

Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilit Hastalarında Anti-TNF Alfa Tedavi Öncesi Latent Tüberküloz Taramasında Tüberkülin Deri Testi ve İnterferon Gama Salınım Testinin Karşılaştırılması

Comparison of Tuberculin Skin Test and Interferon Gamma Release Test in Latent Tuberculosis Screening Before Anti-TNF Alpha Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis

Gonca DOĞRU^{1*}, Mehmet ŞAHİN²

¹Isparta Şehir Hastanesi, Isparta-Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Isparta-Türkiye

Ö Z E T

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA) gibi iki farklı patofizyolojik yolağa sahip ve kullanılan immünsupresif tedavilerin farklı olduğu hastalıkta latent tüberküloz enfeksiyonu taraması (LTBE) için kullanılan tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salgı testi (İGST) karşılaştırmayı amaçladık. **Materyal-Metod:** Çalışmaya 85 AS ve 75 RA hastası dahil edildi. Hastalık aktivasyonu nedeniyle biyolojik tedavi planlanan hastalara LTBE amaçlı TDT ve İGST yapıldı. TDT, Mantoux yöntemi kullanılarak uygulandı. İGST için dördüncü sürüm ve elisa temelli bir test olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) kullanıldı. **Bulgular:** RA grubunda TDT 27 (%36) hastada pozitif, 48 (%64) hastada negatif olarak saptandı. TDT ile pozitif saptanan 27 hastanın QuantiFERON-TB gold testi ile 1 (%3,7) hasta belirsiz, 15 (%55,5) hasta negatif, 11 (%40,7) hasta pozitif olarak tespit edildi. Her iki testin RA hastalarında kappa değeri 0,440 tespit edildi ve orta uyumlu olarak değerlendirildi. AS grubunda ise TDT 44 (51,8) hastada pozitif, 41 (%48,2) hastada negatif olarak hesaplandı. TDT ile pozitif olarak tespit edilen 34 (%77,3) hasta QuantiFERON-TB gold testi ile negatif olarak değerlendirildi. İki testin AS hastalarında uyumu (kappa testi) düşük (0,184) olarak saptandı. **Sonuç:** TDT ve İGST' i birbiri ile uyumu yüksek olan testler değildir. Bu nedenle her ne kadar LTBE taramasında TDT öncelikli olarak önerilse de romatolojik hastalar gibi seçilmiş hasta gruplarında İGST öncelikli tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: İnterferon Gama Salınım testi, Tüberkülin Deri Testi, Tüberküloz

Alınış / Received: 19.01.2021 Kabul / Accepted: 11.02.2021 Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2021

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare the tuberculin skin test (TST) and the interferon gamma release test (IGRT) for latent tuberculosis (LTBI) screening in patient with ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA) that have two different pathophysiological pathways and the immunosuppressive therapies used. **Material-Method:** 85 AS and 75 RA patients were included in the study. TST and IGRT for LTBI were performed in patients who were planned biological therapy due to disease activation. TST was applied using the Mantoux method. QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) was used for IGRT, a fourth version and a ELISA-based test. **Results:** In the RA group, TST was positive in 27 (36%) patients and negative in 48 (64%) patients. In the QuantiFERON-TB gold test of 27 patients who were found to be positive with TST, 1 (3.7%) was uncertain, 15 (55.5%) patients were negative, and 11 (40.7%) patients were positive. The kappa value of both tests in RA patients was determined to be 0.440 and was considered to be moderate. In the AS group, TST was positive in 44 (51.8) patients and negative in 41 (48.2%) patients. In this group, 34 (77.3%) patients who were found to be positive by TST were evaluated as negative by the QuantiFERON-TB gold test. Agreement of the two tests in AS patients (kappa) was found to be low (0.184). **Conclusion:** TST and IGRT are not tests with high agreement with each other. Therefore, although TST is recommended primarily in LTBI screening, IGST may be preferred in selected patient groups such as rheumatologic patients.

Keywords: Interferon Gamma Release test, Tuberculin Skin Test, Tuberculosis



1. Giriş

Romatoid artrit (RA) ve spondiloartropati (SpA) toplumda sık görülen romatolojik hastalıklardır. RA, küçük eklem inflamasyonu ile giden sistemik bir hastalıktır ve prevalansı %0,5-1'dir (1). SpA ise daha çok aksiyel iskeleti tutar ve prevalansı toplumlar arası farklılıklar gösterir. Erkekleri kadınlara kıyasla 2-3 kat daha fazla etkilemektedir (2). Hastalıkların patogenezlerinin daha iyi açıklanması ile daha etkin tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır. Biyolojik tedavilerin RA ve SpA tedavisinde yerini alması ile gerek yapısal hasarın önlenmesi gerekse hastaların hayat kalitelerinin yükselmesine büyük katkı sağlamıştır. SpA ve RA tedavisinde sık kullanılan ve uzun süredir kullanımda olan infliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab, sertolizumab gibi tümör nekroz faktörü (TNF)- α bloke edici ajanlar mevcuttur (3). TNF- α bloke edici ajanların RA ve SpA tedavisinde sunduğu bu devrime rağmen özellikle tüberküloz (TB) olmak üzere enfeksiyon sıklığında artışa neden olmaktadır. TNF- α sitokini *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı oluşturulan immünolojik cevapta önemli rol oynamaktadır. Hücre içi bakterinin öldürülmesi ve yayılmasını kısıtlayan gralünom oluşmasında önemli görevleri mevcuttur. TNF- α bloke edici ajanlar bu nedenle TB riskini artırmaktadır. RA gibi TNF- α bloke edici ajanların yanında diğer immünsupresif tedavilerin (metotreksat, leflunomid, steroid v.s) birlikte kullanıldığı durumlarda tek başına kullanıma göre risk yükselmektedir (4).

Türkiye'deki TB insidansı 100 binde 14 dür. TB basili ile karşılaşan insanların sadece bir kısmında enfeksiyon gelişmektedir. Enfeksiyon gelişenlerin %5'i primer ya da progresif primer hastalık, %95'i ise latent tüberküloz enfeksiyon (LTBE) şeklindedir. Latent enfeksiyonların ise sadece %5'inde reaktivasyon görülmektedir (5). TNF- α bloke edici ajan kullanımı ile reaktivasyon sıklığı ülkedeki TB görülme sıklığına göre değişkenlik göstermektedir. Reaktivasyon gelişen vakaların yarısından fazlası akciğer dışı TB şeklindedir. Ülkemizde anti TNF- α tedavisi kullanımının LTBE riskini 10-20 kat arttırdığı düşünülmektedir. Anti TNF- α tedavisi kesilmesi sonrası bile TB reaktivasyon riski devam etmektedir. Bu nedenle biyolojik tedavi özellikle TNF- α bloke edici ajanlar başlamadan önce gerek ulusal gerekse uluslararası dernekler tarafından latent tüberküloz taraması yapılması önerilmektedir (6,7). LTBE tarama ve tanısında altın standart bir test olmamakla birlikte günlük pratikte tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (İGST) kullanılmaktadır. Kullanılan bu testler ile TB basiline karşı gelişen hücrel immünite cevabı değerlendirilir (8). Ülkemizde ilk test olarak TDT tercih edilmektedir. BCG aşısı olmayan hastalarda endurasyon 5 mm ve üzeri, olan hastalarda 10 mm ve üzeri pozitif olarak kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. Endurasyon 5 mm altında olan vakalarda 1-3 hafta sonra testin tekrar yapılması veya İGS yapılması önerilmektedir. Kortikosteroid ve immünsupresif tedavi kullanımı TDT de yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. İGST ise ilk tarama testi olarak kullanıldığında pozitif saptandığı durumlarda koruma tedavisi verilmektedir (6). Çalışmamızda ankilozan spondilit (AS) ve RA gibi iki farklı patofizyolojik yolağa sahip ve immünsupresif tedavilerin farklı kullanıldığı hastalıkta LTBE taraması için kullanılan TDT ve İGST testini karşılaştırmayı amaçladık.

2. Materyal ve Metod

Çalışmamıza, SpondyloArthritis International Society (ASAS) sınıflandırma kriterlerine göre AS tanısı konulan 85 hasta ve 2010 RA sınıflandırma kriterleri ile RA tanısı konulan 75 hasta dahil edildi (9,10). Çalışmamız hastane tabanlı retrospektif bir çalışmadır. 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri, aktif TB enfeksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, primer veya edinsel immün yetmezliği, kanser tanısı olan, uzun süre kortikosteroid tedavi alan (2-4 hafta 15 mg üzeri prednizolon), organ veya hematolojik transplantasyon yapılan, diğer romatolojik hastalıkların eşlik ettiği, öncesinde biyolojik tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma protokolü için XXXX Üniversitesi Etik kuruldan onay alındı.

TDT, Mantoux yöntemi kullanılarak uygulandı. Hastaların sol önkolunun üst ve iç kısmına, deri içine, cilt temizlemek için herhangi bir antiseptik kullanılmadan, 0,1 ml Purified protein derivative (PPD) verildi. 27 gauge kalınlıkta iğne kullanılarak 6-10 mm çaplı bir kabarcık oluşturuldu. Uygun şekilde yapılmayan hastalara birkaç cm uzağına ikinci test uygulandı. Test yapıldıktan 72 saat sonra endürasyon (kabartı) önce inspeksiyon ve palpasyonla saptanıp işaretlendi. Endürasyon çapı cetvelle milimetrik olarak ölçülerek kayıt edildi. 5 mm ve üzeri değerler pozitif olarak kabul edildi. 5 mm altı değerler için 1-3 hafta içerisinde tekrar TDT yapıldı ve tekrar değerlendirildi. 5 mm ve üzeri pozitif, 5 mm altı negatif olarak değerlendirildi (5).

IGST, *M. tuberculosis*'e özgü RD1 "region of difference" (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) ve CFP10 (culture filtrate protein 10) antijenlere benzeşen peptid antijenlerine karşı hücre aracılı bağışık yanıtı ölçer. Bu proteinler hiçbir BCG suşunda veya *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. marinum* dışındaki çoğu tüberküloz dışı mikobakteride bulunmaz. Bu antijenler IFN- γ yapımını ve salınımını uyarır. IFN- γ 'nın saptanması ve ölçülmesi ile test pozitif, negatif veya belirsiz olarak değerlendirilir. Çalışmamızda IGST' nin dördüncü sürümü olan ve elisa temelli bir test olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) kullanıldı. QFT-GP testi için her birine 1 ml kan olmak üzere gri, mor ve kırmızı renkte 3 tüpe kan alındı. Gri tüp antijen veya mitojen içermeyen nil kontrol, mor tüp mitojen phytohaemagglutinin içeren ve kırmızı tüp ESAT-6 veya CFP-10 içeren tüplerdi. 3 tüp 37 °C'de 16-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonrası 2000 ve 3000 RCF'de (Relatif Santrifüj Kuvveti) 15 dakika santrifüj edildi. IFN- γ konsantrasyonları belirlendi ve optik yoğunluk değerleri hesaplandı. IFN- γ seviyesi $\geq 0,35$ IU/mL olduğunda pozitif ve IFN- γ seviyesi $< 0,35$ IU/mL olduğunda negatif olarak kabul edildi (5).

Çalışmaya katılan hastaların 3 aylık aralarla Romatoloji poliklinik kontrolleri yapılması nedeniyle hastaya ait laboratuvar verilerine hastane sisteminden ulaşıldı. 8 saatlik açlık sonrasında sabah kan örneklerinden çalışılan açlık kan şekeri, kreatinin, alanine aminotransferase (ALT), tam kan sayımı (TKS), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) tetkikleri kayıt edildi. ESH, Westergren yöntemi (mm/s) ve CRP seviyesi nefelometri (mg/dl) ile ölçüldü. Kreatinin ve ALT, Beckman AU 5800 Autoanalyzer (Beckman Coulter Inc., USA) ile enzimatik metod kullanılarak ölçüldü. Romatoid faktör (RF) nefrometrik yöntem ile, Anti siklik sitrüllemiş peptid (Anti-CCP) elisa yöntemi ile ölçüldü. Human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) analizi elisa yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz yöntemi olarak İstatistiksel analiz paket programı SPSS sürüm 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Çalışmanın güven aralığı %95 idi. Normal dağılıma sahip veriler için non parametrik bir test olan Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki sürekli değişken grubu arasındaki farklar için, anormal dağılım gösteren veriler için Mann-Whitney U test, normal dağılım gösteren veriler için Student t testi kullanıldı. P değeri 0,05' ten düşük veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.Bulgular

Çalışmamıza 85 AS, 75 RA olmak üzere 160 hasta dahil edildi. AS hastalarının yaş ortalaması $34,8 \pm 9,8$ yıl, RA hastalarınınki $41,2 \pm 10,5$ yıl olarak saptandı. AS grubunda 50 (%58,8), RA grubunda 53 (%70,7) kadın hasta bulunmaktaydı. RA grubunda 44 (%59,4) hastada RF pozitifliği, 46 (%61,4) hastada Anti CCP pozitifliği görüldü. RA hastalarında hastalık aktivite skoru (DAS28) yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilen $7,02 \pm 0,6$ olarak saptandı. RA grubunda tüm hastaların DMARD tedavi kullandığı ve ortalama steroid dozu $10,7 \pm 3,8$ mg/gün olarak tespit edildi. AS grubunda 44 (%51,7) hastada HLA-B27 testi pozitif olarak saptandı. AS grubunda hastalık aktivite skoru (BASDAI) $6,93 \pm 0,7$ olarak saptandı ve yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirildi. AS hastaların hiç biri steroid tedavi kullanmazken 8 (%9,4)'i DMARD tedavi kullanıyordu. Hasta gruplarına ait diğer laboratuvar bulguları Tablo 1'de sunulmuştur.

RA grubunda TDT 27 (%36) hastada pozitif, 48 (%64) hastada negatif olarak saptandı. TDT ile pozitif saptanan 27 hasta QuantiFERON-TB gold testi ile 1 (%3,7) hasta belirsiz, 15 (%55,5) hasta negatif, 11 (%40,7) hasta pozitif olarak tespit edildi. RA hastalarında her iki teste pozitif saptanan hasta sayısı 11 olarak görüldü. TDT ile negatif saptanan 48 hasta QuantiFERON-TB gold testi ile 47 (%97,9) negatif, 1 (%2,1) pozitif olarak saptandı. Her iki testin RA hastalarında kappa değeri 0,440 tespit edildi ve orta uyumlu olarak değerlendirildi. AS grubunda ise TDT 44 (51,8) hastada pozitif, 41 (%48,2) hastada negatif olarak hesaplandı. Bu grupta 3 hastanın sonucu QuantiFERON-TB gold testi ile belirsiz olarak tespit edildi. AS hastalarında her iki test ile 8 hasta pozitif, her iki test ile 40 hasta negatif olarak saptandı. TDT ile pozitif olarak tespit edilen 34 (%77,3) hasta QuantiFERON-TB gold testi ile negatif olarak değerlendirildi. Her iki testin uyumu kappa testi ile düşük (0,184) olarak saptandı (Tablo 2).

Steroid tedavi kullanan 75 hastanın TDT 27 (%36) hastada pozitif, 48 (64) hastada negatif saptandı. Steroid tedavi kullanmayan 85 hastanın TDT' i 44 (%51,8) hastada pozitif, 41 (%48,2) hastada negatif olarak saptandı. Steroid tedavisi altında TDT pozitif saptanan 27 hastanın QuantiFERON-TB gold testi ile 15 (%55,6)' i negatif, 11 (%40,7)' i pozitif, 1 (%3,7)' i belirsiz olarak izlendi.

Steroid kullanan hastalarda iki test arası uyum 0,452 (orta) olarak değerlendirildi. DMARD tedavi kullanımı ile iki test arası uyum kullananlarda kappa 0,411 (Orta), kullanmayanlarda 0,188 (düşük) olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar verileri

Parametreler	AS (n=85)	RA (n=75)
Yaş, (yıl)	34,8±9,8	41,2±10,5
Kadın, n (%)	50 (%58,8)	53 (%70,7)
Kreatinin, (0.66-1.09 mg/dL)	0,68±0,1	0,74±0,1
ALT, (0-34 U/L)	23,2±14,5	25,3±15,3
ESH, mm/h	16 (8-27)*	23 (15-36)*
CRP, (0-5 mg/L)	7,1 (3,3-14,3)*	8,4 (6,2-14)*
RF pozitifliği		44 (%59,4)
Anti-CCP pozitifliği		46 (%61,4)
HLA-B27 pozitifliği	44 (%51,7)	
Hastalık süresi, ay	12 (8-23,5)*	20 (12-32)*
Sigara kullanımı, n (%)	29 (%34,1)	15 (%20)
BCG skar	80 (%84,1)	73 (%97,4)
DAS28		7,02±0,6
BASDAİ	6,93±0,7	
DMARD kullanımı, n (%)	8 (%9,4)	75 (%100)
Steroid doz, günlük (mg)	0	10,7±3,8

AS: Ankilozan spondilit; RA: Romatoid artrit; ALT: Alanine Transaminase; ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: Romatoid faktör; Anti-CCP: anti siklik sitriline peptid antikörleri; DAS28: Disease activity score (hastalık aktivite skoru); HLA: Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijeni); BASDAİ: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi); DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç)
* Değerler median olarak sunulmuştur (25-75 çeyrekler arası aralıklar)
Diğer değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.

Tablo 2. RA ve AS hastalarında TDT ve Quantiferon TB gold testi arası uyum

	Negatif veya belirsiz QuantiFERON-TB	Pozitif QuantiFERON-TB
RA (n=75)		
Negatif TDT, n (%)	47 (%62,7)	1 (%1,3)
Pozitif TDT, n (%)	16 (%21,3)	11 (%14,7)
Kappa (p değeri)	0,440 (p<0.001)	
AS (n=85)		
Negatif TDT, n (%)	41 (%48,2)	0 (%0)
Pozitif TDT, n (%)	36 (%42,4)	8 (%9,4)
Kappa (p değeri)	0,184 (p=0,003)	

RA: romatoid artrit, AS:Ankilozan spondilit, TDT:Tüberkülin deri testi

Tablo 3. Steroid ve DMARD kullanan hastalarda TDT ve Quantiferon TB gold testi arası uyum

	Kappa (p)	Standart hata	Uyum gücü
Steroid tedavi kullanan (n=75)	0,452 (p<0.001)	0,92	Orta
Steroid tedavi kullanmayan (n=85)	0,181 (p=0.003)	0,59	Düşük
DMARD tedavi kullanan(n=83)	0,411 (p<0.001)	0,94	Orta
DMARD tedavi kullanmayan (n=77)	0,188 (p=0.004)	0,62	Düşük

TDT:Tüberkülin deri testi, DMARD: hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

4. Tartışma

Romatoloji pratiğinde Anti-TNF alfa tedaviler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları kullanımı sonrası TB enfeksiyonunda belirgin bir artış dikkati çekmiştir. TNF- α bloke etmenin, TB granülom oluşumunu ve büyümesini olumsuz yönde etkilediği, reaktivasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. Bu nedenle LTBE tarama prosedürleri geliştirilerek reaktivasyon oranları azaltılmıştır. TDT ve IGST sıklıkla kullanılan 2 tarama testidir fakat hangi testin küresel ölçekte optimal olduğu çelişkilidir. Bu nedenle anti-TNF alfa tedavi kullanacak hastalar için ulusal yaklaşımlar ve tarama önerileri oluşturulmuştur (11,12). Türkiye için 2019 TB tanı ve tedavi rehberinde LTBE taramasında TDT ve IGST'in ilk test olarak kullanılabilmesi ancak ülkemizde öncelikle TDT yapılmasının tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir (5). Çalışmamızda RA ve AS hastalarına TDT ve IGST birlikte uygulanmış ve iki test arası uyumun düşük ve orta olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda AS grubunda TDT pozitifliğinin RA kıyaslandığında belirgin olarak daha fazla olduğu saptandı. AS grubunda %51,8, RA grubunda ise %36 TDT pozitifliği görüldü. Toplam hastada TDT pozitifliği %44 iken IGST pozitiflik oranı %12,5 tespit edildi. Romatoloji polikliniğinde LTBE taraması olarak TDT kullanıldığında %44 hastaya izoniazid (INH) profilaksisi verilmesi gerekirken IGST ile bu oran %12,5'e azaltılmaktadır. Bu da gereksiz ilaç tedavisi kullanımı, maliyet ve yan etki gibi sorunları azaltacaktır. Guozhong Zhou ve ark. yaptığı TDT ve IGST arası prediktif değerleri karşılaştıran sistematik inceleme ve metaanaliz sonucu IGST belirgin olarak LTBE tespit etmekte ve aktif hastalığa ilerlemeyi öngörmekte TDT' ne kıyasla 2 kat daha etkin bir test olduğunu vurgulamaktadır (11). 842 romatolojik hastanın dahil edildiği biyolojik tedavi öncesi TDT ve IGST karşılaştıran başka bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde TDT pozitifliği %46,2, IGST pozitifliği ise %18,5 saptanmıştır (13). TDT de duyarlılık ve özgünlük oranları düşüktür. Yalancı pozitiflik oranı %15-25 arası değişmektedir. Yalancı pozitifliğin en önemli nedeni BCG aşısıdır. BCG aşısı yapılanlarda TDT pozitiflik sınırları, aşı yapılmayanlara kıyasla daha büyüktür (14,15). Endurasyon boyutu daha büyük kabul edilerek yalancı pozitiflik oranları her ne kadar azaltılmaya çalışılsa da özellikle romatolojik hastalıklar gibi immünespresif kullanım dozları ve süreleri farklı hastalarda bu boyutu standart hale getirmek zordur. Ülkemizde BCG aşısı ulusal aşı takviminde yer alması nedeniyle ülke geneli yaygın şekilde uygulanmaktadır. Çalışmamızda sadece 7 (%4,2) hastanın BCG skarı saptanmadı.

Çalışmamızda hasta gruplarında IGST pozitiflik oranları birbirine benzerlik gösterirken TDT' de steroid ve immünespresif tedavi alan RA grubunda AS' e kıyasla daha az oranda pozitiflik saptandı. Bu da TDT endurasyon çapının steroid ve DMARD tedavilerden etkilendiğini ve geç tip hücreyel yanıtın bozulduğunu göstermektedir. Çalışmamızda steroid ve DMARD kullanımı ile iki test arası uyumun artış göstermesi TDT' de ortaya çıkan baskılanma nedeni olabilir. Agarwal ve ark. çalışmasında RA hastalarında steroid ve methotreksat tedavisi kullanımının TDT' ne etkisi incelenmiş ve yakın dönemde steroid tedavi kullanımının TDT' i negatifleştirdiği vurgusunda bulunulmuştur (16). Yılmaz ve ark. yaptığı sistemik lupus eritematozus hastalarında LTBE taraması çalışmasında IGST' inin immünespresif tedavi ve BCG aşısı yaptırmaktan TDT' e göre daha az etkilendiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde immünespresif alan grupta iki test arası uyumun, TDT negatifliği artması nedeniyle, orta düzeyde olduğu saptanmıştır (17). Bazı çalışmalarda steroid ve immünespresif tedavi kullanımının hem TDT hem de IGST etkilediği ve yalancı negatiflik oranlarının arttığı belirtilmektedir (18,19). Bizim çalışmamızda TDT tedaviden etkilenirken IGST sonuçları steroid ve DMARD tedavi alan ve almayan grupta benzerlik göstermektedir.

LTBE taramasında gerek TDT gerekse IGST altın standart testler değildir. Her iki testin de kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. TDT' nin, test maliyeti düşük bir test olması, testin uygulanması için laboratuvar gerektirmemesi gibi avantajları varken BCG aşısı ile çapraz reaksiyon, değerlendirmeye bağlı değişken sonuç, booster (pekiştirici) etkisi, testin değerlendirilmesi için 2. kez ziyaret gerektirmesi ve 48-72 saat süresinde testin sonuçlanması gibi dezavantajları vardır (20,21). IGST' i ise BCG ile çapraz reaksiyon göstermeme, değerlendirmeye bağlı değişken sonuç olmaması, booster etkisinin olmaması, test için bir kez ziyaret gerektirmesi ve 24-48 saat gibi kısa bir sürede sonuç vermesi avantajları vardır. Fakat test maliyetinin yüksek olması ve testin çalışılabilmesi için laboratuvar gereksinimi olması gibi dezavantajları vardır (22,23). BCG aşısının rutin uygulandığı ve buna bağlı TDT yanlış pozitifliğinin yüksek olduğu ülkelerde IGST TDT' e kıyasla daha doğru sonuç vermektedir. Türkiye için LTBE taramasında her ne kadar ilk olarak TDT önerilse de özellikle immünespresif tedavinin yoğun bir şekilde kullanıldığı ve anti TNF gibi TB aktivasyonunun diğer hasta gruplarına göre daha sık görüldüğü tedavi seçilecek hastalarda IGST öncelikli tercih edilebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki ve en önemlisi LTBE teşhisi için altın standart bir yöntemin olmamasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise çalışmanın kesitsel olarak dizayn edilmesi ve çalışmaya sağlıklı kontrol grubu dahil edilmemesidir. TDT ile daha duyarlı ve özgün bir test olan IGST ile karşılaştırılma yapılırsa da biyolojik tedavi kullanımı sonrası aktif TB enfeksiyonu gelişen hasta sayısının bilinmemesi de çalışmanın diğer kısıtlılığıdır. Mevcut bu kısıtlılıklara rağmen yeterli sayıda ve immunsupresif tedavi alan ve almayan şekilde iki farklı hastalığın çalışmaya dahil edilmesi ve her iki testin birlikte uygulanması çalışmanın güçlü tarafıdır.

5.Sonuçlar

Sonuç olarak, TDT ve IGST' i birbiri ile uyumu yüksek olan testler değildir. Bu nedenle her ne kadar LTBE taramasında TDT öncelikli olarak önerilse de romatolojik hastalar gibi seçilmiş hasta gruplarında IGST tercih edilebilir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi TDT ile tarama yapıldığında %44 pozitiflik tespit edilmektedir. Bu da anti TNF-alfa tedavi başlamadan önce yüksek oranda profilaksi ihtiyacı gerektirmektedir. Tedaviye bir ilaç daha ilave etmek, romatolojik hastalar gibi birçok ilaç tedavisi kullanmak zorunda kalan hastaların daha fazla ilaç kullanmasına ve yan etkilere maruz kalmasına sebep olmaktadır. Özellikle BCG aşısının aşı takviminde olduğu ve yaygın uygulandığı ülkelerde anti TNF-alfa tedavi başlamadan önce LTBE taramasında IGST kullanmak gereksiz INH profilaksisi kullanımını azaltacaktır. Romatolojik hastalarda kullanılan immünsupresif tedaviler nedeniyle TDT' de ortaya çıkan yalancı negatiflik çalışmalarda daha fazla göz önünde tutulurken, yüksek oranda görülen yalancı pozitiflik oranları ve gereksiz profilaksi kullanımı akılda tutulmalı ve maliyet sorunları aşılabiliyorsa bu hasta grubunda IGST tercih edilmelidir.

Kaynakça

- [1] A.J. Silman, J.E. Pearson. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(3):265-72.
- [2] Sieper, J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet* 2017; 390(10089): 73–84.
- [3] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599-613.
- [4] Godfrey M, Friedman L. Tuberculosis and Biologic Therapies: Anti-Tumor Necrosis Factor- α and Beyond. *Clin Chest Med* 2019;40(4):721-39.
- [5] Kara F, editör. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı Ankara, Mayıs 2019.
- [6] Er AG, Gül A, Süer Aİ, Yurteri AŞ, Babalık A, Yıldırım A, et al. Anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi, Ankara, 2016.
- [7] Cagatay T, Aydın M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- α antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010;30(11):1459-63.
- [8] Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open* 2018;12:8(9):e022445.
- [9] Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770–6.
- [10] Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham CA 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81.
- [11] Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(12):1457-69.
- [12] Mayanja-Kizza H, Katamba A. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for latent tuberculosis infection?. *Lancet Infect Dis* 2020;20(12):1359-60.
- [13] Kim JH, Won S, Choi CB, Sung YK, Song GG, Bae SC. Evaluation of the usefulness of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for the detection of latent Mycobacterium tuberculosis infections in Korean rheumatic patients who are candidates for biologic agents. *Int J Rheum Dis* 2015;18(3):315-22.

- [14] Kılinc O. Tüberkülin deri testi (TDT), yorumu ve son gelişmeler. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
- [15] Arias-Guillén M, Sánchez Menéndez, MM, Alperi M, Riestra-Menéndez S, González Budiño MT, García-Clemente MM, et al. High rates of tuberculin skin test positivity due to methotrexate therapy: False positive results? *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(3):538-46.
- [16] Agarwal S, Kumar Das S, Agarwal GG, Srivastava R. Steroids Decrease Prevalence of Positive Tuberculin Skin Test in Rheumatoid Arthritis: Implications on Anti-TNF Therapies. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2014;2014:430134.
- [17] Yılmaz N, Aydın SZ, İnanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in lupus patients. *Lupus* 2012;21(5):491-5.
- [18] Shalabi NM, Houssen ME. Discrepancy between the tuberculin skin test and the levels of serum interferon-gamma in the diagnosis of tubercular infection in contacts. *Clin Biochem* 2009;42:1596-601.
- [19] H So, C Sw Yuen, R Ml Yip. Comparison of a commercial interferon-gamma release assay and tuberculin skin test for the detection of latent tuberculosis infection in Hong Kong arthritis patients who are candidates for biologic agents. *Hong Kong Med J* 2017;23(3):246-50.
- [20] Gualano G, Mencarini P, Lauria FN, Palmieri F, Mfinanga S, Mwaba P, et al. Tuberculin skin test - Outdated or still useful for Latent TB infection screening?. *Int J Infect Dis* 2019;80S:20-2.
- [21] Barut K, Şahin S, Adrovic A, Köşker M, Kılıç Ö, Camcıoğlu Y, et al. Tuberculin skin test response in patients with juvenile idiopathic arthritis on anti-TNF therapy. *Turk J Med Sci* 2018;48(6):1109-14.
- [22] Brouqui P, Delaigue S, Parola P, Drancourt M. Interferon-gamma release assay: use and misuse. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(11):1053-4.
- [23] Madhukar P, Marcel B. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Interferon-Gamma Release Assays. *Microbiol Spectr* 2016;4(5).