

Aktif ve Latent Tüberkülozlu Olguların Tanısında Tüberkülin Deri Testi ile Quantiferon-TB Gold In Tube Testinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Levent KILIÇ¹, Figen DEVECİ¹, Teyfik TURGUT¹, Esra KOÇDEMİR², Nevin İLHAN²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Aktif ve latent tüberkülozu (TB) olan hastalarda QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT) ve tüberkülin deri testinin (TDT) tanısal değerinin araştırılması ve bu iki testin etkinliğinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 16 aktif akciğer, 26 latent TB'li olgu ve 21 sağlıklı kontrol olgu alındı. Aktif akciğer TB'li olgularda tedavi başlanmadan önce olmak üzere tüm olgularda önce QFT- GIT için kan alındı daha sonra TDT'leri uygulandı.

Bulgular: QFT-GIT testi aktif TB hastalarının 12'sinde (%75.0), latent TB olgularının 15'inde (%65.2) pozitif iken, kontrol grubunda 3 (%14.3) olguda pozitif sonuç elde edildi. Ortalama QFT-GIT testi düzeyleri hem aktif hem de latent TB olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde yüksekti (sırasıyla p=0.003, p=0.005). QFT-GIT testinin duyarlılığı ve özgüllüğü aktif akciğer TB'nin saptanmasında %75 ile %85.7, latent TB'nin saptanmasında %65.2 ile %85.7 olarak saptandı. Aktif akciğer ve latent TB'li olgular değerlendirildiğinde ise testin duyarlılığı %75, özgüllüğü %34.8 olarak bulundu. Ortalama TDT endürasyon çapı latent TB'li olgularda aktif akciğer TB'ye göre (p=0.001) ve aktif akciğer TB'li olgularda kontrol grubuna göre (p=0.001) istatistiksel olarak yüksek saptandı. QFT-GIT testi ile TDT arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Latent TB enfeksiyonu ve aktif TB'li hastaların saptanmasında, TDT ile karşılaştırıldığında QFT-GIT'in tanıda katkısının olabileceği düşünülebilir; testin aktif hastalık ve latent enfeksiyon ayırımında özgüllüğü düşmektedir. QFT-GIT ile TDT arasında pozitif korelasyon saptanmış olması ve QFT-GIT'in maliyetinin yüksek olması ise ülkemiz şartlarında dikkate alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Aktif akciğer tüberkülozu, latent tüberküloz enfeksiyonu, QuantiFERON-TB Gold IT, tüberkülin deri testi.

ABSTRACT

Comparison of a Quantiferon-TB Gold In Tube Test With Tuberculin Skin Test in Patients With Active and Latent Tuberculosis Infection

Objective: To compare the usefulness and the performance of QuantiFERON-TB Gold Test (QFT-G) assays and tuberculin skin test (TST) in patients with active and latent tuberculosis (TB) disease.

Material and Method: Sixteen patients with active, 26 patients with latent TB ve 21 controls were included the study. Blood samples were taken for QFT-GIT before the treatment in patients with active TB and then TST was performed.

Results: QFT-GIT tests were positive in 12 (75.0%) of active TB, in 15 (65.2%) of latent TB patients and in 3 (14.3%) controls. QFT-GIT test was found to be significantly higher in active TB patients and in latent TB patients compare to those of controls (respective p=0.003, p=0.005). Sensitivities of QFT-G were found to be as 75% and specificities 85.7% for active TB and 65.2% and 85.7% respectively for latent TB. When patients with active and latent TB were evaluated sensitivities of QFT-GIT were 75% and specificities 34.8%. The mean TST value was statistically higher in latent TB patients than active TB patients (p=0.001) and in active TB patients than controls (p=0.001). A positive correlation was detected between QFT-GIT test and TST.

Conclusion: Even it was thought that QFT assays have the supplementary role for detection of active and latent TB, specificity of the test for the diagnostic discrimination between active TB and latent TB disease is low. The presence of positive correlation between QFT-GIT and TST and the high quality of QFN-GIT is taking into account in our.

Key Words: Active tuberculosis, latent tuberculosis, QuantiFERON-TB Gold IT, tuberculin skin test

Tüberküloz (TB) bütün yaş gruplarında görülen ve tüm sistemleri tutan, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan bir enfeksiyon hastalığıdır. TB'li hastanın erken tanısı ve uygun tedaviye başlanması, hastanın iyileştirilmesini sağlamak ve aynı zamanda enfeksiyon ve hastalığın toplumdaki diğer insanlara bulaşmasını da önlemektedir (1).

TB hastalığının tanısında iki temel yaklaşım vardır. Bunlardan birincisi direkt yaklaşım olup mikobakteri veya ürünlerinin tespit edilmesi, ikincisi ise indirekt yaklaşımla TB'a karşı konakta gelişen hümmoral ve hüccesel immün yanıtların tespit edilmesidir (2, 3).

^a Yazışma Adresi: Dr. Figen Deveci, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Elazığ, Türkiye
e-mail: fgndeveci@yahoo.com

Tel: 0 424 2333555

İndirekt yaklaşım metodlarından tüberkülin deri testinde (TDT) TB basilinın saflaştırılmış protein türevi (PPD), *M. Tuberculosis*, *M. Bovis*, Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) suşu ve pek çok tüberküloz dışı mikobakterilerce [non-tüberküloz mikobakteri (NTM)] paylaşılan kaba bir antijen karışımı kullanılır. TDT, latent olarak infekte kişilerde aktif hastalık riskini öngörebilmesi nedeniyle, bugün için hala önemini korumaktadır. Ancak, TDT klinik tanıda birçok yönden kısıtlı bir öneme sahiptir. TDT, PPD ile uygulanmaktadır. Bu nedenle BCG aşısı da sonucu etkilemektedir. Ayrıca aktif TB'ü olduğu halde, ileri yaş, aşı, kilo kaybı, yaygın hastalık durumlarında negatif sonuçlar görülebilmektedir (4, 5).

TB ile infekte kişilerin daha önce TB antijeni ile sensitize olmuş T-hücreleri mikobakteriyel antijen ile yeniden karşılaştığında interferon gamma (IFN- γ) üretirler. Daha önceleri kullanılan PPD'nin yerine *M. Tuberculosis* için daha spesifik olan [early secreted antigen target-6 (ESAT-6), culture filtrate protein-10 (CFP-10), TB7.7 antijenleri], *M. Tuberculosis* ve patojen *M. Bovis*'te bulunan; BCG ve birçok NTM'de bulunmayan (*M. Kansasii*, *M. Szulgai* ve *M. Marinum* hariç) antijenlerinin bulunduğu *in vitro* testler kullanıma girmiştir. BCG ve NTM'lerde bulunmayan *M. Tuberculosis* genomunun region of difference-1 (RD-1) bölgesindeki genler tarafından kodlanırlar. Son 10 yılda T-hücrelerinden salınan IFN- γ esasına dayanan dört ticari *in vitro* test içerisinde en son Quantiferon TB-Gold-In tube (QFT-GIT) metodu geliştirilmiştir. Bu serolojik testlerin TB enfeksiyonunu saptamada TDT'ne oranla BCG ve birçok NTM ile etkilenmeden daha spesifik sonuç verdiği konusundaki çalışmalar vardır (2, 4).

Bu çalışmada aktif akciğer ve latent TB'ü olan hastalarda QFT-GIT testi ve TDT'nin tanısıl değerinin araştırılması ve bu iki testin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran aktif TB'lu 16 adet olgu, 26 adet latent TB'lu olgu ve 21 adet kontrol grubunda yapıldı. Çalışma Üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışma grupları aşağıda belirtildiği şekilde oluşturuldu.

Çalışma sırasında immün yetmezliği veya malnütrisyonu olan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm bireylerin yaşı, cinsiyeti, hastane dışı TB temas öyküsü, BCG skar sayıları ve daha önce yapılmış TDT'yi sorgulanarak anket formuna kaydedildi. Rutin akciğer grafileri çektilirdi, daha sonra fizik muayenelerini içeren klinik değerlendirmeleri tamamlandı. Çalışmaya alınan tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Grup I (aktif akciğer TB'lu olgular, n=16); Aktif akciğer TB tanısı klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde en az bir balgam örneğinde aside rezistan bakteri (ARB) pozitifliğine göre konuldu. Balgam ARB'si pozitif olan olguların tümünün balgam ARB kültür sonuçları da pozitif. ARB boyanması Ziehl-Nielsen ile yapıldı, TB tedavisi başlanmadan önce bu olgulardan QFT-GIT testi için kan örnekleri alındı ve daha sonra TDT uygulandı.

Hastalık bulgusu olmayan, fizik muayeneleri normal olan 50 olgudan önce QFT-GIT için kanları alındı sonra TDT'leri yapılarak TDT sonuçları ≥ 15 mm olan 26 olgu Grup II'ye, TDT<15 mm olan 21 olgu ise Grup III'e dahil edildi. QFT-GIT testi yapılan 3 olgu TDT sonuçlarını okutmaya gelmemeleri üzerine çalışmadan çıkarıldı.

Grup II (latent TB'lu olgular, n=26); Latent TB enfeksiyonu olan, hastalık bulgusu olmayan, fizik muayeneleri normal olan olgulardan oluşturuldu.

Grup III (sağlıklı kontrol, n=21); TDT'yi negatif olan aktif ve latent TB'lu olgulara uygun yaş grubunda, herhangi bir hastalığı olmayan, fizik muayenesi normal olan gönüllülerden oluşturuldu.

Tüberkülin Deri Testi Uygulanması

Sol ön kol volar yüzüne Montoux yöntemi ile 0.1 ml 5 TU RT TWEEN 80 içeren Tüberkülin solüsyonu intradermal olarak 24 numara iğneyle uygulandıktan 48-72 saat sonra transvers endürasyon çapı hem palpasyon ile hem de 'ball point' kalem yöntemi ile ölçüldü (6). TDT negatif olanlara ilk testten en az bir hafta sonra Booster fenomeni nedeni ile TDT tekrarlandı ve ikinci yapılan cilt testleri değerlendirilmeye alındı. Her iki test de aynı doktor tarafından yapıldı ve değerlendirildi.

Quantiferon-TB Gold In-Tube testinin uygulanması

Bu test için QuantiFERON-TB Gold (In-Tube Method) (Cellestis Limited, Australia) kiti kullanıldı ve teste Nil kontrol tüpleri, TB spesifik antijen tüpleri (antijen olarak ESAT 6, CFP 10, TB7.7) ve QTF TB kan alma tüpleri (Mitojen Kontrol) kullanılarak kanlar alındı.

Çalışmaya katılan kişilerden her üç tüpe 1'er ml kan alındı. Tüpler 8-10 kez ters çevrilerek karıştırıldı (Bu şekilde tüplerin iç yüzeylerinin tamamen kan ile kaplanması sağlandı) ve 37°C'de etüvde 16-24 saat dik olarak inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler 2000-3000 RCF'de 15 dakika santrifüj edilerek plazmanın (jel tabakası ile) hücrelerden tamamen ayrılması sağlandı. Steril ependorf tüplerden ayrılan plazmalar -80°C'de çalışılincaya kadar saklandı.

ELISA kit içeriğinde yer alan konjugat hariç diğer antihuman IFN murine monoklonal antikorla kaplı mikroplaklar, IFN- γ standardı, green dilüent, yıkama tampo- nu, enzim substrat ve stop solüsyonu çalışmaya başlanmadan 1 saat önce oda ısısına gelmesi sağlandı.

Standart etiketinde belirtilen miktardaki distile su ile sulandırıldı ve sulandırılan standart prospektüste belirtildiği şekilde green diluent ile sulandırılarak 4 farklı IFN- γ konsantrasyonu elde edildi. Konjugat, 0.3 ml distile su ile sulandırıldı. Prospektüste yer alan şemaya göre çalışma solüsyonu hazırlandı (Konjugat x 100 Kons + Green Dil). Taze hazırlanan konjugat çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara 50 μ l olacak şekilde pipetlendi. Konjugat çalışma solüsyonu içeren mikroplaklarda belirlenen pozisyonlara 50 μ l plazma örnekleri ve 50 μ l standart solüsyonları pipetlendi. Pipetleme öncesinde örnek tüpleri karıştırılarak, plazma örneklerinin homojen hale gelmesi sağlandı her bir ELISA çalışmasında standart solüsyonları çift olarak çalışıldı. ELISA Shaker ile mikroplaklar kuyular arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde 1 dk karıştırıldı, mikroplaklar üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde oda sıcaklığında 120 dk inkübe edildi. Yıkama tampon solüsyonu distile su ile sulandırılarak hazırlandı, otomatik ELISA yıkayıcı ile kuyular 400 μ l yıka-

ma solüsyonu ile 7-8 kez yıkandı. Her bir kuyuya 100 µl Enzim Substrat Solüsyonu pipetlendi. ELISA Shaker ile mikropalaklar kuyular arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde 1 dk karıştırıldı. Plate'in üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon ilk kuyuya substratın pipetlenmesi ile başlatıldı ve süre sonunda her bir kuyuya 50 µl Stop Solüsyon pipetlendi. Stop solüsyonunun pipetlenmesinden sonra 5 dk içinde 450 nm ana dalga boyunda (620/650 nm referans filtreleri kullanılarak) mikropalakların optik dansiteleri (OD) okutuldu. Sonuçlar EXCEL'de bir tabloya girildi. Cellestis firması tarafından hazırlanan QFT-GIT Analysis yazılımı kullanılarak bulunan sayısal değerlerden kalibrasyon eğrisi ve sonuçların hesaplanması gerçekleştirildi.

Quantiferon-TB Gold In-Tube testi Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

TB- Spesifik Antijen- Nil değeri ≥ 0.35 IU/mL olanlar için QFT-GIT pozitif, < 0.35 IU/mL için QFT-GIT negatif olarak kabul edildi (Tablo 1).

Tablo 1. QFT-GIT testinin değerlendirilmesi

TB- Spesifik Antijen- Nil (IU/mL)	Sonuç
QFT-GIT pozitif	≥ 0.35
QFT-GIT negatif	< 0.35

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Ölçülebilen verilerin dağılımı ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$) olarak sayılabilen verilerin dağılımı ise yüzde (%) olarak tanımlandı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Niceliksel verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve anlamlılık saptanan parametrelerde grupların ikili karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve tam tarama testleri (duyarlılık, özgüllük vb) kullanıldı. TDT ile QFT-GIT testi arasındaki uyumun belirlenmesi için Kappa (κ) istatistiği uygulandı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen aktif akciğer TB'lu 16 olgunun 11'i erkek (%68.8), 5'i kadın (%31.2), 26 latent TB'lu olgunun 13'ü erkek (%50), 13'ü kadın (%50) ve 21 sağlıklı olgunun 9'u erkek (%42.9), 12'si kadındı (%57.1). Çalışmamızda 3 erkek latent TB'li olgunun QFT-GIT testi sonucu indeterminate bulunduğu için bunlar değerlendirmeye alınmadı ve istatistiksel analizler 60 olgu üzerinden yapıldı.

Aktif akciğer TB'lu olguların yaş ortalaması 38.7 ± 21.2 , latent TB'lu olguların 43.3 ± 13.4 ve kontrol grubunun 39.8 ± 11.7 idi. Gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda aktif akciğer TB'lu saptanan hastaların 8'inde (%50) (ort. TDT: 17.8 ± 1.5 mm), latent TB enfeksiyonu olan bireylerin %100'ünde (ort. TDT: 19.0 ± 2.8 mm) TDT pozitifliği. Aktif akciğer TB olgularının 8'inde

(%50) TDT 15 mm altında idi ve ortalama TDT 10.9 ± 2.5 mm olarak saptandı.

Ortalama TDT endürasyon çapı latent TB'lu olgularda aktif akciğer TB'ye göre ($p=0.001$) ve aktif akciğer TB'lu olgularda kontrol grubuna göre ($p=0.001$) istatistiksel olarak yüksek saptandı. Ayrıca latent TB'lu olgularda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların QFT-GIT testi ve TDT sonuçları

	Aktif akciğer TB (n:16)	Latent TB (n:23)	Kontrol (n:21)
QFT-GIT (IU/mL)	1.9 ± 2.6	4.6 ± 4.6	0.2 ± 0.4
TDT (mm)	14.3 ± 4.1	19.0 ± 2.8	9.4 ± 2.6

Ortalama QFT-GIT testi düzeyleri hem aktif akciğer hem de latent TB olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksekti (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.005$) ancak latent TB'lu grup ile aktif akciğer TB'lu grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.197$) (Tablo 2). Olguların QFT-GIT testi ve TDT sonuçları tablo 2'de sunulmuştur. QFT-GIT testi aktif akciğer TB hastalarının 12 (%75.0), latent TB olgularının 15'inde (%65.2) pozitif iken, kontrol grubunda 3 (%14.3) olguda pozitif sonuç elde edildi.

Çalışmaya alınan gruplarda olguların BCG skar sayıları ve TB temas öyküleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Olguların BCG skar sayısı ve TB temas öyküsü

	Aktif akciğer TB (n:16)	Latent TB (n:23)	Kontrol (n:21)
Skar sayısı			
0	3 (%18.8)	0	0
1	10 (%62.5)	3 (%13.0)	11 (%52.4)
2	3 (%18.8)	16 (%69.6)	10 (%47.6)
3	0	4 (%17.4)	0
Temas öyküsü			
var	12 (%75)	22 (95.7)	8 (38.1)
yok	4 (%25)	1 (4.3)	13 (61.9)

QFT-GIT pozitiflik oranı açısından aktif akciğer TB'li olgular ile latent TB'li olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2 = 0.424$, $p = 0.515$) (Tablo 4). Aktif akciğer TB'li olguların latent TB'li olgulardan ayırımında QFT-GIT testinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %34.8 olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Aktif ve latent TB'nin ayırımında QFT-GIT tanı değeri

Grup	QFT-GIT pozitif n (%)	QFT-GIT negatif n (%)	Toplam
Aktif akciğer TB	12 (75.0)	4 (25.0)	16 (100.0)
Latent TB	15 (65.2)	8 (34.8)	23 (100.0)
Toplam	27 (69.2)	12 (30.8)	39 (100.0)

Aktif akciğer TB' li olgularda QFT-GIT pozitiflik oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($\chi^2= 13.887$, $p= 0.000$). Aktif akciğer TB' nin saptanmasında QFT-GIT testinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %85.7 olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Aktif TB tanısında QFT

Grup	QFT-GIT pozitif n (%)	QFT-GIT negatif n (%)	Toplam
Aktif akciğer TB	12 (75.0)	4 (25.0)	16 (100.0)
Kontrol	3 (14.3)	18 (85.7)	21 (100.0)
Toplam	15 (40.5)	22 (59.5)	37 (100.0)

QFT-GIT pozitiflik oranı latent TB'li olgularda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($\chi^2= 11.780$, $p=0.001$). Bu durumda latent TB'nin saptanmasında QFT-GIT testinin duyarlılığı %65.2, özgüllüğü %85.7 olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Latent TB tanısında QFT-GIT'in tanı değeri

Grup	QFT-GIT Pozitif n (%)	QFT-GIT Negatif n (%)	Toplam
Latent TB	15 (65.2)	8 (34.8)	23 (100.0)
Kontrol	3 (14.3)	18 (85.7)	21 (100.0)
Toplam	18 (40.9)	26 (59.1)	44 (100.0)

Tablo 8. Skar sayısına göre QFT

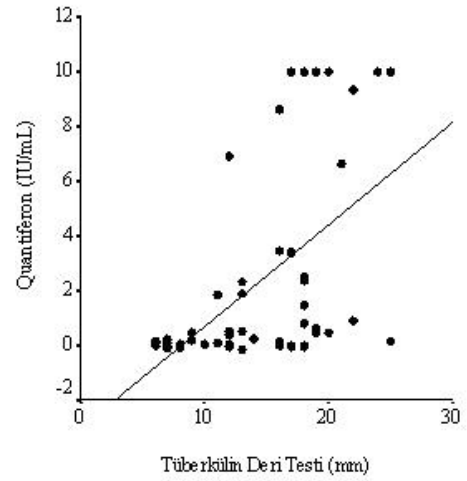
Skar sayısı	Aktif akciğer TB		Latent TB		Kontrol	
	TDT (mm)	QFT-GIT (IU/mL)	TDT (mm)	QFT-GIT (IU/mL)	TDT (mm)	QFT-GIT (IU/mL)
0	13.0±1.1	1.0±1.1	-	-	-	-
1	14.9±4.0	2.3±3.0	19.0±2.0	8.8±1.9	8.4±2.6	0.08±0.18
2	13.7±2.9	1.2±1.9	18.9±2.8	4.1±4.7	10.5±2.3	0.29±0.6
3	-	-	19.8±3.8	3.4±4.7	-	-

Tüm olgular dikkate alındığında TDT ve QFT-GIT testi arasında orta derecede bir uyum olduğu görüldü (% 71.66, $\kappa= 0.433$) (Tablo 7).

Tablo 7. Tüm olgularda TDT ve QFT-GIT sonuçları arasındaki uyumluluk

TDT	QFT-GIT Pozitif n (%)	QFT-GIT Negatif n (%)	Toplam
Negatif	8 (27.6)	21 (72.4)	29 (100.0)
Pozitif	22 (71.0)	9 (29.0)	31 (100.0)
Toplam	30 (50.0)	30 (50.0)	60 (100.0)

QFT-GIT testi ile TDT arasında pozitif korelasyon saptandı ($r= 0.527$; $p= 0.000$) (Şekil 1).

**Şekil 1.** QFT-GIT testi ile TDT arasındaki ilişki

Tüm gruplarda, BCG skar sayısına göre TDT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), benzer şekilde tüm gruplarda BCG skar sayısına göre QFT-GIT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

TARTIŞMA

Çalışmamızda latent TB'lu olgularda TDT ortalaması ve QFT-GIT ortalamaları aktif TB'lulara göre daha yüksek olarak saptandı. Latent TB'lularda aktif TB'lulara göre ve aktif TB'lularda kontrol grubuna göre QFT-GIT pozitiflik oranı daha yüksekti. Sağlıklı kontrollere göre TB enfeksiyonu veya hastalığının saptanmasında QFT-GIT testinin özgüllüğü yüksek fakat aktif ve latent TB'nin ayırımında özgüllüğü düşük olarak saptandı.

Değerlendirmeyi yapanlar arasındaki farklılıklar, hastaların testin okunması için ikinci kez görülmesi gerekliliği gibi sınırlandırmalara rağmen TDT, latent olarak infekte kişilerde aktif hastalığı öngörebilmesi ve TDT sonuçlarına göre tanı konmuş latent TB'lu olguların profilaksisi ile aktif hastalık riskinin %60 kadar azaltılması nedeniyle bugün hala yaygın olarak kullanılmaktadır. TDT'nin önemli bir avantajı da düşük maliyetli olması ve ek laboratuvar donanımına gerek olmamasıdır (7, 8).

TDT yanıtından sonra, kanda INF- γ tespiti yapan testler geliştirilmiş ve TB tanısında yayma ve kültür yerine kullanılabilirliği bildirilmiştir. INF- γ ELISA sonuçları ile hasta ve kontrol grubundan elde edilen TDT sonuçları arasında iyi bir korelasyon vardır. Aktif TB'lu olgularda QFT-GIT testinin duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %95-98 bulunmuştur (9). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) 2010'da yayınladığı son rehberde TB enfeksiyon tarama testi olarak TDT'nin yanında kanda INF- γ düzeyini ölçen QFT-GIT testi de önerilmektedir (10). Çalışmamızda latent TB'lu olguların hepsinde TDT 15 mm üzerinde olmasına rağmen olguların 15'inde (% 65.2) QFT-GIT pozitif saptandı. TDT'nde yalancı pozitif yanıt genellikle TDT antijeni ile paylaşılan diğer mikobakteri antijenlerinden kaynaklanmaktadır. Bu da NTM ile enfeksiyona bağlı çapraz reaksiyon veya BCG aşılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çapraz reaksiyonların hangi mikobakteri türüne bağlı olduğunun ayırt edilebilmesi mümkün değildir. Ancak endürasyon çapı ne kadar büyükse bunun *M. tuberculosis*'e bağlı olma olasılığı o kadar yüksektir. Aynı şekilde BCG aşısına bağlı çapraz reaksiyonun ayırt edilebilmesi de zordur. Endürasyon çapı büyük olanlarda, TB'lu birey ile temas öyküsü olanlarda, ailede TB hastalığı öyküsü olanlarda veya TB enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu yerlerde yaşayanlarda, aşı ile test arasında uzun bir süre geçmiş olanlarda reaksiyonun *M. Tuberculosis* enfeksiyonuna bağlı olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10).

Çalışmamızda TDT pozitif latent TB'lu olgularda ortalama TDT değerlerinin yüksek olması, olguların %95.7'sinde TB temas öyküsü olması nedeniyle pozitifliğinin yüksek olasılıkla *M. Tuberculosis*'e bağlı olduğunu düşündürmüştür ancak ülkemizde rutin BCG aşısının uygulanması nedeniyle çapraz reaksiyonların ve yalancı pozitifliklerin olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda latent TB'un tanısı TDT'ne göre yapılmış olup çalışma sonuçlarına göre bu olgularda QFT-GIT testi duyarlılığı düşük olarak saptanmıştır.

Sağlıklı kişilerden farklı olarak aktif TB'lu hastaların %10-25 kadari başlangıçta TDT'ne reaksiyon vermemektedir. Çalışmamızda aktif TB hastalarının %50'sinde TDT negatif olarak saptandı. Aktif TB'nun saptanmasında QFT-GIT duyarlılığı %75, özgüllüğü %85.7, latent TB saptanmasında ise duyarlılık %65.2, özgüllük %85.7 olarak bulundu.

Ancak aktif ve latent TB ayırımında QFT-GIT testinin özgüllüğünün çok düşük olduğu gözlemlendiğinden aktif ve latent TB'lu olguların ayırımında testin katkısının az olduğu düşünüldü (duyarlılık %75, özgüllük %34.7). Yapılan bir çalışmada aktif akciğer TB'lu olgularda QFT-GIT testinin duyarlılığı %64 olarak saptanmış ve bu olgular ile ev içi temas olanlarda QFT-GIT testi pozitifliği ise %58.8 olarak bulunmuştur (11). Kültür pozitif TB hastalarında yapılan bir diğer çalışmada da QFT-GIT duyarlılığı %89 ve özgüllük %98.1 olarak bildirmiştir (12). Kunimoto ve ark. (13) 1446 TDT pozitif olgunun 566'sında (%39.6) QFT pozitif olarak saptanmıştır. Multivariate analizde yaşlı olmanın, TDT çapının büyük olmasının, TB sık görülen bölgede doğmanın, TB öyküsü olmasının ve X-ray incelemede geçirilmiş TB bulgularının varlığının QFT pozitifliği ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Streeton ve ark. (14) 952 kişilik bir çalışmada, QFT testinin tanı değerini TDT ile karşılaştırdıklarında QFT'nin duyarlılığını %90, özgüllüğünü %98 olarak saptamışlardır. QFT'un latent TB enfeksiyonunu erken saptamada (BCG aşılı populasyon da dahil olmak üzere), TDT'ne göre daha yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı olduğu sonucuna varmışlardır. Bu araştırmacılar testi, aktif TB hastalığı olan ve daha önce tedavi edilmiş TB olgularında uygulamışlar; aktif hastalıkta %83, daha önce tedavi edilmiş olgularda %59 pozitiflik saptamışlardır ve bu sonuçlara göre INF- γ düzeyinin tedavinin etkinliğini izlemede faydalı olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda TDT ile QFT-GIT testi arasında orta derecede bir uyum olduğu görüldü (% 71.66, $\kappa= 0.433$). Saracino ve ark.'nın (15) 279 göçmende QFT-GIT ile TDT arasındaki uyumu değerlendirdiği çalışmalarında 279 göçmenin 72'sinde (%25.8) TDT pozitif, 107'sinde (%38.3) ise QFT-GIT pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada göçmenlerin 58'inde (21%) QFT-GIT pozitif olduğu halde TDT negatif ve 23 olguda (8%) QFT-GIT negatif iken TDT pozitif olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre QFT-GIT pozitif/TDT negatif arasında önemli bir uyumsuzluk bildirilmiştir. Çalışmamızda TDT pozitif olan latent TB'lu olguların 8'inde (%34.8) QFT-GIT negatif olarak saptandı. TDT negatif olan kontrol grubundan 3 (%14.3) olguda ise QFT-GIT pozitif olarak bulundu.

Brock ve ark.'nın (9) çalışmasında latent TB enfeksiyonu açısından QFT-G ve TDT'nin uyumunun iyi olduğunu bildirilmiş (%94) ve QFT-G testinin BCG aşılmasından etkilenmediğini gösterilmiştir. Genel olarak konuyla ilgili yapılan çalışmalarda *invivo* ve *invitro* olan bu iki testin uyumu iyi olarak bildirilmekle birlikte (4, 16) CDC'nin yaptığı çok merkezli çalışmalarda latent TB'si olan kişilerde, QFT ve TDT sonuçlarında orta derecede uyum olduğu bildirilmiş ve TDT ve QFT testlerinin aynı immünolojik parametreleri ölçmediği ve birbirinin yerine kullanılmaması gerektiği konusunda bir kılavuz hazırlanmıştır (5). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise, TDT'i negatif olan kişilerde QFT test sonuçlarının daha uyumlu olduğu (17) ve test uygulanan kişiler daha önce BCG ile aşılanmamışlarsa QFT sonuçlarının daha doğru bulunduğu (BCG yapılanlarda uyum %41.5, yapılmayanlarda uyum %80.3, $p<0.0001$) bildirilmiştir (18). TDT ve QFT-GIT testinin uyumunu iyi (%83, 1, $\kappa=0, 60$) olarak bulunduğu bir çalışmada TDT testi pozitif olanlarda uyum (QFT testinin de pozitif olması) %65 iken, TDT testi negatif olanlarda uyum (QFT-GIT testinin de negatif olması) %90 olarak saptanmış ve BCG aşılmasının TDT'nde yalancı pozitifliğe yol açtığı ve INF- γ ölçümlerinin daha önceki

aşılardan daha az etkilendiğini belirtilmiştir (19). Johnson ve ark. ise (20) tıp öğrencilerinde yaptıkları bir çalışmada aşılardan 5 ay önce ve sonra yaptıkları IFN- γ ölçümlerinde aşılama ile IFN- γ değerinin değiştiğini bildirmişlerdir. Ancak bu etkinin hayvan deneylerinde gösterildiği gibi kısa süreli olabileceği de bildirilmektedir (21). Mazurek ve ark.'nın (10) yaptıkları başka bir çalışmada TDT negatif olan, IFN- γ ölçümleri ise pozitif olan latent TB olguları da saptanmıştır. Bu çalışmada yalancı pozitif TDT sonuçları olmasına rağmen yalancı IFN- γ ölçüm pozitifliği için risk faktörleri gösterilemediğini bildirilmiştir. Converse ve ark.'nın (22) uyuşturucu bağımlılarında ve HIV pozitif olgularda yaptıkları çalışmalarında IFN- γ ölçümlerinin TDT'nden daha duyarlı olduğu saptanmış ve iki test arasındaki uyumun zayıf olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise TDT negatif sağlıklı bireylerin 3'ünde (%14) QFT-GIT pozitifliği. Bizim araştırmamız kapsamında literatürde QFT-GIT için yalancı pozitif durumun bildirilmediği görülmüştür. Bu nedenle bu durum yüksek olasılıkla TDT'nin yalancı negatifliğine bağlanmıştır. TDT pozitif ve QFT-GIT testi negatif olan sonuçlar; NTM ile maruziyet ya da BCG aşılması lehine değerlendirilebilir. TDT negatif QFT-GIT testi pozitif olan sonuçlar ise; QFT testinin cilt testine göre daha duyarlı oluşuna bağlanabilir. İki test arasındaki uyumsuzluk TDT okumalarındaki subjektiviteye de bağlanabilir (22).

Çalışmamızda ortalama QFT-GIT değerleri, aktif TB olgularında 1.9 ± 2.6 IU/mL, latent TB olgularında 4.6 ± 4.6 IU/mL, kontrol grubunda 0.2 ± 0.4 IU/mL olarak bulundu. Ortalama QFT-GIT değerleri en yüksek olarak latent TB'lu olgularda saptanmıştır. Ancak latent TB'lu hastalar ile aktif TB'lular arasında QFT-GIT pozitifliği açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Ayrıca QFT-GIT testi aktif TB hastalarının 12'sinde (%75), latent TB olgularının 15'inde (%65.2) pozitif iken, kontrol grubunda 3 (%14.3) olguda pozitif olarak bulunmuştur. Kontrol grubuna göre aktif TB veya latent TB'lu saptamada QFT-GIT testinin özgüllüğü ve duyarlılığı hesaplandığında testin özellikle özgül olduğu kabul edilebilir ve *M. Tuberculosis*'in saptanmasında önerilebilir bir test olduğu söylenebilir. Fakat aktif ve latent TB'yi ayırmada özgüllüğün belirgin azalmasından dolayı QFT-GIT pozitifliğinin hastalık veya enfeksiyon ayırımında faydalı olmayacağı şeklinde yorumlanmıştır.

Birden fazla antijen kullanılması, uygulanan kişilerde kalıcı antijenik etki bırakmaması, sonuçların değerlendiren kişiye göre değişmemesi, spektrofotometrik olarak saptanma-

sı ve hastanın bir daha görülmesinin gerekli olmaması QFT-GIT testinin avantajlarıdır. QFT testi için tam kan alınması, kan alındıktan sonra en geç 12 saat içinde antijenlerle işlem yapılması gerekmesi bu testin kullanımını sınırlamaktadır (5). QFT-GIT testinin reaktivasyon TB'ü olan hastalarda tanı amaçlı kullanımı konusundaki çalışmalar çelişkilidir. Literatürde QFT testinin reaktivasyon TB'ü olan hastalarda mitojen uyarımı çoğu kez gerçekleşmediği için başarısız olduğu ve bu yüzden kullanılmaması gerektiği belirtilen yayınlar mevcuttur. Reaktivasyon TB'si olan hastalarda IFN- γ yanıtının baskılandığı ve baskılanmanın derecesinin hastalığın ciddiyeti, ilerlemesi ve hastanın tedavi almamasıyla doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (5). Çiçek ve ark. (16) reaktivasyon TB'ü olan hastaların tedavisi başlanmadan önce QFT-GIT testi için örnek almıştır. QFT-GIT testi bu hastaların sadece yedisinde (7/21, %33.3) olumlu sonuç vermiştir. Bizim çalışmamızda da QFT-GIT testi için örnekler tedavi öncesi alınmış ve aktif TB'ü olan hastaların %25'inde QFT-GIT testi negatif olarak saptanmıştır.

Kinyoun boyama skorlamasında, hastada basil miktarı arttıkça QFT-GIT testinin IFN- γ yanıtını ölçme olasılığının düştüğü bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ise, tedavi öncesi aktif TB'li hastalarda QFT-GIT'in duyarlılığı TDT'nden daha yüksek bulunmuş, ancak bu kişiler daha önceden BCG ile aşılanmışlarsa özgüllük ve duyarlılığın çok düştüğü bildirilmiştir (23). Ülkemizde rutin BCG aşısı yapıldığından dolayı ve çalışmamızda da aktif, latent TB'un ayırımında QFT-GIT'un özgüllüğünün düşük saptanmasından dolayı bu testin aktif TB'lu olgularda tanı açısından ülkemizde kullanımının çok da uygun olmayacağını düşündürmüştür.

Çalışmamızda olgu sayısı azdır. Bu nedenle yatığımız değerlendirme sınırlı kalmıştır. Bu konuda, özellikle aktif akciğer TB tanısında interferon γ salınım testlerinin (IGRA) değerinin araştırıldığı daha geniş hasta serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, latent TB enfeksiyonunun ve aktif TB'lu hastaların saptanmasında QFT-GIT'un kullanılabilirliği düşünülebilir. Ancak testin aktif hastalık ve latent enfeksiyon ayırımında özgüllüğünün düşük olmasından dolayı faydalı olamayacağı sonucuna varılmıştır. Ayrıca QFT-GIT ile TDT arasında pozitif korelasyon saptanmış olması ve QFT-GIT'un maliyetinin yüksek olması nedeniyle özellikle ülkemiz şartlarında TDT'ne daha üstün gibi görülmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. T.C Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, 1. Baskı, Ankara: Rekamay Ltd. Şti, 2003: 1-122.
2. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395.
3. Shinnich MT, Good RC. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. Clin Infect Dis 1995; 2: 291-299.
4. Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth T, et al. Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8: 339-345.
5. Mazurek GH, Villarino ME. Recommendation and reports. MMWR 2003; 52: 15-18.
6. Elsie L, SH. Robert Evolution and Current Use of the Tuberculin Test. Clinical Infect Dis 2002; 34: 365-370.
7. Kwamanga DO, Swai OB, Agwanda R, Githui W. Effect of non-tuberculous Mycobacteria infection on tuberculin results among primary school children in Kenya. East Afr Med J 1995; 72: 222-227.
8. Snider DE Jr. Bacille Calmette-Guerin vaccination and tuberculin skin tests. JAMA 1985; 253: 3438-3439.
9. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. Comparison of Tuberculin Skin Test and New Specific Blood Test in Tuberculosis Contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 65-69.

10. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-5): 1-25.
11. Adetifa IM, Lugos MD, Hammond A, et al. Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in The Gambia. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 122.
12. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
13. Kunimoto D, Der E, Beckon A. Use of the QuantiFERON-TB Gold test to confirm latent tuberculosis infection in a Canadian tuberculosis clinic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 726-730.
14. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and Specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 26: 443-450.
15. Saracino A, Scotto G, Fornabaio C, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) for the screening of latent tuberculosis in recent immigrants to Italy. *New Microbiol* 2009; 32: 369-76.
16. Çicek C, Çok G, Özhan M, Yaygın YE, Bilgiç A. Latent ve aktif tüberkülozu olan hastalarda tüberkülin deri testi ile quantiferon tb testinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20: 15-18.
17. Codecasa LR, Ferrarese M, Penati V, et al. Comparison of tuberculin skin test and Quantiferon immunological assay for latent tuberculosis infection. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63: 158-162.
18. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 631-635.
19. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL. Comparison of a Whole-Blood Interferon gamma assay with Tuberculin Skin Testing for Detecting Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection. *JAMA* 2001; 286: 1740-1747.
20. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, et al. Tuberculin-purified protein derivative, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after Mycobacterium bovis BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 934-937.
21. Buddle BM, De Lisle GW, Pfeffer A, Aldwell FE. Immunological responses and protection against Mycobacterium bovis in calves vaccinated with a low dose of BCG. *Vaccine* 1995; 13: 1123-1130.
22. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlahov D, Graham NM. Comparison of a tuberculin interferon- assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997; 176: 144-150.
23. Dockrell HM, Weir RE. Whole blood cytokine assays-a new generation of diagnostic tests for tuberculosis *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 441-442.

Gönderilme Tarihi: 10.08.2010