

## Evre 1 ve Evre 2 Sarkoidoz ile Tüberküloz Lenfadenit Hastalıklarının Ayırıcı Tanısında QuantiFERON–TB GOLD (in Tube) Testinin Rolü

### Usefulness of the QuantiFERON-TB GOLD (in Tube) Test for the Differential Diagnosis of Sarcoidosis from Tuberculosis Lymphadenitis

Emine Özsarı<sup>1</sup>, Hülya Şimşek<sup>3</sup>, Ayşe Gözü<sup>2</sup>, Belgin Samurkaşoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup>Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezi Başkanlığı, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara



#### Özet

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Mediastinal benign lenfadenopatinin en sık nedenleri sarkoidoz ve tüberküloz lenfadenit hastalıklarıdır. Çalışmamızda, TB lenfadenitin ayırıcı tanısında yeni yöntemlerden birisi olan QuantiFERON–TB Gold (in tube) (QFT-GIT) testinin değerini araştırmayı amaçladık.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Toraks BT’de transvers çapı 10 mm ve üzerinde olan mediastinal lenf nodlarının etiyolojisinin araştırılması amacıyla kliniklerimize yönlendirilerek 36’sı sarkoidoz ve 37’si TB lenfadenit tanısı konulan toplam 73 hastanın prospektif olarak yaş, cinsiyet, eşlik eden ek hastalık, tüberküloz temas öyküsü, semptomları, BCG skar sayısı, TCT sonuçları ve QFT-GIT testi sonuçları kaydedildi.

**BULGULAR:** Sarkoidoz hastalarının yaş ortalamaları 42,2±17,2 idi. Olguların 19’u kadın (%52,8), 17’si erkekti (% 47,2). Ortalama takip süreleri 14,6±12,3 ay idi (3 – 36 ay). Sarkoidoz ile TB lenfadenit ayırıcı tanısında halen kullanılmakta olan TCT nin, TB lenfadenit tanısında duyarlılığı %62, özgüllüğü %75; QFT-GIT testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %83 olarak hesaplandı. Sarkoidozda QFT-GIT testi ve TCT sonuçları arasında anlamlı korelasyon bulunmazken [p=0,618]; TB lenfadenit için anlamlı korelasyon saptandı [p=0,028].

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Ülkemizde olduğu gibi rutin BCG aşılmasının ve TCT sonucuna göre yeniden aşılmanın uygulandığı topluluklarda, tüberküloz enfeksiyonun ayırıcı tanısında BCG den etkilenmeyen QFT-GIT testinin TCT ile birlikte kullanılması önerilebilir. Ayrıca sistemik steroid tedavisi alması planlanan hastalarda INH profilaksisi başlanması için tek başına TCT’den ziyade QFT-GIT testi pozitifliğinin gözönüne alınması uygun olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sarkoidoz, tüberküloz lenfadenit, tüberkülin cilt testi, QuantiFERON TB–Gold (in tube) test, mediastinal lenfadenopati

#### Abstract

**INTRODUCTION:** There is one of the new methods in the differential diagnosis QuantiFERON-TB Gold (in tube) (QFT-GIT), in which the most common cause of sarcoidosis and tuberculosis lymphadenitis of benign mediastinal lymphadenopathy, we aimed to investigate the value of the test for TB lymphadenitis.

**METHODS:** Chest CT transverse diameter of 10 mm and directed to our clinic to investigate the etiology of mediastinal lymph nodes above sarcoidosis was diagnosed in 36 patients with TB lymphadenitis was diagnosed in 37 patients, including 73 patients age, sex, comorbid disease, the tuberculosis contact history, symptoms, number of BCG scar, TST and QFT-GIT results were recorded test results.

**RESULTS:** The mean age of patients with sarcoidosis 42.2±17.2 were female (52.8%), 17 were male (47.2%). Average follow-up time was 14.6 ± 12.3 months. (3-36 months). With sarcoidosis, which is still being used in the differential diagnosis of TB lymphadenitis, TCT’s sensitivity in diagnosis of TB lymphadenitis was 62%, specificity 75%; QFT-GIT sensitivity of the test was 92%, specificity of 83% was calculated. Sarcoidosis QFT-GIT and TST test results of there were no significant correlation between [p = 0.618]; Significant correlation was found for TB lymphadenitis [p = 0.028].

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** As our country and communities of routine BCG vaccination should be vaccinated again applied according to TST results, BCG also affected in the differential diagnosis of tuberculosis infection, QFT-GIT be recommended for use with the TST test. Also planned patients receiving systemic steroid therapy for starting INH prophylaxis be taken into account rather than the TST positive QFT-GIT test may be appropriate.

**Keywords:** Sarcoidosis, tuberculosis lymphadenitis, tuberculin skin test, QuantiFERON-TB GOLD (in Tube) test, mediastinal lymphadenopathy

#### GİRİŞ

Sarkoidoz sebebi bilinmeyen, birden fazla sistemi tutan granümatöz bir hastalıktır. Birçok organ, doku ve sistemde tutulum olmakla birlikte çoğunlukla akciğer ve intratorasik lenf nodlarının tutulumu görülür.

Hastalığın tanısı için klinik ve radyolojik bulguların uygun olması, kazeifikasyon içermeyen granülomların histopatolojik olarak gösterilmesi, benzer klinik ve histopatolojik tabloların dışlanması gereklidir (1).

Son yıllarda HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve immunsupresyon yapıcı ilaçların daha sık kullanılması nedeniyle tüberküloz, önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tüberküloz en çok akciğerleri tutmasına rağmen hastaların %15'inde diğer organ ve dokuları, bunlar içinde de en sık lenf nodlarını etkilemektedir. Gerek basil sayısının azlığı gerekse ulaşılması zor yerlerde bulunduğundan bakteriyolojik tanının çoğunlukla konulmadığı ekstrapulmoner tüberkülozun tanısında yaşanan güçlükle akciğer tüberkülozundan daha fazladır. Radyolojik incelemeler de tanı koydurucu değil; daha çok tanıyı yönlendirici olabilmektedir. Ayırıcı tanıda halen kullanılmakta olan tüberkülin cilt testi (TCT), BCG aşısı ve non tüberküloz mikobakteri (NTM) enfeksiyonları nedeniyle yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir.

Birçok dezavantajı olan TCT'nin yerine kullanılacak testler üzerinde son yıllarda çalışmalar artmıştır. Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olgulardaki aktive olmuş T hücrelerinin, in vitro ortamda spesifik antijenlerle (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7) karşılaştırıldıkları zaman IFN- $\gamma$  salgılamalarına dayanan bu testlerden biri de QuantiFERON-TB GOLD in Tube(QFT-GIT) yöntemidir. Bu yeni yöntem, yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarıyla özellikle klinik ve radyolojik TB bulguları olmayan hastaların hızlı tanısına imkan sağlamaktadır. Tanı koyma güçlüğü çekilen ekstrapulmoner TB olgularında invaziv girişimlere başvurma sıklığını azaltabilmektedir. BCG ile aşılarında gelişen hücrel yanılardan etkilenmemesi de, testin önemli bir avantajıdır.

Çalışmamızda mediastinal lenfadenopati etyolojisi araştırılmak üzere kliniklerimize yönlendirilen, evre 1 ve evre 2 sarkoidoz ile TB lenfadenit kesin tanıları konulmuş hastalara QFT-GIT yöntemini uyguladık. Sonuçları değerlendirerek, QFT-GIT testinin TB lenfadenit ayırıcı tanısında etkin olup olmadığını

araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız prospektif olarak Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi ve TB kliniklerinde ocak 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Gerekli etik kurul onayı, hastanemiz etik kurul başkanlığından alınmıştır (Toplantı tarihi: 09.06.2009). Hastalara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi veren "Bilgilendirme Formları" ve işlemi kabul ettiklerine dair "Onay Formları" alınmıştır.

Toraks BT'de transvers çapı 10 mm ve üzeri olan mediastinal lenf nodlarının etyolojisinin araştırıldığı evre 1 ve evre 2 sarkoidoz veya TB lenfadenit tanıları konulan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. İmmün süpresif ilaç kullananlar, organ transplantasyonu yapılanlar, anti TNF -  $\alpha$  tedavisi alanlar, diyabeti olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, hematolojik yetmezliği olanlar, silikozis tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

TB lenfadenit tanısında histopatolojik olarak kazeifiye granümatöz iltihap görülen lenf bezi biyopsi materyali ARB ve kültüre ekildi, ARB pozitif olan veya kültürde myc. tuberculosis üremesi görülen hastalarla tedaviye yanıtın değerlendirilerek klinik - radyolojik takipler sonucu tanı alan hastaların final tanıları TB lenfadenit kabul edildi. Sarkoidoz tanısında klinik ve radyolojisi uyumlu, histopatolojik lenf nodu örneklemede non kazeifiye granümatöz iltihap gözlenen, diğer tüm granümatöz reaksiyon nedenlerinin dışlandığı radyolojik evre 1 ve evre 2, myc. tuberculosis kültür negatif hastalar alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar için bir form düzenlenerek yaş, cinsiyet, eşlik eden ek hastalık, TB temas öyküsü, semptomlar, BCG skar sayısı, tanı koyma metodu, TCT sonuçları ve QFT-GIT sonuçları bu forma kaydedildi. Hastaların tümüne iki aşamalı TCT uygulandı ve kan alınarak tam kanda QuantiFERON TB-

Gold(in tube) test sonuçları ile karşılaştırmalı olarak yorumlandı.

TCT ön kolun volar yüzüne 0,1 ml intradermal olarak yapıldı ve 72 saat sonra aynı eğitimli personel tarafından okundu. BCG skarı olanlarda 15 mm ve üzeri, BCG skarı olmayanlarda 10 mm ve üzerindeki endürasyon çapları pozitif olarak kabul edildi. TCT negatif olanlara ilk testten bir hafta sonra Booster etkisi nedeniyle TCT tekrarlandı ve ikinci yapılan testler değerlendirmeye alındı.

QFT-GIT testi için her hastadan üçer ml kan alındı. Kit içindeki 3 tüpe (Nil kontrol, mitojen ve antijen tüpleri) birer ml paylaştırıldı. Tüpler 37° C’de etüvde 16-24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler santrifüj edilerek 2-8°C de saklandı. Hastaların kanlarının alınması ve plazmalarının santrifüj edilerek ayrıldıktan sonra uygun şartlarda saklanması işlemleri Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH Mikrobiyoloji ve Biyokimya bölümlerinde yapıldı. Teste ait ikinci basamaktaki işlemler Refik Saydam Hifzısıhha Merkezi Mikrobiyoloji bölümünün laboratuvarında çalışıldı. TB-spesifik antijen Nil (IU/ml) değeri 0,35’e eşit ve büyük değerler pozitif, 0,35’ten küçük değerler negatif kabul edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, tanı doğruluk oranı) kullanıldı. Gruplardaki beklenen değer 5’ten küçük olduğunda Fisher’s Exact Test kullanıldı. Sonuçlar, %95’lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya mediastinal lenfadenopati etyolojisi araştırılan ve sarkoidoz evre 1 ve evre 2 ile TB lenfadenit tanıları konulan toplam 76 hasta alındı. QFT-GIT sonuçları indeterminate gelen bir sarkoidoz ve iki TB lenfadenit hastası ile fibrinli serum gelen bir sarkoidoz hastası çalışmadan çıkartıldı. Otuzaltı sarkoidoz ve 37 TB lenfadenit olmak üzere toplam 73 hasta ile çalışma sürdürüldü.

### Sarkoidoz hastalarının özellikleri

Sarkoidoz hastalarının yaş ortalamaları  $42,2 \pm 17,2$  idi (18–80). Olguların 19’u kadın (%52,8) 17’si erkekti (%47,2). Ortalama takip süreleri  $14,6 \pm 12,3$  ay idi (3–36 ay). Otuzaltı hastanın 21’inin (%58,3) öyküsünde eşlik eden ek hastalık bulunmazken, en sık eşlik eden hastalık bş hastayla astım (%13,9) olarak izlendi. Dört hastada KOAH (%11,1), iki hastada hipertansiyon (HT) (%5,6), iki hastada konjestif kalp yetmezliği (KKY) (%5,6) tanıları mevcuttu. İki hastada tanı anında bulunmayan, takipler sırasında ortaya çıkan DM (%5,6) tanısı izlendi. Sekiz hastada (%22,2) TB temas öyküsü bulunurken, 28’inde (%77,8) temas öyküsü yoktu. En sık görülen semptomlar sırasıyla nefes darlığı (16 hasta %44,4), öksürük (8 hasta %22,2), göğüs ağrısı (7 hasta %19,4) idi. Beş hasta (%13,9) ise asemptomatikti. BCG skarı olmayan altı hasta (%16,7) vardı.

### TB lenfadenit hastalarının özellikleri

TB lenfadenit hastalarının yaş ortalamaları  $45,53 \pm 14,27$  idi. Olguların 16’sı kadın (%43,2), 21’i erkekti (%56,8). Ortalama takip süreleri  $15,3 \pm 13,6$  ay idi (3-72 ay). Eşlik eden ek hastalıklardan KOAH (5 hasta %13,5) ve astım (3 hasta %8,1) en sık izlenirken 20 hastada (%54,1) hiçbir ek hastalık yoktu. Bu arada tanı esnasında bulunmayan, takipleri sırasında ortaya çıkan bir hastada kronik böbrek yetmezliği (KBY), bir hastada DM ve bir hastada HIV enfeksiyonu tanıları vardı. Bu üç

hastanın QFT-GIT sonuçlarının negatif olarak bulunması, sonradan tanı konulan ek hastalıklarına bağlandı. Hastaların 22'sinde (%59,5) TB temas öyküsü vardı. En sık görülen semptom nefes darlığı (8 hasta %21,6) idi. Daha sonra sırasıyla öksürük, balgam ve göğüs ağrısı geliyordu. Hastaların BCG skar sayıları incelendiğinde bir hastanın BCG skarı yoktu.

**Tablo 1.** Demografik özellikler

Demografik özellikler	Sarkoidoz n=36	TB Lenfadenit n=37
Yaş(yıl)	42,2 ± 17,2	45,53 ±14,27
Cinsiyet(erkek), n (%)	17(47.2)	21(56.8)
Eşlik eden ek hastalık		
Astım	5(13.9)	3(8.1)
KOAHA	4(11.1)	5(13.5)
HT	2(5.6)	
KKY	2 (5.6)	
TB temas öyküsü, n (%)	8(22.2)	22(59.5)
Semptomlar, n (%)		
Nefes darlığı	16(44.4)	8(21.6)
Öksürük	8(22.2)	8(21.6)
Göğüs ağrısı	7(19.4)	
BCG skar sayısı	30(36)	36(37)

TB: Tüberküloz, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, HT: Hipertansiyon, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, BCG: Bacillus Calmette-Guerin

### TCT sonuçları

Sarkoidoz ve TB lenfadenit hastaları TCT sonuçları açısından değerlendirildiğinde: 36 sarkoidoz hastasının 9'unda TCT pozitif, 27'sinde TCT negatif, 37 TB lenfadenit hastasının 23'ünde TCT pozitif, 14'ünde TCT negatif olarak bulundu. Sarkoidoz ve TB lenfadenit hastaları TCT pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,021).

**Tablo 2.** Sarkoidoz ve TB lenfadenit hastalarının TCT sonuçları

	Sarkoidoz	TB Lenfadenit
TCT		
Pozitif	9	23
Negatif	27	14
Toplam	36	37

TB: tüberküloz, TCT: Tüberkülin cilt testi

Çalışmamızda TB lenfadenit hastalarının 23'ünde TCT gerçek pozitif, 14'ünde yalancı negatif idi. TB lenfadenit için TCT'nin duyarlılığı %62, özgüllüğü %75, pozitif prediktif değeri %71, negatif prediktif değeri %65 olarak hesaplandı. Testin doğruluk oranı %68 olarak saptandı.

### Quantiferon-TB GOLD in Tube testinin sonuçları

36 Sarkoidoz hastasının 30'unda QFT-GIT testi negatif, 6'sında QFT-GIT testi pozitif, 37 TB lenfadenit hastasının 3'ünde QFT-GIT negatif, 34'ünde pozitif olarak bulundu. Sarkoidoz ve TB lenfadenit hastalarında QFT-GIT testi pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,005).

**Tablo 3.** Sarkoidoz ve TB Lenfadenit Hastalarında QFT-GIT Sonuçları

	Sarkoidoz	TB Lenfadenit
QFT-GIT		
Pozitif	6	34
Negatif	30	3
Toplam	36	37

TB : tüberküloz, QFT-GIT :Quantiferon tb gold in tube

TB lenfadenit hastalarının 34'ünde QFT-GIT gerçek pozitif, 3'ünde ise yalancı negatif idi. TB lenfadenit tanısında QFT-GIT testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %90 ve testin doğruluk oranı %87 olarak hesaplandı.

Sarkoidoz hastalarında QFT-GIT testi ile TCT sonuçları arasındaki korelasyon (uyum) incelendiğinde; TCT negatif olan 27 hastadan 23'ünün QFT-GIT testi de negatifti. TCT pozitif olan dokuz hastanın 2'sinin QFT-GIT testi de pozitif. Sarkoidoz hastalarında QFT- GIT testi ile TCT sonuçları arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (p=0,618).

**Tablo 4.** Sarkoidoz hastalarında TCT ile QFT-GIT karşılaştırılması

	QFT-GIT (+)	QFT-GIT (-)	Toplam
TCT (+)	2	7	9
TCT (-)	4	23	27
<b>Toplam</b>	<b>6</b>	<b>30</b>	<b>36</b>

TCT : tüberkülin cilt testi ,QFT-GIT :Quantiferon tb gold in tube

TB lenfadenit hastalarında QFT-GIT testi ile TCT sonuçları arasındaki korelasyon (uyum) incelendiğinde; TCT pozitif olan 23 hastanın 21'inde QFT-GIT testi pozitif bulundu. TCT negatif olan 14 hastanın 1'inde QFT-GIT testi negatif bulundu. TB lenfadenit hastalarında QFT-GIT testi ve TCT sonuçları arasındaki uyuma bakıldığında anlamlı korelasyon saptandı ( $p=0,028$ ).

**Tablo 5.** TB lenfadenit hastalarında TCT ile QFT-GIT Karşılaştırılması

	QFT-GIT (+)	QFT-GIT (-)	Toplam
TCT (+)	21	2	23
TCT (-)	13	1	14
<b>Toplam</b>	<b>34</b>	<b>3</b>	<b>37</b>

TCT : tüberkülin cilt testi ,QFT-GIT :Quantiferon tb gold in tube

## TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde, lenfadenopati yapan hastalıkların %30-52'si tüberküloza bağlıdır (11). TB enfeksiyonu kontrolünün giderek zorlaştığı günümüzde, ülkemiz gibi TB açısından yüksek endemik bölgelerde özellikle ekstrapulmoner TB tanısında problemler yaşanmaktadır. Ekstrapulmoner TB de basil sayısının daha az olması, tutulan doku ve organlara ulaşmanın daha güç olması nedeniyle tanının bakteriyolojik olarak doğrulanması daha zordur.

Tüberkülin cilt testi (TCT), basilin bazı antijenik bileşenlerine karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonudur. En iyi durumda tanıya

yardımcı bir unsurdur, tanı koydurucu değildir. Literatürde TB lenfadenit serilerinde, TCT pozitiflik oranı %72-%95 arasında bildirilmiştir (11, 12). Çalışmamızda 37 TB lenfadenit hastasının 23'ünde (%62,2) TCT pozitif bulundu. TB lenfadenit tanısında TCT'nin duyarlılığı %62, özgüllüğü %75 olarak hesaplandı.

QuantIFERON-TB Gold (inTube) testi, tüberküloz basili ile enfekte kişinin kanında ESAT-6, CFP-10, TB 7,7 antijenleri ile in vitro olarak salgılatılan IFN $\gamma$ 'nın ELISA yöntemi ile saptanması esasına dayanmaktadır. Testin sonuçları myc. tuberculosis karşı bağışıklık yanıtının olup olmadığını gösterir. Latent tb enfeksiyonu tanısında ve göçmenler, sağlık çalışanları gibi temaslıların taranmasında kullanılabilir (12-15). Bu çalışmada TB lenfadenit tanısında QFT-GIT testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %90 olarak hesaplandı.

Tüberküloz hastalığının tanısını koyarken veya latent TB ihtimalini değerlendirirken hastanın geçmişi, mevcut medikal durumu ve diğer teşhis yöntemlerinin bir birleşimi birlikte kullanılmalıdır. İki bin on yılında CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından QFT-GIT testi ile ilgili bir rehber yayınlanmıştır (16). Test seçiminde CDC nin önerileri dikkate alınarak ülkemizde 2011'de yayımlanan tüberküloz tanı ve tedavi rehberi kitabında TCT nin yapılmasının sürdürülmesi, IGST (IFN $\gamma$  salınım testleri) nin TCT negatif olan (booster etki ile) ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde yapılması önerilmiştir (17,18).

Mediastinal benign granülomatoz lenfadenopati ayırıcı tanısında sıkça karşılaşılan hastalıklardan bir diğeri sarkoidozdur. Sarkoidozun tanısı uyumlu klinik, radyolojik ve histopatolojik tablo varlığında diğer tanıların dışlanması esasına dayanmaktadır.

Sarkoidozda geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma nedeniyle %30-70 oranında TCT negatif bulunur (9). Ülkemizden yedi yılı kapsayan bir çalışmada sarkoidozlu hastaların %67sinde TCT negatifliği gözlenmiştir

(10). Çalışmamızda 36 sarkoidoz hastasının 27'sinde (%75) TCT negatif, 9'unda (%25) TCT pozitif olarak bulundu. Sarkoidozdaki bu TCT pozitifliği, etyopatogeneizde sorumlu olabileceği düşünülen tüberküloz basiline karşı sürekli reaksiyona bağlı olabilir. Bu granümatöz reaksiyonun bir göstergesi, TCT yanıtı ile açıklanabilir. Sarkoidozdan şüphelenilen bir olguda pozitif bir tüberkülin deri testinin daha çok tüberkülozu düşündürmesi gerektiğini savunanlar vardır (4). Ancak özellikle ülkemizden bildirilen serilerde sarkoidozda PPD pozitifliğinin %20-50 arasında değiştiği belirlenmiştir (5). Bu durumda TCT pozitifliği sarkoidozu ekarte ettirmemektedir. Geçmişte sarkoidozu tüberkülozun bir varyasyonu hatta tüberkülozun sarkoid fazı olarak değerlendiren görüşler olmuştur. Ayrıca tüberküloz enfeksiyonundan sonra sarkoidoz geliştiği veya sarkoidoz ile başlayan bir hastalığın tüberkülozla sonlandığı ya da her iki hastalığın bir arada bulunduğu olgular da bildirilmiştir (2,3). Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında QFT-GIT testinin kullanılabilirliğine dair olgu sunumları dışında bir çalışmaya rastlanmadı. Bununla birlikte TB mi sarkoidoz mu olduğu belirlenememiş olgularda testin kullanılabilirliğini öneren araştırmalar incelendiğinde sarkoidoz ve TB arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiş, bazen aynı hastada sarkoidoz ve TB tanılarının art arda konulabildiği belirtilmiştir (6). Özellikle TB insidansının yüksek olduğu ülkelerde ayırıcı tanının güç olduğu vurgulanmıştır (7, 8).

Sarkoidoz hastalarındaki QFT- GIT sonuçları incelendiğinde oldukça az sayıda çalışmaya ulaşılmıştır (19-21). Buna göre, TB enfeksiyonu açısından düşük risk grubunda olan bölgelerde QFT-GIT testinin latent tüberküloz enfeksiyonu varlığını göstermede TCT den daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu kanısına varılmıştır (22-24). Çalışmamızda QFT-GIT testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %83 olarak hesaplandı. Sarkoidoz hastalarındaki QFT-GIT Testi pozitifliği sarkoidozun etyolojisinde tüberkülozun rolü olduğu hipotezini destekleyebilir. Ayrıca bu kişilerde latent tüberküloz enfeksiyonu varlığını gösterebilir. Elimizdeki verilere göre, IFN- $\gamma$  salgılamasına dayalı testlerin aktif ve latent TB enfeksiyonunu ayırma yeteneği yoktur. Ancak

bu testlerde elde edilen yüksek IFN- $\gamma$  düzeyi ileride gelişebilecek aktif tüberküloz hastalığının habercisi olabilir.

Çalışmamızda TB lenfadenit hastalarında QFT-GIT testi ile TCT arasındaki uyuma bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanırken ( $p=0,028$ ) sarkoidoz hastalarında QFT-GIT testi ve TCT sonuçları arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0,618$ ). TCT ile QFT-GIT testi arasında TB lenfadenit hastalarının aksine sarkoidoz hastalarında pozitif korelasyon izlenmemesi, ayırıcı tanıda halen kullanılmakta olan TCT'nin yerine QFT-GIT testinin kullanılmasının daha yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Tüberküloz enfeksiyonunu belirlemede son derece duyarlı olduğunu bir kez daha gösterdiğimiz QFT-GIT testinin (TB lenfadenit tanısı için duyarlılığı %92, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri %90) TB - sarkoidoz ayırımının zor olduğu durumlarda tüberküloz olasılığını dışlamak için kullanılabilirliği kanısındayız.

Çalışmanın sınırlı taraflarından en önemlisi sarkoidoz hastalarında tanının benzer tablolara neden olan durumların dışlanması yoluyla konulmuş olmasıdır yani sarkoidoz tanısında altın standart bir uygulama bulunmamaktadır. Ayrıca tüm IFN- $\gamma$  yanıtını ölçen testler yalnızca kişinin TB ile enfekte olduğunu gösterir, aktif veya latent TB ayırımında faydası yoktur.

## SONUÇ

Son yıllarda HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve immunsupresyon yapıcı ilaçların daha sık kullanılması nedeniyle tüberküloz, önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Avantajları ve dezavantajları dikkate alındığında QFT-GIT testinin, ülkemizde olduğu gibi rutin BCG aşılmasının ve TCT sonucuna göre yeniden aşılmalarda uygulandığı topluluklarda, tüberküloz enfeksiyonunun ayırıcı tanısında TCT ile birlikte kullanılması önerilebilir.

Sarkoidoz hastalarında TCT testiyle QFT-GIT

testi arasında pozitif korelasyon olmaması nedeniyle, ayırıcı tanıda halen kullanılmakta olan tek başına TCT yerine QFT-GIT testi tercih edilebilir. Ayrıca sistemik steroid tedavisi alması planlanan hastalarda INH (izoniazid) profilaksisi başlanması için tek başına TCT'den ziyade TCT ile birlikte QFT-GIT testi pozitifliği gözönüne alınabilir.

## KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Costabel V, Ando M, et al. ATS / ERS / WASOG statement of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999; 16; 149-55
2. Cortez K, Kottitil S, Mermel LA. Intracerebral tuberculoma misdiagnosed as neurosarcoidosis. *South Med J* 2003;96:494-6.
3. Hatzakis K, Siafakas NM, Bouros D. Miliary sarcoidosis following miliary tuberculosis. *Respiration* 2000; 67:219-22.
4. Gupta D, Chetty M, Kumar N, et al. Anergy to tuberculin in sarcoidosis is not influenced by high prevalence of tuberculin sensitivity in the population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:40-5.
5. Gurkan Ural O, Celik G, Kumbasar O, Kaya A, Alper D, Sarcoidosis in Turkey; 1954-2000 *Ann Saudi Med* 2004;36-9.
6. Litinsky I, Elkayam O, Flusser G. Sarcoidosis: TB or not TB? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2002; 61: 385-386.
7. Burton B J, Breen R A; Janossy G. Use of Interferon gamma Responses to Mycobacterial Antigen to Distinguish Sarcoid Associated Optic Neuropathy From Tuberculosis. *Br J Ophthalmol*, 2006 Jun; 90(6): 802-3.
8. Jiang J, Shi H, Liang Q, Qin S, Qin X. Diagnostic value of interferon gama in tuberculous Pleurisy. *Ametaanaliz. Chest* 2007;131:1133-41.
9. Tabak L, Kılıçarslan Z, Kıyan E ve ark. 147 sarkoidoz hastasının klinik özellikleri. *Solunum* 2001;3:80-5.
10. Baran A, Özşeker F. Sarkoidoz: Yedi Yıllık Deneyim. *Toraks Dergisi*, 2004 Aralık; Cilt5 Sayı3: Sayfa160-165.
11. Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990;77:911-2.
12. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1860-6.
13. Pai M, Riley LW, Colford JM., Jr Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:761-776.
14. Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J (epub)* 2009;35(6):1346-53.
15. Lienhardt C, Fielding K, Hane AA, Niang A, Ndao CT, et al. Evaluation of the prognostic value of IFN-gamma release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal. *PLoS One.* 2010; 5:e10508.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gama release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection- United States ,2010. *MMWR* 2010;59:1-26.
17. T.C Sağlık Bakanlığı tüberküloz tanı ve tedavi rehberi, Ankara 2011, ek 3 :tüberkülin deri testi ve ek 4 : interferon gama salınım testleri;113-122.
18. Seyhan E, Gunluoglu G, Gunluoglu MZ, Tural S and Sökücü S. Predictive value of the tuberculin skin test and QuantiFERON-tuberculosis Gold In-Tube test for development of active tuberculosis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Med.* 2016 Apr-Jun; 11(2): 114-120.
19. Inui N, Suda T, Chida X. Use of the QuantiFERON TB Gold test in Japanese patients with sarcoidosis. *Respir Med.* 2008;102:313- 5.
20. Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN, Verma I, Agarwal R. Interferon Gamma Release Assay QuantiFERON TB Gold in Tube in patients of Sarcoidosis from a population with prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011;28:95 - 101.
21. Vyas S, Thangakunam B, Gupta R, Michael JS, Christopher DJ. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. *Lung India.* 2015 Jan-Feb; 32(1): 91-92.
22. Legesse M, Ameni G, Mamo G, Medhin G, Bjune G and Abebe F. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFTGIT) for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in Afar Pastoralists, Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 354.
23. Xia H, Wang X, Li F, Longuet C, Vernet G, Goletti D, Zhao Y and Lagrange PH. Diagnostic Values of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay Carried out in China for Diagnosing Pulmonary Tuberculosis. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0121021.
24. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, Ehrlich R. The Tuberculin Skin Test versus QuantiFERON TB Gold in Predicting Tuberculosis Disease in an Adolescent Cohort Study in South Africa. *PLoS One.* 2011; 6(3): e17984.