100'ün üzerinde, hatta yüz binde 200'ün üzerindedir. Ülkemizdeki TB hastalık insidansı 2000 yılında verem savaş dispanserlerine kayıtlı hastalara göre hesaplandığında yüz binde 27'dir (Şekil 1) (21).

Şekil 1. Türkiye’de Verem Savaş Dispanserlerine kayıtlı hasta sayıları ile tüberküloz insidansı



Tüberküloz tanı ve tedavi uygulamalarında yaşanan karmaşa, merkezi koordinasyon ve denetim eksikliği, hasta bildiriminin yetersiz olması ve ulusal tüberküloz kontrol programının yeterince uygulanmaması Türkiye’de özellikle ilaca dirençli tüberkülozun artışından sorumlu görülmektedir. Bulaşıcı karakterdeki tüberküloz hastalarının yetersiz tedavileri tüberküloz ölümlerini azaltmış fakat tam olarak tedavi edilmeyen hastalar hem enfeksiyonun yayılmasına, enfeksiyon riskinin artmasına ve enfeksiyon havuzunun genişlemesine yol açmakta, hem de ilaçlara dirençli kronik olguların sayısının artmasına yol açmaktadır (21).

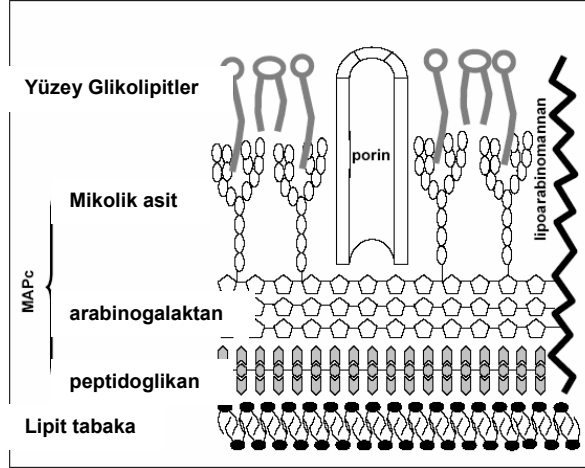
2. 2. Bakteriyoloji

Mikobakteriler, *Actinomycetelas*'den sonra gelen *Mycobacteriaceae* ailesinin tek cinsidir (22). Bu cinsin temel özelliği, yavaş üremeleri, aside dirençli olmaları ve hücre duvarlarında bol lipit içermeleridir. Günümüzde *M. tuberculosis* dışında 70'in üzerinde tür tanımlanmıştır. Klinik açıdan bakıldığında hastalık yapma potansiyeli ve halk sağlığı ile yakın ilişkisi nedeni ile, *M. tuberculosis* cinsin en önemli üyesidir. Bakteriyolojik özellikleri ve DNA benzerlikleri nedeniyle birbirleriyle yakın ilişkili türler "kompleks" başlığı altında toplanmaktadırlar. "*M. tuberculosis* kompleks" *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti* *M. africanum* ve *M. bovis* BCG'yi içermektedir. Çok az sayıda (%1-2) olguda *M. bovis* ve *M. africanum* etken olarak saptanır. *M. microti* ise kemiriciler için patojen olup insanlarda hastalık yapmaz.

M. tuberculosis kompleks dışındaki mikobakterilere "tüberküloz dışı mikobakteriler" veya "atipik mikobakteriler" denmektedir. Bunlar doğada, toprakta, suda bolca bulunurlar, insandan insana geçişi çok enderdir ve çoğu patojen değildir. Bu grubun üyeleri ender olarak hastalık oluşturur ve antitüberküloz ilaçların çoğuna dirençlidirler. İmmun sistemi zayıflamış konakta ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler.

Mikobakterilerin hücre duvarı üç tabakadan oluşmuştur. Plazma zarının üzerinde bulunan en iç tabaka peptidoglikandan (müreïn) oluşmuştur. Bu tabaka kısa peptid zincirleri, çapraz bağlarla sıkıca bağlanan uzun polisakkarit zincirleri içerir ve hücrenin sert yapısını sağlar. Peptidoglikan tabakasının üzerinde bulunan ikinci tabaka arabinogalaktan tabakası olup hücre duvarı kitlesinin %35'ini yapar ve peptidoglikan tabakasına fosfodiester köprüleriyle bağlıdır. Arabinogalaktanların yan zincirindeki uç arabinaz birimlerine mikolik asit diye adlandırılan, uzun zincirli bir grup yağ asiti kovalent olarak bağlanırlar. Bu asitler hücre duvarı kalınlığından ve büyük oranda da hücrenin aside dirençli olmasından sorumludur. Mikolik asitler, trehaloz gibi bir şekerle bağlanarak kord faktörü oluşturabilirler. En dış tabaka ise bir grup heterojen peptidoglikolipidler ve/veya fenolik glikolipidden oluşmuştur ve mikozidler olarak adlandırılırlar. Hücre duvarında bulunan ve duvar ağırlığının %60'ını yapan lipidlerin çoğu

uzun zincirli yağ asitlerinden oluşmaktadır. Bu lipidler tüberkülostearik asit, mikoserik asit ve mikolik asitleri içerirler (Şekil 2) (22).



Şekil 2. Mikobakterilerin hücre duvar yapıları

Virulans ile ilgili olduğu bildirilen kord faktörüne sahip mikobakteriler aside dirençli boyalarla boyanmış preparatlarda çalı demeti görünümünde olmaları ile dikkati çekerler. Yine bu yapıda yer alan balmumuna bağlı protein yapısındaki maddelerin tüberkülin alerjisinde rolü olduğu gösterilmiştir.

Mikobakteriler karbol fuksin gibi bir anilin boyası ile boyandıktan sonra asit ve alkol ile yapılan renk giderme işlemine dirençlidir ve bu nedenle asit ve alkole dirençli basil (ARB) olarak adlandırılmaktadır. Bu özellik hücre duvarındaki peptidoglikan ve arabinomannanın oluşturduğu ağ tabakası ile ilişkilidir. Anilin boyası bu tabaka ile bağ oluşturarak asit ve alkol etkisine karşın yerinde kalır. Bu yöntem son 60 yıldır kullanılan Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) tekniği ile klinik örneklerde ARB'nin saptanmasını sağlar (22 23).

2. 3. Bulaşma

M. tuberculosis' in en önemli bulaş yolu inhalasyondur. Ender olarak sindirim, deri ve konjunktiva'dan bulaş bildirilmiştir. Tüberküloz enfeksiyonu hemen tüm örneklerde, içinde canlı tüberküloz basili içeren ve havada asılı halde duran, yeterince küçük (1-5 µm) damlacık çekirdeklerinin solunum yolu ile alınması ve bunların alveollere yerleşmesiyle gerçekleşir. Bir hastanın bulaştırıcı olabilmesi için basilin havaya verilmesi ve aerosol haline geçmesi gerekir. Bu nedenle yalnızca balgam mikroskopisinde ARB pozitif olan akciğer ve larinks tüberkülozlu hastalar bulaştırıcı olarak kabul edilir. Yayma negatif tüberkülozlu hastaların bulaştırıcılığı çok daha azdır. Hasta ile yakın ve uzun süreli teması olan kişilere bulaşma riski fazladır. Yayma pozitif olgu temaslarında ilk 5 yıldaki hastalık olasılığı %5.9-8.2 iken yayma negatif kültür pozitif olguların temaslarında %0.8-2.3'tür. Yayma pozitif olguların gelişmiş ülkelerde her yıl 10 kişiyi, gelişmemiş ülkelerde 20 kişiyi enfekte ettiği kabul edilmektedir (22).

Konuşma, öksürük, hapşırık, esneme gibi hareketler üst solunum yollarında hızlı hava akımları ile hava yolunu kaplayan sıvıdan ve akciğerdeki hastalık odaklarından çok sayıda sekresyon damlacıklarının saçılmasını sağlar. Aerosol şeklinde olan bu damlacıklara Pflugge damlacıkları adı verilir. Konuşma ile 0-210, öksürme ile 0-3500 ve hapşırma ile 4500-1000.000 partikül oluşur.

Kaynak olgunun bulaştırıcılığının önlenmesinde en önemli yol bu yayma pozitif hastaların tedavidir. Tedaviye alınan hastaların tedavinin ikinci haftasından sonra bulaştırıcı özelliğini kaybettiği gözlenir. Tüberküloz basilleri tozla, toprakla, hastaların kullandığı çatal, kaşık, bardak, çarşaf v.b. ile bulaşmamaktadır. Etkin bir tedavi, hem hastaların basil sayısını azaltmakta (iki haftada %99), hem de öksürüğü azaltarak (iki haftada %66) bulaştırıcılık riskini azaltmaktadır.

Kapalı ortamlarda, standart nem ve ısı koşullarında aerosol halindeki tüberküloz basillerinin %60-71'i 3 saat, %48-56'sı 6 saat, %28-30'u 9 saat canlı kalmaktadır. Bu nedenle solunan ortamdaki damlacık çekirdeklerinin havalandırma ve süzme yoluyla uzaklaştırılması veya ultraviyole ışık ile

öldürülmesi bulaşıcılığı önlemede etkin önlemlerdir. Oda havasının saatte 6-10 kez değiştirilmesi ile 60 dakikada ortamdaki basil sayısı %99.9 oranında azalır (18, 21-23).

Tüberküloz Basilinın Bulaşmasını Etkileyen Faktörler

1. Kaynağa ait nedenler

a. Balgamdaki basil sayısı: Kültür pozitifliği olan yayma (+) olgular yayma (-) olgulara göre yaklaşık 10 kat daha bulaştırıcıdır.

b. Balgamın aerosol oluşturması (öksürük, hapşırık, sulu balgam, nebülizör kullanımı)

c. Kavite ve larinks tüberkülozu

d. Basilin canlılığı

e. Basilin virulansı

2. Temaslı konağa ait nedenler

a. Hastalığa/basile dirençlilik (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları)

b. Hastalanma riskini arttıran durumlar ve hastalıklar (diabetes mellitus, alkolizm, silikozis, HIV enfeksiyonu gibi)

c. Temas süresi

3. Çevresel Etkenler

a. Isı ve nem oranı

b. Havalandırma sisteminin aynı havayı tekrar vermesi, küçük/kalabalık ortam

c. Ultraviyole, güneş ışığı

2. 4. İmmün Yanıt

Tüberküloz enfeksiyonu hücrel immün yanıt (T lenfositler, makrofajlar ve bunlardan salınan sitokinler) ile kontrol edilebilen hücre içi enfeksiyonların tipik bir örneğidir (18, 22). Zengin bir antikör yanıtının oluşmasına rağmen humoral immünitenin konakçı savunmasına anlamlı katkısı yoktur.

Makrofajlarca fagosite edildikten sonra bir şekilde kurtulmayı başaran virülan basiller fagozomlarda çoğalmaya başlarlar. İmmün yanıtın henüz gelişmediği ilk iki haftada basiller makrofaj içinde, alveol boşluğunda ve bu sırada lenfohematojen olarak yayıldıkları odaklarda serbestçe çoğalırlar. Makrofajlar içinde parçalanan basillerin bazı antijenik kısımları (epitoplara) işlenerek majör histokompatibilite antijenlerine (MHC) bağlanır ve bu şekilde makrofaj yüzeyine taşınarak T lenfositlerine sunulur. Antijenler CD4+ lenfositlere MHC class II ile, CD8+ lenfositlere ise MHC class I ile taşınabilmektedir. Gamma-delta T lenfositler ise MHC'den bağımsız olarak basilleri tümüyle tanıyabilmektedir. Antijen-MHC kompleksini alarak aktive olan T lenfositleri ürettikleri IL-2 ile benzer şekilde reaksiyon veren bir T lenfosit klonu oluştururlar. Bu klon basil antijenleri ile uyarıldığında koruyucu immünite, gecikmiş aşırı duyarlılık, sitoliz, antikor üretimi ve bellek hücrelerinin uyarılması veya supresyonu gibi değişik immünolojik olaylara katılır.

Basil antijenleri ile karşılaşan ve IL-2 üreterek klon oluşturan CD4+ (T helper) lenfositleri sitokinler (IFN-gama, TNF-beta, MIF, GM-CSF) üreterek makrofajların aktif hale gelmesini ve hücre içi basil çoğalmasını kontrol ederler. CD4+ lenfositler CD8+ sitotoksik/supressör T lenfositleri ile bellek CD4+ lenfositlerinin de aktive olmasını sağlamaktadır. Ayrıca CD4+ lenfositler basil ile enfekte makrofajların lizisine aracılık etmekte ve bu sitotoksik etkiler enfeksiyonun başlamasının altıncı haftasında en üst düzeye çıkmaktadır. T helper lenfositlerinin alt grubu olan TH1 lenfositleri IFN-gama, IL-2 ve TNF-beta gibi lenfokinler salgılayarak makrofajların antijenin kaynağında toplanıp aktive olmasını sağlarlar, makrofajların mikrobisidal gücünü de arttırırlar. Buna karşılık TH2 lenfositleri makrofaj aktivasyonunu baskılayan IL-10 ve diğer lenfokinleri (IL-4, 5, 6) salgırlar. Tüberkülozda hücre aracılıklı immün yanıt (Cell Mediated Immunity, CMI) için makrofajları aktive eden esas hücreler TH1 lenfositleridir. TH2 lenfositler daha çok B lenfositlerinin antikor üretimine yardımcı olmaktadır. Gecikmiş aşırı duyarlılıktan (Delayed Type Hypersensitivity, DTH) sorumlu hücrelerin TH1 ve TH2 ayrımları yapılamamıştır. Fakat sitotoksik antijene özgü CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile antijene özgü olmayan doğal

öldürücü (natural killer, NK) hücrelerin DTH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (22, 23).

TH1 lenfositlerden salınan IFN-gama makrofajlardaki 1-alfa hidroksilaz enzimini uyararak aktif D3 vitaminin yapımını artırır. D3 vitamini basillerin makrofaj içi çoğalmasını önlemede yardımcıdır ve bu hücrelerden TNF-alfa gibi sitokinlerin salınımını artırır. TNF-alfa mikrobisidal aktiviteyi arttırdığı gibi granülom oluşumunda da rol oynar. Makrofajlarda TNF salınımını arttıran bir faktör de tüberküloz basilinin kendisi ve basil duvarında bulunan lipoarabinomannan-B (LAM)'dır.

Aktive olan makrofajlar büyür, mitokondri ve lizozomların sayısı ve süperoksit üretimi artar. Yüksek düzeyde biriken litik enzimler ve reaktif oksijen ve nitrojen metabolitleri (özellikle NO) mikrobisidal yeteneği artırır. Fagositoz sonrası birçok sitokin makrofajlardan salgılanır. Bunlardan IL-1, IL-8, TNF ve GM-CSF proinflamatuvar molekülüdür ve lenfosit ve monositlerin lezyon bölgesinde toplanmasını kolaylaştırır. IL-1 pirojendir ve tüberküloza özgü ateşin oluşumuna katkıda bulunur. IL-6 aktive B lenfositlerden immüoglobulin salınımını artırarak tüberkülozlu hastalarda sıkça görülen hiperglobulinemiye neden olur. TNF-alfa ise IFN-gama ile birlikte bakterisidal nitrik oksit metabolitlerinin üretimini artırır ve granülom oluşumuna katkıdan sorumludur. Ayrıca TNF, ateş, kilo kaybı ve tüberküloza özgü doku nekrozları gibi birçok immünopatolojik olaya neden olur. İmmünesupresif etkili IL-10 lenfosit ve monositlerden sitokin salınımını inhibe ederken, TGF-beta (transforming growth factor-beta) ise T hücre proliferasyonunu ve makrofaj fonksiyonlarını inhibe eder. Bu iki sitokin kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıtta aşırı inflamasyon ve doku nekrozunu önleyebilir.

Sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri antikora bağımlı sitotoksik etkileşimler kadar kazeöz nekroz gelişiminde rol alabilirler. Doku yıkımına muhtemel pıhtılaşma olayları, makrofajlardan salınan reaktif oksijen ve nitrojen metabolitleri, TNF-alfa ve TNF-beta gibi sitokinler katkıda bulunmaktadır. Gamma-delta T lenfositler mikobakteriyel antijenlere karşı gelişen erken primer yanıtta etkindirler. Bu hücreler TNF, IL-2, 4, 5, 10 gibi sitokinler üretir ve infekte

hedef hücreleri lizise uğratar. Bu hücrelerin de granülom oluşumuna katkısı olabileceği düşünülmüştür. Canlı basillerden salınan antijenlerin koruyucu immünite gelişiminden sorumlu oldukları ve T lenfositlerinin öncelikli hedeflerinin bu antijenler olduğu düşünülmüştür. Otoimmün yanıtın da kazeöz nekroz ve erime gelişiminde katkısı olabilir. Çünkü makrofaj içinde stres altındaki basiller antijenik olarak memeli hücrelerinden salınan proteinlere benzer bir ısı şok proteini (65-kDa hsp) salgılamaktadır. Konakçı immün yanıtı bu antijenik benzerlikten dolayı kendi dokularına yönelebilir.

Tüberküloz enfeksiyonu sırasında aktive lenfosit topluluğu belirli bir büyüklüğe ulaştınca doku aşırı duyarlılığı veya tüberkülin deri testi pozitifliği oluşur (enfeksiyonun başlangıcından 3-9 hafta sonra). Aynı dönemde hücre aracılıklı immün yanıt da ortaya çıkar. Hücresel immünitenin bu iki yanıtının aynı mekanizmanın birbirine zıt iki ucunu mu gösterdiği, yoksa bu yanıtların birbirine paralel ve yakından ilişkili farklı süreçler mi olduğu henüz bilinmemektedir (22, 23).

2. 5. Patogenez

Tüberküloz, enfeksiyon oluşumu ve bundan sonraki dönemde hastalık gelişimi olmak üzere iki aşamalı bir sürece sahiptir. İlk enfeksiyon inhalasyon ile oluşur. *M. tuberculosis* mukusu geçemediğinden enfeksiyon oluşumu için mutlaka alveoler alana ulaşmalıdır. Bulaşıcı nitelikteki bir akciğer tüberkülozlu hasta ile karşılaşan tüberkülin deri testi negatif temaslıların yaklaşık %30'unda tüberküloz enfeksiyonu oluşur ve bu kişilerde gerek klinik gerekse radyolojik hiç bir belirti olmaksızın tüberkülin deri testi pozitifleşir. İnfekte olan bu kişilerin %5'inde enfeksiyonu izleyen 5 yıl içinde hastalık gelişir (primer tüberküloz). Primer enfeksiyonu izleyen uzun bir latent dönemden sonra (en az 5 yıl sonra) infekte kişilerin %5'inde hastalık gelişmektedir (sekonder tüberküloz). Tüberkülozda, canlı bir tüberküloz basilinin alveole yerleşmesinden kaviter akciğer tüberkülozu gelişimine kadar geçen olaylar, basil ile konakçı arasındaki bir seri "savaş" sonucu olur. Konakçı tarafından oluşturulan hücre aracılıklı immünite (cell mediated immunity, CMI) ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık (delayed

type hypersensitivity, DTH) reaksiyonları tüberküloz patogenezinde belirleyici rolü oynarlar. Bu immün yanıtlar oluşuncaya kadar tüberküloz basilinin kendisi konakçı dokularında hiç bir hasar oluşturamaz. Basil çoğalması ile konağın oluşturduğu immünolojik yanıtlar arasındaki etkileşim hastalığın hem ilerlemesini veya gerilemesini hem de gelişecek olan hastalığın tipini belirler (18, 23).

Tüberkülozda hücre aracılıklı immünite (CMI) konakçının yararlı bir yanıtı olarak değerlendirilebilir ve bu yanıt tüberküloz basil antijenlerine özgü T lenfosit popülasyonunun klonal büyümesi ve makrofaj aktivasyonu ile karakterizedir. Basil antijenlerinin varlığında bu lenfositler aktive olmakta ve monositleri lezyon bölgesine çekerek aktive eden bazı sitokinler üretilmektedir. IFN-gama ve TNF en güçlü makrofaj aktive eden sitokinlerdir. Aktive olan makrofajlar reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri, lizozomal enzimler ve diğer faktörleri üreterek mikrobisidal gücü arttırmaktadırlar. Böylece içlerinde çoğalmakta olan basilleri sindirebilir hale gelmektedirler.

Tüberkülozdaki gecikmiş tipteki aşırı duyarlılık reaksiyonu (DTH), içinde tüberküloz basilleri çoğalan inaktive makrofajları ve bu arada komşu dokuları harap eden süreç olarak tanımlanabilir. DTH, aslında hızlandırılmış bir inflamatuvar yanıttır ve özellikle yerel tüberkülin benzeri antijenlerin yüksek olduğu koşullarda konakçı dokularında sıklıkla hasara neden olur. Konakçının bu yanıtı hem kazeöz nekroz hem de erime (likefaksiyon) ve kavite oluşumuna neden olur. O nedenle, klinik tüberküloz oluşumunda gözlenen akciğer hasarı tümüyle konakçının DTH yanıtıyla ilgilidir.

2. 6. Tanı

Tüberkülozun kesin tanısı mikrobiyolojik olarak konur. Klinik, radyolojik ve/veya histolojik bulgularla bir hastada tüberkülozdan şüphelenilebilir. Fakat hastalığın kesin tanısı yalnızca klinik örneklerden tüberküloz basilinin gösterilmesi ile konabilir (22).

2. 6. 1. Klinik Tanı

Hastanın değerlendirilmesinde kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir. Hastanın öyküsü, fizik bulguları, akciğer filmi, tüberkülin deri testi ile hastalıktan kuşkulandır ve mikrobiyolojik olarak tanı kesinleştirilir (18, 23, 24).

Öykü

Akciğer TB'de öksürük, balgam, hemoptizi sorgulanmalıdır. Üç hafta süren her öksürükte TB'den kuşkulandırılmalıdır. Öksürük çoğu zaman balgamla birlikte, bazen kanlı olabilir. Plevra tutulumu varsa göğüs ağrısı, sırt ve yan ağrısı da eklenir. Lezyonların yaygın olduğu ya da plevra sıvısının fazla olduğu durumlarda nefes darlığı ve larenks tutulumu varsa ses kısıklığı görülür. TB'de halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş gece terlemeleri sık görülen genel bulgulardandır. Bu bulgulardan biri ya da birkaçı bulunan kişilerde akciğer TB'den kuşkulamak gerekir. Diğer organ tutulumlarında ise bulgular tutulan organa göre değişir.

Fizik Bakı

TB hastasında, hastalığın ayırıcı tanısı açısından fizik bakı gereklidir. Akciğer TB'de genellikle belirgin bir fizik bulgu yoktur. Hastalık ilerleyene kadar minimal ek sesler duyulur. Seyrek olarak lokalize raller ve öksürük sonrası raller olabilir. Hastaların yarısından çoğunda ateş saptanır.

Radyolojik İnceleme

Akciğer TB'de akciğer filmi hemen daima bulgu verir. Primer TB'de genellikle alt ya da orta zonlarda infiltrasyon olur, birlikte aynı taraf hiler lenf bezleri de büyür. Erişkin tip akciğer TB'de ise üst loblarda infiltrasyon, kavite ve fibrozis görülebilir. En çok üst lobların apikal, posterior ve alt lobların superior segmentleri tutulur. Yalnız radyolojik inceleme ile TB tanısı konamaz. Akciğer filmlerinin tanı duyarlılığı %70-80'dir (18, 24).

2. 6. 2. Tüberkülin Deri Testi

TDT, 1930'lu yıllardan beri TB enfeksiyonunun saptanmasında rutin olarak uygulanan tek tanı yöntemidir (4, 10, 25). Bu testte basilin belirli antijenik bileşenlerinin enfekte kişilerde geç tipte aşırı duyarlılık yapması aranmaktadır.

En sık kullanılan antijen PPD antijenidir. PPD solüsyonu TB basili kültüründen protein presipitatlarının filtrasyonu ile elde edilir. Elde edilen protein presipitatlarına tüberkülinler denir. İlk PPD Seibert ve Gleen tarafından 1939 yılında üretilmiş ve PPD-S adıyla bilinmektedir. Bütün dünyada PPD-S standart olarak kabul edilmektedir. Üretilen diğer PPD'lerin PPD-S'le eşit güçte olduğu biyolojik olarak gösterilmelidir (21, 26). PPD-S'in 5 T_Ü eşdeğer olan 0.1 ml'si insülin enjektörü ile deri içine verilmelidir. Test yapıldıktan sonra geç tip bir hücresel yanıtın tetiği çekilmiş olur. Kişi daha önce basil ile karşılaştıysa bellek T hücreleri oluşmuştur. Ortama lenfokinler salınmaya başlar ve oluşan enflamatuvar reaksiyon deride kendini endürasyon olarak gösterir. Reaksiyon ortalama 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Test 48-72 saat sonra oluşan endürasyonun milimetrik olarak ölçülmesi ile değerlendirilir. (26, 27).

Ülkemizde TDT değerlendirme kriterleri T. C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından belirlenmiştir (21, 26). Bu kriterlerde kişinin aşılı olup olmaması temel alınmaktadır (Çizelge 1). CDC'nin belirlediği kriterlerde ise kişinin sahip olduğu risk grubu belirlenerek değerlendirme yapılmaktadır (3). CDC kriterleri Çizelge 2'de gösterilmiştir.

Çizelge 1. Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi Değerlendirme Kriterleri

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

***Booster fenomeni (Hatırlatma fenomeni):** Uzun süre TB antijeni ile karşılaşmayan bellek hücreleri antijeni unuttur. Yapılan ilk TDT antijeni hatırlatır. Bir hafta sonra yapılan TDT gerçek reaksiyonun oluşmasına neden olur. Konversiyon olarak kabul edilmemelidir.

****Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** Anergizan viral hastalık geçirenler, HIV (+), AIDS, kontrolsüz diabetes mellitus, hematolojik maligniteler, beslenme bozuklukları (kronik peptik ülser, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, baş-boyun kanserleri, üst gastrointestinal sistem karsinomları, kronik malabsorbsiyon sendromları, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, 15 mg veya üzerinde 2 haftadan uzun kortikosteroid kullanımı

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sınır değerlerin uygulanmakta olan kriterlerden daha yüksek olduğunu gösteren ipuçları vardır (27). Dolayısıyla daha güvenilir sınır değerlerinin belirlenmesi gereklidir. Ayrıca TDT özgüllüğü ve duyarlılığı düşük bir testtir. Çünkü yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları oldukça yüksektir. Yalancı pozitifliğe neden olan önemli faktörler tüberküloz dışı mikobakterilerle enfeksiyon ve BCG aşılmasıdır. Ülkemizde bu faktörlerden aşılamanın daha fazla etkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü tüberküloz dışı mikobakteri sıklığı konusunda yeterli veri yoktur. Yalancı pozitiflik oranları dünyanın değişik bölgelerine göre farklılık göstermekle birlikte %17-25 gibi oranlar verilebilir. TDT'de yalancı negatiflik oranları da azımsanmayacak düzeydedir. Yapılan çalışmalarda bu oranların %17-32 düzeyinde olduğu görülmektedir (26). Sonuç olarak TDT dikkatle yorumlanması gereken bir test olarak değerlendirilmektedir. Ancak maliyet açısından son derece uygun olması ve laboratuvar donanımı gerektirmemesi gibi önemli avantajlara da sahiptir(28).

Çizelge 2. CDC'nin risk gruplarına göre TDT değerlendirme kriterleri

Endürasyon büyüklüğü		
≥5 mm üzerinde	≥10 mm üzerinde	≥15 mm üzerinde
<p>HIV (+) kişiler</p> <p>TB'li hasta ile yakın temaslılar</p> <p>Akciğer radyografisinde önceden geçirilmiş TB ile uyumlu fibrotik değişiklikleri olanlar</p> <p>Organ alıcısı olan ve diğer immünsupresyonlu hastalar, 1 ay veya daha uzun süre 15 mg/gün prednisona eşdeğer steroid alan hastalar</p>	<p>Son 5 yıl içinde yüksek prevalanslı ülkelerden göç edenler</p> <p>IV ilaç bağımlıları</p> <p>Yüksek riskli kapalı ortamlarda kalanlar veya çalışanlar (hapishane, bakım evleri, hastaneler, diğer sağlık kuruluşları, evsizlerin barınakları, AIDS'li hastaların tedavi edildiği kurumlar)</p> <p>Mikobakteriyoloji laboratuvarı personeli</p> <p>Silikoza, diabetes mellituslu, kronik böbrek yetmezlikli, bazı spesifik maligniteli, hematolojik bozukluğu olan, vücut ağırlığının ≥10'dan fazlasını kaybetmiş, gastrektomili, jejunal bypass'lı hastalar</p> <p>Yüksek riskli erişkin ile temas etmiş olan 4 yaşın altındaki çocuklar, bebekler</p>	<p>TB için risk taşımayan kişiler</p>

Tüberkülin Yanıtını Azaltan Durumlar

- a. Test Edilen Kişiyeye Ait Faktörler;** Enfeksiyonlar (kızamık, kabakulak, suçiçeği, tifo, bruselloz, tifüs, lepra, boğmaca, ağır TB), canlı virus aşılıarı (kızamık, kabakulak, polio), metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği), beslenme bozuklukları, lenfoid organları etkileyen hastalıklar (lenfoma, KLL, sarkoidoz), ilaçlar (kortikostreoidler ve diğer birçok immünosupressifler), yaş (yeni doğanlar, duyarlılığı azalmış yaşlı kişiler), *M. tuberculosis* ile yeni enfeksiyon veya ağır enfeksiyon, stres (cerrahi, yanık vb)
- b. Kullanılan Tüberkülin Antijenine Ait Nedenler;** Uygun olmayan depolama koşulları (ısı ve ışık maruziyeti), uygun olmayan sulandırma oranları, kimyasal denatürasyon, kontaminasyon, adsorbsiyon (Tween 80 ile kısmen önlenir)
- c. Kullanılan Yöntemle İlgili Nedenler;** Çok az antijen kullanılması, enjektöre çektikten sonra uzun süre bekletmek, çok yakın enjeksiyon, değerlendirme hataları, deneyimsiz okuyucu, kayıt hataları

Yalancı Pozitif Tüberkülin Deri Testi Nedenleri

- a. BCG ile aşılama,
- b. Enjeksiyon sırasında küçük bir venülün rüptürü,
- c. Testin yanlış değerlendirilmesi (örneğin indürasyondan ziyade eritemin ölçülmesi) (26, 27).

2. 6. 3. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Mikobakteriyoloji laboratuvarının tüberküloz tanı ve tedavisine katkısı, mikobakterilerin saptanması ve izolasyonu, mikobakteri türlerinin tür tayini ve üretilen basillerin tüberküloz ilaçlarına karşı duyarlılığını saptamayı içerir. Bunun için de incelenmesi istenen klinik örneğin;

- a.** Uygun şekilde alınması ve laboratuvara gönderilmesi,

- b. Örneğin işlenmesi (dekontaminasyon-homojenizasyon-konsantrasyon)
- c. Mikroskopik inceleme yapılması,
- d. Kültür yapılarak basilin izole edilmesi,
- e. Üretilen basilin identifikasyonu,
- f. İlaç duyarlılık testinin yapılması gereklidir.

Yukarıdaki tüm süreçler 2-8 haftayı almaktadır. Tüberküloz tanısında son 100 yıldır kullanılan geleneksel bakteriyolojik yöntemler yerine, daha hızlı, daha duyarlı yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Radyometrik sistemin kullanımı, klinik örneklerden mikobakteri saptanması ve tip tayini için gereken süreyi önemli oranda kısaltmıştır. DNA problemleri basilin izolasyonundan sonra tip tayini için gereken süreyi 4-6 hafta kısaltabilir. Halen kullanılmakta ve araştırılmakta olan birçok kromatografik yöntem, polimeraz zincir reaksiyonu, immünojenik ve serolojik yöntemler, hibridizasyon metodları ümit verici yöntemler olarak görülmektedir (18, 22, 23).

2. 6. 4. Latent TB enfeksiyonunun tanısı ve İnterferon gama kan testi

Tüberküloz basili ile enfekte kişilerin %90'ında enfeksiyon klinik belirti vermemekte ve hastalık latent kalmaktadır. Latent dönemin uzun sürmesi, hastalığın yayılımına neden olarak enfekte hasta havuzuna her geçen yıl daha fazla kişinin katılmasına yol açmaktadır (6, 18). Global TB kontrolünde, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda, latent tüberkülozlu hastaların yakalanması önemlidir. Hasta olmayan ancak makrofajlar içinde sessiz olarak basili taşıyan, yani enfekte kişilere tanı koymanın tek yolu basile karşı hücrel immün yanıtın aranmasıdır. Bu amaçla klasik olarak TDT uygulanmaktadır. TDT'nin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması alternatif tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmaların artmasına yol açmıştır. Bu amaçla iki yeni tanı yöntemi geliştirilmiş ve FDA onayı almıştır. Her iki yöntem de canlı dışında (ex vivo) hücrel immün yanıtı değerlendirmeye yöneliktir. Bu testlerin ilk kuşaklarında antijen olarak PPD kullanıldığından istenilen duyarlılık ve özgüllüğe erişilememiştir (28).

Ancak basilin genetik yapısının araştırılması ve BCG aşısı kökeninde ve diğer birçok tüberküloz dışı mikobakteride bulunmayan TB basiline spesifik antijenlerin bulunması sonucu, testlerin yeni versiyonları geliştirilmiştir. QuantiFERON-TB Gold testinde (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia) TB basilinin ESAT-6 ve CFP-10 antijenleri kullanılmaktadır ve 2004 yılında FDA onayı olarak Avrupa ve Amerika'da kullanılmaya başlanmıştır (29). Doherty ve ark (6) tarafından yapılan bir araştırmada ESAT-6 antijenine karşı güçlü yanıt veren sağlıklı temaslılarda, iki yıllık gözlem süresince aktif TB gelişme riskinin antijene yanıtız kalanlara oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir.

ESAT-6 ve CFP-10 antijenleri *M. tuberculosis* kompleksin "Region of Difference-1" (RD-1) gen bölgesinde kodlanan proteinlerdir (30, 31, 32). RD-1 gen bölgesi BCG aşısı kökeninde ve tüberküloz dışı mikobakterilerin birçoğunda silinmiştir ve bu nedenle ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerinin tüberküloz basillerine spesifik antijenler olduğu kabul edilmektedir (25, 30, 33) (Çizelge 3). Bu küçük proteinlerin TH yanıtını çok güçlü bir şekilde indüklediği gösterilmiştir. Bu antijenlere spesifik elde edilen hücresel immün yanıtın aşılardan veya TB dışı mikobakterilerin birçoğundan etkilenmemesi, TB enfeksiyonunun tanısında kullanılan testlerin özgüllüğünü artırmaktadır.

Latent TB enfeksiyonunun tanısı için geliştirilen ikinci yöntemde (T SPOT-TB, Oxford Immunotec, Oxon, UK) ise ELISPOT teknolojisi ile aynı antijenlere karşı spesifik IFN-gama üreten CD4 T lenfosit sayısı ölçülerek hastanın hücresel immün yanıtı değerlendirilmektedir. ELISPOT testi Avrupa'da kullanılmakla birlikte Amerika'da FDA onayı için beklemektedir. Bu test ile yapılan çalışmalarda da deri testine oranla daha güvenilir sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (14, 34, 35)

Çizelge 3. *M. tuberculosis* komplekse spesifik antijenler*

Mikobakteriler		Antijenler	
<i>M. tuberculosis</i>		ESAT-6	CFP-10
kompleks			
<i>M tuberculosis</i>		+	+
<i>M africanum</i>		+	+
<i>M. bovis</i>		+	+
BCG substrain		+	+
TB dışı mikobakteriler			
<i>M absessus</i>		-	-
<i>M avium</i>		-	-
<i>M branderi</i>		-	-
<i>M celatum</i>		-	-
<i>M chelonae</i>		-	-
<i>M fortuitum</i>		-	-
<i>M gordonii</i>		-	-
<i>M intracellulare</i>		-	-
<i>M kansasii</i>		+	+
<i>M malmoense</i>		-	-
<i>M marinum</i>		+	+
<i>M oenavence</i>		-	-
<i>M scrofulaceum</i>		-	-
<i>M smegmatis</i>		-	-
<i>M szulgai</i>		+	+
<i>M terrae</i>		-	-
<i>M vacca</i>		-	-
<i>M xenopi</i>		-	-

*Kaynak 16'dan referans alınarak uyarlanmıştır.

QuantiFERON-TB Gold testi üç aşamada uygulanmaktadır (29, 36). İlk aşamada hastadan alınan heparinli kan örneği, 12 saat içinde spesifik antijenler (ESAT-6 ve CFP-10) ve kontrol antijenleri (mitogen ve nil) ile ayrı tüpler içinde indüklenir. Daha sonra tüpler CO₂'li ortamda 37⁰C'de 24 saat enkübe edilir. Enkübasyonun sonunda tüpler üzerinde biriken plazma toplanarak ELISA yöntemi ile IFN-gama miktarı kantitatif olarak ölçülür. Sonuçlar software aracılığı ile bilgisayarda analiz edilir ve pozitif, negatif veya geçersiz olarak değerlendirilir. Geçersiz sonuç alındığında testin tekrar edilmesi önerilmektedir.

QuantiFERON-TB Gold testi hızlı olması, tek hasta viziti gerektirmesi, sonuçların +/- olarak değerlendirilmesi, aşılardan ve çevresel mikobakterilerden etkilenmemesi ve bu nedenle daha spesifik olması gibi önemli avantajlara sahiptir. Ancak laboratuvar donanımı gerektirmesi ve maliyetinin deri testine oranla daha yüksek olması dezavantajdır. Ayrıca çocuklarda, immüsupresyonlu hastalarda, TB tedavisi alan hastalarda ve temaslılarda yapılan çalışmalar sınırlıdır (29). Bu nedenle yeni tanı testlerinin, klasik yöntemlerin yerini alabilmesi için değişik hasta popülasyonlarında ve farklı toplumlarda yapılacak geniş çalışmalara gereksinim vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Olgular

Araştırma yayma pozitif hasta ile temas eden aile içi ve aile dışı temaslılar ile TB hastası ile ilgilenen sağlık personelinde latent TB enfeksiyonunun TDT ve QuantiFERON-TB Gold testi ile taranması amacı ile prospektif olarak planlanmıştır. Çalışma protokolü Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu' tarafından onaylanmıştır (protokol no: 2005/0164).

Araştırmada TB enfeksiyonu için yüksek ve orta derecede risk taşıyan üç farklı temaslı grubu incelenmiştir. Tüm olgulara bilgilendirilmiş onay formu verilmiştir. Daha sonra demografik özellikleri ve basil ile karşılaşma riski kaydedilmiştir. Ayrıca immünsupresyona neden olacak hastalıkları olup olmadığı sorgulanmıştır. Ülkemizde HIV enfeksiyonu prevalansı düşük olduğundan rutin HIV testi uygulanmamıştır. BCG aşılama öyküleri sorgulanmış ve aşı skarı aranmıştır. Aktif TB hastası olan veya geçirilmiş TB öyküsü olan hastalar ve 15 yaşın altındaki çocuklar çalışma dışında tutulmuştur. Kan testinin çocuklarda güvenilirliğine ilişkin çalışmalar sınırlı olduğundan çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Olgular aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır:

Grup 1: Yayma pozitif akciğer TB'li hastalar ile temas eden ve yüksek risk grubunu oluşturan aile içi temaslıları içermektedir. Hasta kayıtlarına Manisa Sağlık Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi aracılığı ile Verem Savaş Dispanseri aracılığı ile ulaşılmıştır.

Grup 2: Manisa Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde ve Manisa Dinlenme Evi'nde kalan yayma pozitif indeks olgular ile temas eden 46 kişi aile dışı temaslı olarak çalışmaya dahil edilmiştir. İndeks olgu ile günde en az 8 saat

ve 3 aydan uzun süre temas eden kişiler seçilmiştir. Manisa Sağlık Müdürlüğü tarafından bu hastaların taranmasına ilişkin resmi onay belgesi alınmıştır.

Grup 3: Manisa merkezinde bulunan sağlık kurumlarında (Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi, Göğüs Hastanesi ve Verem Savaş Dispanseri) TB'li hastaların tedavisi ile ilgilenen doktor, hemşire, hastabakıcı gibi sağlık personeli ve tüberküloz laboratuvarı personeli ise 3. risk grubunu oluşturmaktadır. Bu olguların seçilmesinde bir yıldan uzun süre kurumda çalışıyor olması ve araştırmaya gönüllü olarak katılması dikkate alınmıştır.

Grup 1 ve Grup 2'deki olgular buldukları kurumda ziyaret edilmiş, aile içi temaslılar ise verem savaş dispanserine davet edilmiştir.

3. 2. Kan Örneğinin alınması ve Tüberkülin Deri Testinin Uygulanması

Tüm olgulardan önce 5 ml heparinli venöz kan örneği alınmıştır. Daha sonra 0.1 ml (5 TÜ) PPD antijeni ile deri testi yapılmıştır. TDT sonuçları 48-72 saat sonra deneyimli araştırmacılar tarafından değerlendirilmiş ve milimetrik ölçüm yapılarak kaydedilmiştir. Testin değerlendirilmesinde ülkemizde uygulanmakta olan Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı kriterleri kullanılmıştır (Çizelge 1).

3. 3. İnterferon Gama Kan Testinin Uygulanması

İnterferon gama kan testi tüberküloz laboratuvarında ve üç aşamada çalışılmıştır.

1. Alınan kan örneklerinin spesifik antijenler ve kontrol antijenleri ile indüklenmesi,
2. Antijen ile karşılaşan duyarlı T lenfositlerin uyarılarak IFN-gama sekresyonunu sağlamaları için 37⁰C'de 24 saat enkübasyon

3. Enkübasyon sonunda toplanan plazma örneklerinden ELISA yöntemi ile IFN-gama miktarının ölçülmesi.

Alınan heparinli kan örnekleri 12 saat içinde 24 kuyucuklu doku kültürü plaklarına birer ml miktarında ve her hasta için 4 ayrı kuyucuğa dağıtılmıştır. Daha sonra kuyucuklara sırası ile kitin içinde bulunan antijen süspansiyonlarından; ESAT-6 antijeni, CFP-10 antijeni, pozitif kontrol antijeni (mitogen) ve negatif kontrol antijeni (nil) üçer damla damlatılmıştır. Plaklar çalkalayıcıda 5 -10 dakika karıştırıldıktan sonra kapakları kapatılarak CO₂'li ortamda, 37⁰C'de 24 saat enkübe edilmiştir. Enkübasyonun sonunda kuyucukların üzerinde toplanan plazmadan 100 µl miktarında mikropipet aracılığı ile alınmış ve her antijenin adının etiketli olduğu 0.5 ml.lik ependorf tüpleri içine aktarılarak ELISA testi çalışılncaya kadar -20⁰C'de stoklanmıştır. Kan örneklerinin toplanması tamamlandıktan sonra ELISA yöntemi ile ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda interferon gama değerleri ölçülmüştür. Bu amaçla kitin içinde bulunan 2X96'lık antikor kaplı ELISA plakları kullanılmıştır. Kontrol kuyucukları çıkarıldıktan sonra bir kutu kit ile 46 hasta çalışılmaktadır. Elde edilen kantitatif test sonuçları software aracılığı ile bilgisayarda değerlendirilmiş ve pozitif, negatif veya geçersiz (indetermine) olarak belirlenmiştir. (29, 35)

3. 4. İstatistiksel Analiz

Olguların demografik özellikleri, BCG aşılama durumu, TDT sonuçları ve tam kan IFN-gama testi sonuçları Excel 2000 programına girilmiştir. Daha sonra veriler SPSS 10.0 (SPSS INC, Chicago, IL, USA) programına aktarılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. İstatistiksel analizde gruplar arasındaki farklar ki-kare testi ile belirlenmiş ve p<0.05 değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

İki test sonucunun karşılaştırılmasında Kappa uyum analizi kullanılmıştır. Testler arasındaki uyum derecesinin değerlendirilmesinde K değerinin <0.4 olması zayıf, 0.4-0.75 olması orta ve >0.75 olması mükemmel uyum olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4. 1. Olguların Tanımlanması

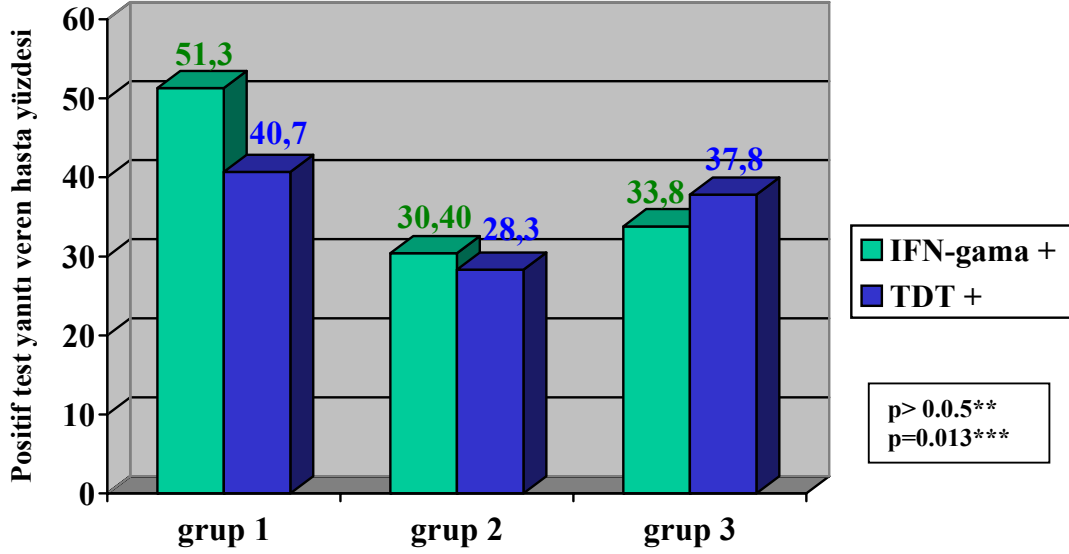
Hemoliz nedeni ile 37 kan örneğinin ELISA testi çalışılmamış, 6 örnek ise geçersiz sonuç vermiştir. Bu olgular çıkarıldıktan sonra toplam 233 hasta sonucu değerlendirmeye alınmıştır.

Olguların 113'ü (%48) aile içi temaslılardan, 46'sı (%20) aile dışı temaslılardan ve 74'ü (%32) sağlık personelinin oluşmaktadır. Yaş sınırı 15-92 olup, yaş ortalaması 45 (median: 42±18.14) olarak saptanmıştır. Aile dışı temaslılardan oluşan Grup 2'de yaş ortalaması (71.02) diğer 2 gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Olguların 130'u (%56) erkek, 103'ü (%44) kadındır. Grup 1'in çoğunluğu erkeklerden (%78), Grup 3'ün çoğunluğu ise kadınlardan (%72) oluşmaktadır ($p<0.001$). BCG ile aşılama durumu incelendiğinde, 167 (%72) olgunun aşıllı 66 (%28) olgunun ise aşısız olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Sağlık personeli en yüksek aşılama oranına (%93.2) sahiptir.

4. 2. Test Sonuçları

TDT sonuçları incelendiğinde 87 olguda (%37) pozitif, 146 olguda (%63) ise negatif sonuç alınmıştır ve gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kan testi sonucu ise 97 (%42) olguda pozitif, 136 (%58) olguda negatif sonuçlanmıştır. Çizelge 4'de olguların demografik özellikleri, aşılama durumu ve test sonuçları gösterilmiştir. Şekil 3'de ise hasta gruplarına göre test sonuçları grafik olarak gösterilmiştir.

Şekil 3. Hasta Gruplarına Göre Test Sonuçlarının Karşılaştırılması



Çizelge 4. Olguların Özellikleri ve Test Sonuçları (%)

Özellik	Grup 1 (n=113)	Grup 2 (n=46)	Grup 3 (n=74)	Toplam (n=233)	P değeri
Ortalama Yaş	41.63±15.07	71.02±12.51	37.01±9.77	45.97±1815	P<0.001*
Cinsiyet					
Kadın	25 (22.1)	25 (54.3)	53 (71.6)	103 (44.2)	P<0.001**
Erkek	88 (77.9)	21 (45.7)	21 (28.4)	130 (55.8)	
BCG skar					
Var	88 (77.9)	10 (21.7)	69 (93.2)	167 (71.7)	P<0.001***
Yok	25 (22.1)	36 (78.3)	5 (6.8)	66 (28.3)	
TDT+	46 (40.7)	13 (28.3)	28 (37.8)	87 (37.3)	P>0.05***
IFN-gama +	58 (51.3)	14 (30.4)	25 (33.8)	97 (41.6)	P=0.013***

*Anova (Post Hoc, tukey B karşılaştırma), Grup 2>(Grup 1=Grup 3), **Trend ki-kare testi, ***Ki-kare testi

Aile içi temaslılarda IFN-gama kan testi sonucu diğer gruplara oranla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%51.3, $p=0.013$). Her iki tanı yöntemi arasındaki uyumun belirlenmesinde olguların ait oldukları risk grupları, yaşları, cinsiyetleri ve aşıları olup olmadıkları dikkate alınarak istatistiksel analiz yapılmıştır (Çizelge 5).

Çizelge 5. TDT ve IFN-gama Kan Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Değişken	N	Kappa Değeri (P değeri)	Pozitif Uyum %	Negatif Uyum %	Toplam Uyum %	+PPD/-IFN %	-PPD/+IFN %	Toplam Uyumsuzluk %
Yaş								
15-30	50	K=0.33 (P=0.009)	20.0	48.0	68.0	26.0	6.0	32.0
31-40	53	K=0.20 (P=0.14)	13.2	52.8	66.0	13.2	20.8	34.0
41+	130	K=0.30 (P=0.001)	26.9	37.7	64.6	11.5	23.8	35.3
Cinsiyet								
Kadın	103	K=0.34 (P=0.001)	21.3	47.6	68.9	19.4	11.7	31.1
Erkek	130	K=0.25 (P=0.003)	23.1	40.0	63.1	11.5	25.4	36.9
Grup								
1	113	K=0.30 (P=0.001)	28.3	36.3	64.6	12.4	23.0	35.4
2	46	K=0.32 (P=0.03)	15.2	56.5	71.7	13.0	15.3	28.3
3	74	K=0.21 (P=0.073)	17.1	45.9	63.0	20.3	16.2	36.5
Aşı								
Var	167	K=0.22 (P=0.005)	19.8	43.1	62.9	16.8	20.4	37.2
Yok	66	K=0.44 (P<0.001)	28.7	44.0	72.7	10.6	16.7	27.3
Toplam	233	K=0.28 (P<0.001)	22.3	43.4	65.7	15.0	19.3	34.3

Toplam 233 olgunun %65.7'sinde test sonuçları zayıf ölçüde uyumlu, %34.3'ünde ise uyumsuz bulunmuştur ($K=0.28$, $p<0.001$). Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise 15-30 yaş grubunda (%68.0, $K=0.33$, $p=0.009$) ve 41 yaşın üzerinde olanlarda (%64.6, $K=0.30$, $p=0.001$) her iki test arasındaki uyum 31-40 yaş grubuna oranla (%66.0, $K=0.20$, $p=0.14$) daha anlamlı bulunmuştur. Olguların cinsiyetlerine göre test sonuçları karşılaştırıldığında kadınlarda testler arasındaki uyum biraz daha yüksek olmakla birlikte (%68.9, $K=0.34$, $p=0.001$), hem erkeklerde (%63.1, $K=0.25$, $p=0.003$) hem de kadınlarda zayıf ölçüde uyumlu bulunmuştur

Olguların ait oldukları risk gruplarına göre test sonuçları karşılaştırıldığında en yüksek grubunda bulunan aile içi temaslılarda (Grup 1) toplam test uyumu %64.6, uyumsuzluk oranı ise %35.4 olarak saptanmıştır ($K=0.3$, $p=0.001$). Aile dışı temaslılardan oluşan Grup 2'de ise sonuçların %71.7'si uyumlu, %28.3'ü uyumsuz bulunmuştur ($K=0.32$, $p=0.03$). Sağlık personelinde ise test sonuçları arasındaki uyum diğer gruplara göre daha düşüktür (%63, $K=0.21$, $p=0.07$) (Çizelge 6).

Çizelge 6. QFN-Gold ile TDT test yanıtları ve uyumluluk oranları

	Hasta sayısı	TDT	QFN-Gold test		Uyumluluk	Uyumsuzluk	Kappa istatistik oranı
			Negatif	Pozitif			
Grup 1 Aile içi temashılar	113	Negatif Pozitif	%36 %12.4	%23 %28	%64	%35.4	0.30 p=0.001
Grup 2 Aile dışı temashılar	46	Negatif Pozitif	%56 %13	%15.3 %15	%71.7	%28.3	0.32 p=0.03
Grup 3 Sağlık personeli	74	Negatif Pozitif	%45 %20.3	%16.2 %17.1	%63	%36.5	0.21 p=0.073

BCG ile aşıli olguların %62.9'unda (K=0.22, p=0.005), aşısız olguların ise %71,7'sinde (K=0.44, p<0.001) test sonuçları orta derecede uyumlu bulunmuştur. Aşılanmamış olgularda her iki testin negatif sonuç verme oranı (%44), pozitif sonuç verme (%28.7) oranına göre daha yüksektir.

5. TARTIŞMA

Tüberküloz (TB) enfeksiyonunun saptanmasında günümüze kadar tek tanı yöntemi olan tüberkülin deri testi (TDT) 'nin duyarlılık ve özgüllüğü istenilen düzeyde değildir. TDT'nin sahip olduğu en önemli dezavantaj BCG ile aşılama durumunda yanlış pozitif yanıt alınabilmesi ve kullanılan antijenin TB basiline özgü olmamasıdır. Ülkemizde TB dışı mikobakteri enfeksiyonlarının sıklığına ilişkin yeterli bilgi olmamakla birlikte BCG aşısı rutin olarak uygulanmaktadır. Bu araştırmada da taranan olguların %71'inde aşı skarı vardır. Bu nedenle TDT sonuçlarının güvenilirliğine ilişkin kuşku duyulmaktadır. Ülkemizde TDT değerlendirme kriterleri Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı tarafından aşılama durumu dikkate alınarak düzenlenmişse de bu konuda yapılan çalışmalar gerçekte TDT pozitifliğinin sınır değerlerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır(27). TDT'nin sahip olduğu dezavantajlar nedeni ile latent TB enfeksiyonunun tanısı için daha duyarlı ve daha özgül sonuçlar elde etmeye yönelik yeni tanı yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bu amaçla geliştirilen tanı yöntemlerinden IFN-gama kan testinde, TB basiline RD1 gen bölgesi tarafından kodlanan, BCG aşısı kökeninde ve birçok çevresel mikobakteride bulunmayan ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı spesifik hücresel immün yanıt ölçülmektedir (4, 6, 7, 10, 14, 16).

Bu araştırmada, yayma pozitif indeks olgu ile temas eden ve yüksek risk grubunu oluşturan aile içi temaslılar ile diğer temaslı gruplarında latent enfeksiyonun tanısı için TDT ve IFN-gama kan testi karşılaştırılmıştır. Taranan tüm olguların %37'sinde TDT, %42'sinde ise IFN-gama testi pozitif bulunmuştur. Olgu grupları arasında TDT pozitifliği yönünden fark bulunmamış, ancak IFN-gama testi yüksek risk grubunu oluşturan aile içi temaslılarda diğer temaslı grubuna oranla daha yüksek (%51) oranda pozitif bulunmuştur (p=0.013, Çizelge 4). Aşılama oranı ise en yüksek sağlık personelinde (%93) saptanmıştır. Bu durum IFN-gama testinin aşılama olmadan etkilenmediğini ve elde edilen yüksek IFN-gama pozitiflik oranının bu gruptaki olguların taşıdığı risk ile

ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda aşıya bağlı olarak

TDT'nin IFN-gama testine göre daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiği bildirilmiştir (4, 7, 12, 13, 15, 16). Ancak bu çalışmada aşılamanın TDT testi üzerine belirgin bir olumsuz etkisi bulunamamıştır.

IFN-gama testi ile TDT testini karşılaştıran çalışmalarda yaşanan en önemli sorun standart bir tanı yönteminin bulunmayışıdır. Çalışmalarda araştırılan olguların özellikleri, kullanılan antijenler ve değerlendirme kriterleri ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu durum testlerin güvenilirliğinin belirlenmesini güçleştirmektedir. Tablo 7'de farklı ülkelerde konu ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları özet olarak gösterilmiştir (28).

Çizelge 7. IFN-gama testi ile TDT'yi karşılaştıran araştırmalar ve sonuçları*

Çalışma	Olgular	IFN-gama (antijenler, test)	TDT (teknik, doz, sınır değer)	Uyumluluk (Kapa)
ABD 1999	43 olgu (27 aktif TB, 8 <i>M. avium</i> hastalığı, 8 sağlıklı kontrol)	ESAT-6, In house	Mantoux, 5 TÜ, PPD-S (5 mm)	%74 (0.52)
Hollanda, 2001	Yayma pozitif temaslı 44 hasta	ESAT-6, CFP-10 In house	Mantoux 2 TÜ, RT23 10 mm	%89 (0.73)
İngiltere, 2001	Yayma pozitif temaslı 50 sağlıklı erişkin	ESAT-6 ELISPOT	Heaf test, 3 ve 4. derece	%69 (0.37)
Zambia, 2002	TB öyküsü olmayan 49 sağlıklı erişkin (14 HIV +)	ESAT-6, CFP-10 ELISPOT	Mantoux, 5 TU PPD RT23 (10 mm)	HIV-: %23 (0.03) HIV+: %64 (0.26)
İngiltere, 2003	Okul salgınında izlenen 535 öğrenci	ESAT-6, CFP-10 ELISPOT	Heaf test, 3 ve 4. derece	%89 (0.72)
İtalya 2004	İlaça dirençli TB hastası ile temaslı 92 olgu	ESAT-6, CFP-10 ELISPOT	Mantoux, 5 TÜ, PPD-S (5 mm)	%82 (0.13)
Gambia, 2004	Yayma pozitif hasta ile aile içi temaslı 735 olgu	ESAT-6, CFP-10 ELISPOT	Mantoux 2 TÜ, RT23 10 mm	%74 (0.43)
Danimarka, 2004	Okulda indeks olgu ile temas eden 85 aşısız kişi	ESAT-6, CFP-10 Quanti-FERON- Gold	Mantoux 2 TÜ, RT23 10 mm	%94 (0.87)
Hindistan, 2005	Kırsal bir hastanede çalışan 726 sağlık personeli	ESAT-6, CFP-10, TB7.7 Quanti-FERON- Gold (Tüp testi)	Mantoux 1 TÜ, RT23 10 mm	%81 (0.61)
Bu çalışma	233 aile içi ve aile dışı temaslı, sağlık personeli	ESAT-6, CFP-10 Quanti-FERON- Gold	Mantoux, 5 TÜ 15 mm	%65.7 (0.28)

*28 no'lu kavnakta referans alınmıştır.

Latent TB enfeksiyon tanısında standart bir yöntem bulunmaması ve popülasyonlardaki farklılıklar nedeni ile konu ile ilgili çalışmalarda iki farklı yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan ilki epidemiyolojik özellikleri benzer olan olgularda eski yöntem ile yeni yöntemin sonuçlarını karşılaştırarak, istatistiksel olarak uyum analizi yapmaktır. İkinci yaklaşım ise yeni testin enfeksiyon riski taşıyan ve taşımayan olgular ile TB'li hastalar üzerinde çalışılarak gruplar arasında karşılaştırma yapılmasıdır (16). Bu çalışmada TDT'nin ülkemizde sık uygulanan ve iyi bilinen bir test olması nedeni ile ilk yaklaşım uygulanmıştır.

Araştırmanın sonuçlarına göre TDT ve IFN-gama testi %65.7 oranında ve zayıf derecede uyumlu bulunmuştur ($K=0.28$, $p<0.001$). Negatif uyum oranı (%43.4), pozitif uyum oranından (%22.3) daha yüksektir. Olguların cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre belirlenen uyum derecesi de istatistiksel olarak zayıf oranda uyumlu bulunmuştur. Gruplara göre uyum derecesi incelendiğinde aile içi temaslılarda (%65) ve aile dışı temaslılarda (%72) test sonuçları zayıf derecede uyumlu saptanmıştır (Çizelge 4). Ancak sağlık personelinde oluşan Grup 3'de test sonuçları istatistiksel olarak uyumsuz bulunmuştur ($K=0.21$, $p=0.073$). Hindistan'da yapılan benzer bir çalışmada ise sağlık personeline her iki testin sonuçları %81 ve orta derecede uyumlu ($K=0.61$) olarak bildirilmiştir (11). Ancak çalışmalarda kullanılan PPD antijeni miktarının standart olmaması ve ülkemizde uygulanan TDT değerlendirme kriterlerinin CDC kriterlerinden farklı olması literatür verilerinin karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Hindistan'da yapılan çalışmada sağlık personeline 1 T \ddot{U} PPD antijeni uygulanmıştır. Farklı ülkelerde yapılan benzer çalışmalarda da 2 T \ddot{U} antijen kullanıldığı bildirilmektedir (7). Bizim ülkemizde ise TDT'de standart olarak 5 T \ddot{U} PPD antijeni kullanılmaktadır. Bunun amacı aşya bağlı reaksiyon olasılığını düşürmektir. Ancak PPD antijeni mikobakterilerde ortak olarak bulunduğu için, antijen miktarı artırıldıkça testin özgüllüğü de azalmaktadır. Ülkemizde çevresel mikobakterilerle karşılaşma oranı bilinmemekle birlikte sağlık personeline uyum oranının düşük bulunması, bu meslek grubunda

bulunan kişilerde TB dışı mikobakteriler ile karşılaşma olasılığını düşündürmektedir.

Araştırmada olguların aşılama durumlarına göre test sonuçları karşılaştırıldığında aşısı olmayan grupta her iki test sonucunun orta derecede uyumlu olduğu saptanmıştır (%72.7, $K=0.44$, $p<0.001$). Aşılı olan olgularda ise testler arasındaki uyum zayıf ölçüde derecelenmiştir (%62.9, $K=0.22$, $p=0.005$). Ülkemizde BCG aşısı doğumdan sonra ikinci ayda ve ilkokul birinci sınıfta rutin olarak uygulanmaktadır (21). BCG aşısına bağlı olarak TDT konversiyonu görülmesi aşının etkin olduğunu kanıtlar. Ancak bu durum ileri dönemlerde tarama amaçlı uygulanan TDT sonuçlarını da etkilemektedir. Bu çalışmada aşılamanın TDT üzerine belirgin olumsuz bir etkisi saptanmamış olsa da aşısı olmayan grupta her iki test sonucunun daha uyumlu olması bu görüşü destekler niteliktedir.

Araştırmanın sonuçları ülkemizde latent TB enfeksiyonu tanısında yeni tanı yöntemi ile elde edilen sonuçların TDT sonuçları ile zayıf-orta derecede uyumlu olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda her iki test arasındaki uyumu orta-yüksek derecede bildiren çalışmalar da vardır (4, 10, 11, 12, 14). Ancak çalışılan popülasyonlardaki aşılama oranının, kullanılan antijen çeşitlerinin ve PPD antijeni miktarının farklı olması, ayrıca toplumun epidemiyolojik farklılığı sonuçları etkileyebilmektedir. Ülkemizde enfeksiyon prevalansının ve aşılama oranının yüksek olduğu düşünülürse, TDT yerine kullanılacak daha güvenilir tanı testlerine gereksinim duyulmaktadır.

IFN-gama kan testinin aşılama olmadan etkilenmemesi, kolay uygulanabilir olması, tek hasta ziyareti gerektirmesi, kullanılan antijenlerin PPD antijenine oranla daha spesifik olması ve kantitatif kesin sonuç vermesi gibi avantajları vardır. Ancak ülkemiz koşulları düşünüldüğünde testlerin maliyetlerinin de göz ardı edilmemesi gereklidir. IFN-gama kan testinin ülkemizde henüz resmi fiyatlandırılması yapılmamıştır. Ancak Kore'de yapılan bir araştırmada kan testinin birim fiyatı 20-30 dolar, TDT birim fiyatı ise 1 dolar olarak bildirilmiştir (12). Bunun dışında kan testinin laboratuvar donanımı gerektirmesi de ek mali yük oluşturmaktadır.

Bu nedenlerle ülkemizde IFN-gama kan testinin TDT'nin yerini alabilmesi için testin duyarlılık ve özgüllüğünün artırılması gereklidir. ESAT-6 ve CFP-10 antijeni birçok mikobakteride bulunmamakla birlikte, *M. leprae*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. smegmatis* olduğu saptanmıştır (25, 37). Yeni tanı testlerine TB basili özgü, çevresel mikobakterilerde bulunmayan antijenlerin eklenmesi ve spesifik antijen karışımlarının kullanılması testin güvenilirliğini artıracaktır. Ülkemizde rutin olarak yeni tanı testlerinin kullanılabilmesi için daha uzun süreli, latent enfeksiyonun aktif hastalığa dönüşümünü izleyen ve geniş çaplı araştırmaların yapılmasına gerek vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında ülkemizde rutin olarak uygulanmakta olan TDT ile yeni bir tanı yöntemi olan IFN-gama kan testini karşılaştırmak amacı ile üç farklı risk grubunda yapılan araştırmada TDT %37, IFN-gama testi ise %42 pozitif sonuç vermiştir. Olgu grupları arasında tüberkülin deri testi pozitifliği yönünden önemli bir fark saptanmamış, ancak IFN-gama kan testi pozitifliği aile içi temaslılarda diğer gruplardan daha yüksek (%51.3) bulunmuştur. Çalışmada iki yöntem arasında zayıf ölçüde uyum saptanmıştır. Aşısız olgularda ise iki test arasındaki uyum orta derecede bulunmuştur.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar ülkemizde latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine dayalı IFN-gama kan testinin değerinin sınırlı olduğunu göstermektedir. *M. tuberculosis*'e spesifik antijenlerin kullanıldığı yeni testlerin güvenilirliğini belirlemek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, and Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*, 2003; 163 (9): 1009-1021.
2. WHO. Global Tuberculosis Control. Surveillance, planning, Financing. Communicable Diseases, World Health Organization, Geneva: 2002. WHO/CDC/STB/2001.11.
3. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm> Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (RR06): 1-54.
4. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, and Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170 (1): 65-69.
5. Huebner RE, Schein MF, and Bass JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*, 1993; 17 (6): 968-975.
6. Doherty TM, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Eguale T, Ravn P, and Andersen P. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis* specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol*, 2002; 40 (2): 704-706.
7. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, and Tsuyuguchi I. Specific detection of tuberculosis infection; an interferon gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170 (1): 59-64.
8. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, and Andersen P. Performance of whole blood interferon gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001; 5 (5): 462-467.

9. François-Xavier Berthet, Peter Birk Rasmussen, Ida Rosenkrands, Peter Andersen and Brigitte Gicquel, A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10), *Microbiology*, 1998, 144 (pt 11), 3195-3203.
10. Arend SM, Engelhard CF, Groot G, De Boer K, Andersen P, Ottenhoff THM, and Van Dissel JT. Tuberculin skin testing compared with T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* specific and nonspecific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001; 8 (6): 1089-1096.
11. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, Narang P, Daley CL, Granich RM, Mazurek GH, Reingold AL, Riley LW, and 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.
12. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, and Yim JJ. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis burden country. *JAMA*, 2005; 293 (22): 2756-2761.
13. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, Olden D, Clancy A, Ravn P, Andersen P, Britton WJ and Rothel JS. 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 (6):934-937.
14. Scarpellini P, Tasca S, Gali L, Beretta A, Lazzarin A, and Fortis C. Selected pool of peptides from ESAT-6 and CFP-10 proteins for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol*, 2004; 42 (8): 3469-3474.
15. Taggart EW, Hill HR, Ruegner RG, Martins TB, and Litwin CM. Evaluation of an in vitro assay for gamma interferon production in

- response to *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004; 11 (6): 1089-1093.
16. Katial RK, Hershey J, Purohitt-Seth T, Belisle JT, Brennan PJ, Spencer JS, and Engler RJM. 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 (2): 339-345.
17. Yrd. Doç. Dr. Celal Karlıkaya, 1998, Yüksek öğrenim ders notları, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, 2003.
18. Kocabaş A. "Akciğer tüberkülozu". Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed): *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1. Baskı, 2002, s. 538-591.
19. Murray S. Challenges of tuberculosis control. *CMAJ*, 2006; 174 (1): 33-34.
20. www.gfmer.ch/Guidelines/Guideline. Management, control and prevention of tuberculosis, Guidelines for health care providers (2002-2005).
21. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H (ed). Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara: T. C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Reklam Basımevi; 2003.
22. Haas DW. "Mycobacterium tuberculosis" Mandell GL, Bennett JF, Dolin R (eds): In *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 5th edition, 2000, p: 2576-2607.
23. Kıyan M. "Mycobacteriaceae". Ustaçelebi Ş (ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı*. Güneş Kitabevi, Ankara, 1. Baskı, 1999, s: 419-455.
24. Mitchison DA. Diagnosis and therapy of tuberculosis during past 100 years, *Am J Res Crit Care Med*, 2005; 171 (7): 699-706.
25. Andersen P, Munk ME, Pollock JM and Doherty TM. Specific Immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000; 356 (9235):1099-104.
26. Kılınç O. Tüberkülin deri testi, yorumu ve son gelişmeler. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri

Kursu (11-14 Haziran 2003) Kitabı, Samsun: Otak-Form Ofset Basım 2003.

27. Uçan ES, Sevinç S, Abadoğlu Ö, Arpaz S, Ellidokuz H. Tüberkülin deri testi sonuçlarının yorumlanması, ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. *Toraks Derg* 2000; 1 (1): 25-29.
28. Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: Interferon gamma assays in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Indian J Med Microbiol*, 2005; 23 (3): 151-158.
29. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a4.htm>. CDC, Guidelines for using the QuantiFERON-TB Test for Detecting *Mycobacterium tuberculosis*, United States, Recommendations and Reports, December 2005
30. Brock I, Weldingh K, Leyten EM, Arend SM, Ravn P, and Andersen P, Specific T-cell Epitopes for Immunoassay-Based Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection, *J Clin Microbiol*, 2004; 42 (6): 2379-2387.
31. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lungren JD, Nielsen LN, Kok-Jensen A, Andersen P and Weldingh K. Prospective evaluation of a whole blood test using *Mycobacterium tuberculosis* antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005; 12 (4): 491-496.
32. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Res Crit Care Med*, 2004; 170 (1): 5-6.
33. Cockle PJ, Gordon SV, Lalvani A, Buddle BM, Hewinson RG, and Vordermeier HM. Identification of Novel *Mycobacterium tuberculosis* Antigens with Potential as Diagnostic Reagents or Subunit Vaccine Candidates by Comparative Genomics, *Infect Immun*, 2002; 170 (12): 6996-7003.
34. Lalvani A, Pahtan AA, Mcshane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP and Pavol G, Rapid detection *Mycobacterium tuberculosis* infection by

enumeration of antigen-specific T cells, *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 163 (4): 824-828.

35. A Lalvani, Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. *Thorax*, 2003; 58 (11): 916-918.
36. <http://www.cellestis.com/IRM/contentau/gold/technicalinformation.html>
37. Pittius NC, Warren RM and Helden PD. ESAT-6 and CFP-10: What is the diagnosis. *Infect Immun*, 2002; 70 (11): 6509-6511.

ÖZGEÇMİŞ

NEŞE ÖZTÜRK

Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 24/02/1972

Uyruğu : T. C.

Eđitimi :

1978-1983 : Murat Atılgan İlkokulu, Eskişehir

1983-1986 : Süleyman Çakır Ortaokulu, Eskişehir

1986-1989 : Bursa Kız Lisesi, Bursa

1989-1995 : Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İzmir

2001-2006 : Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Klinik Mikrobiyoloji Doktora Programı

Yabancı Dili : İngilizce

Sosyal Durumu : Bekar