

# Akciğer Tüberkülozlu Genç Erişkin Erkek Hastalarda Tüberkülin Deri Testi ile Quantiferon-TB Gold Tüp Testinin Karşılaştırılması

## Comparison of Tuberculin Skin Test and Quantiferon-TB Gold in-Tube Assay in Young Male Patients with Pulmonary Tuberculosis

Dr. Faruk ÇİFTÇİ,<sup>a</sup>  
Dr. Ogün SEZER,<sup>a,b</sup>  
Dr. Hatice KAYA,<sup>a</sup>  
Dr. Ergun TOZKOPARAN,<sup>c</sup>  
Dr. Erkan BOZKANAT,<sup>a</sup>  
Dr. Ömer DENİZ,<sup>c</sup>  
Dr. Tayfun ÇALIŞKAN,<sup>a</sup>  
Dr. Zafer KARTALOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göğüs Hastalıkları Kliniği,

<sup>b</sup>Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

<sup>c</sup>Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD,  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Faruk ÇİFTÇİ  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
fciftci65@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Akciğer tüberkülozlu genç erişkin erkek hastalarda Quantiferon-TB Gold tüp testi (QFT-G) ile tüberkülin deri testi (TDT)'ni tanısal etkinlik açısından karşılaştırmak. **Gereç ve Yöntemler:** İstanbul'da tüberküloz (TB) açısından merkez özelliği taşıyan bir askeri hastanede Mart 2007-Mart 2008 tarihleri arasında yayma ve kültür pozitif akciğer tüberkülozu tanısıyla takip edilen 58 asker hasta çalışmaya alındı. Sağlıklı olduğu düşünülen 39 asker kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışma grubundaki hastalara ve kontrol grubuna TDT ve QFT-G uygulandı. TDT için; BCG (Bacillus Calmette-Guérin) aşılı olanlarda  $\geq 15$  mm, aşısız olanlarda  $\geq 10$  mm endürasyonlar pozitif kabul edildi. QFT-G için;  $\geq 0.35$  IU/ml sonuç elde edilen örnekler pozitif olarak değerlendirildi. Çıkan sonuçlara göre her iki testin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. **Bulgular:** Akciğer tüberkülozlu 58 hastanın 53 (%91.4)'ünde QFT-G, 29 (%50)'unda ise TDT pozitif saptandı. Kontrol grubundaki bir olguda sonuç belirsiz olarak saptanırken, 36 (%94.7)'sında QFT-G, 29 (%76.3)'unda TDT negatif saptandı. QFT-G ve TDT testlerinin duyarlılığı sırasıyla %91.4-%50, özgüllüğü %94.7-%76.3, pozitif öngörü değerleri %96.4-%76.3, negatif öngörü değerleri %87.8-%50 olarak saptandı. **Sonuç:** QFT-G'nin, TDT ile karşılaştırıldığında daha yüksek özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif öngörü değerlerine sahip olduğu saptandı. QFT-G'nin tüberküloz enfeksiyonu tanısında TDT'ye göre daha etkin kullanılabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz; tüberkülin testi; esat-6 proteini, *Mikobakteryum tüberkülozis*

**ABSTRACT Objective:** To compare QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-G) and tuberculin skin test (TST) in terms of diagnostic efficiency in young male patients with pulmonary tuberculosis. **Material and Methods:** A total of 58 soldiers who were followed up with the diagnosis of smear and culture positive pulmonary tuberculosis between March 2007 and March 2008 were enrolled in the study in a military hospital which is a center of tuberculosis in Istanbul. Thirty-nine soldiers who were considered to be healthy were taken as the control group. TST and QFT-G were applied to study group and the control group. For TST, endurances  $\geq 15$  mm were accepted as positive in the subjects with BCG vaccination and  $\geq 10$  mm were accepted as positive in the ones without BCG. For QFT-G, samples  $\geq 0.35$  IU/ml were accepted as positive. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of two tests were calculated. **Results:** QFT-G was found positive in 53 (91.4%) and TST was found positive in 29 (50%) of 58 patients with pulmonary tuberculosis. While the result was detected as indefinite in one patient in control group, QFT-G was found negative in 36 (94.7%) and TST was found negative in 29 (76.3%) subjects. Sensitivities of QFT-G and TST were found as 91.4% and 50%, specificities were found as 94.7% and 76.3%, positive predictive values were found as 96.4% and 76.3%, negative predictive values were found as 87.8% and 50%, respectively. **Conclusion:** QFT-G was detected to have higher specificity, sensitivity, positive and negative predictive values compared to TST. We conclude that QFT-G can be used more effectively in the diagnosis of tuberculosis infection when compared to TST.

**Key Words:** Tuberculosis; tuberculin test; esat-6 protein, *Mycobacterium tuberculosis*

doi:10.5336/medsci.2009-16604

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(3):534-40

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 yılı verilerini içeren 2009 yılı raporunda, dünyada 9.27 milyon yeni tüberküloz (TB) hastası olduğu bildirilmektedir. Bu olgulardan 4.1 milyonu yayma pozitif olup, çevrelerindeki diğer kişileri enfekte etme potansiyeli taşımaktadırlar.<sup>1</sup> T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2009 yılı raporunda, Türkiye'deki 2007 yılı TB olgu sayısının 19694, insidans hızının ise yüzde 25 olduğu bildirilmektedir.<sup>2</sup> Tedavi edilmeyen yayma pozitif bir TB hastası, bir yıl içinde 20 kişiyi enfekte edebilir.<sup>3,4</sup> Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin TB basiliyle enfekte olduğu kabul edilmektedir.<sup>1</sup> Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) denen bu durum, hastalık olmamakla birlikte TB hastalığı için birinci basamağı oluşturmaktadır. LTBE'li kişilerin %10'unda yaşamları boyunca TB hastalığı görülebilir. Hastalığa dönüşme riski, özellikle LTBE geliştikten sonraki ilk iki yılda daha yüksektir.<sup>4,5</sup> TB kontrol programlarında, LTBE'li yüksek riskli grupların tanımlanması, tanı konulması, takibi ve kemoprofilaksisi vazgeçilemez unsurlardandır.

TB'de kesin tanı, uygun mikrobiyolojik yöntemlerle etkenin saptanmasına dayanmaktadır. Tanıda altın standart etkenin kültürde üretilmesi olmakla birlikte, en hızlı ve ucuz yöntem basilin mikroskopla saptanmasıdır. TB hastalığında tanı kolay, etkin, ucuz ve yaygın kullanımlı olmasına karşın, LTBE'de durum böyle değildir. Altın standart bir test veya tanı yöntemi olmayan LTBE tanısında, tüberkülin deri testi (TDT) yüz yılı aşkın bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak TDT, aktif tüberküloz hastalığının yanı sıra geçmişte tüberküloz enfeksiyonu ve BCG (Bacillus calmette-Guérin aşısı olanlarda da pozitiflik vermektedir.<sup>6</sup> Ayrıca, TDT uygulamasında iki vizitin gerekli olması, okuma ve uygulamadaki farklılıklar, immunsupresyona bağlı yanlış negatif sonuçlar görülmesi, nontüberküloz mikobakteriler (NTM) enfeksiyonlarında da pozitiflik saptanması gibi durumlar, alternatif testlere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur.<sup>7</sup> Andersen ve ark., yakın zamanlarda *M.tuberculosis* kültür filtratlarından early secretory antigenic target (ESAT-6) ve culture filtrate protein (CFP-10) adlı iki düşük molekül ağırlıklı antijen saflaştırmışlardır.<sup>8</sup> Bu antijenler, bakterinin

region of difference 1 (RD1) olarak adlandırılan genomik bölgesi tarafından kodlanmaktadır. Bu antijenler, *M. tuberculosis* kompleksi (*M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.Africanum*, *M.Microti*, *M.Canetti*, *M.Caprea*, *M.pinnipedii*) ve bazı atipik mikobakterilerde (*M.kansasii*, *M.szulgai*, *M.flavescens*, *M.marinum*) eksprese edilmekteyken, *M.bovis* BCG suşlarında ve çevreden izole edilen mikobakterilerin çoğunda bulunmamaktadır.<sup>9</sup>

Bu temele bağlı olarak 2000'li yıllarda mikobakteriyel antijenlere karşı duyarlılaşmış kişilerin T hücrelerinin, mikobakteriyel antijenle karşılaştıklarında interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) üretimlerine dayanan ve ex vivo ortamda *M. tuberculosis*'e özgü IFN- $\gamma$  yanıtı ölçümünün yapılabildiği yeni testler geliştirilmiştir. Bu testler, IFN- $\gamma$  assays (IGRA) testleri olarak anılmakta ve genel olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. Özgül T hücre sayım esasına göre çalışanlar, Elispot (T-Spot TB); özgül IFN- $\gamma$  yanıtı ölçümüne göre çalışanlar da Quantiferon olarak adlandırılmaktadır.<sup>9-11</sup>

Bu çalışmada, yayma-kültür pozitif akciğer tüberkülozu tanılı genç erişkin erkek hastalarda, TDT ile ex vivo ortamda *M. tuberculosis*'e özgü IFN- $\gamma$  saptayabilme özelliğindeki Quantiferon-TB Gold Tüp Testi (QFT-G)'nin tanısal etkinliği ve uyumunun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTA SEÇİMİ

İstanbul GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisinde Mart-Aralık 2007 tarihleri arasında yayma-kültür pozitif akciğer tüberkülozu tanısıyla takip edilen 58 genç erişkin erkek (20-25 yaş) hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, PA akciğer grafisinde lezyonun bulunması, ek hastalık varlığı, hastaneye yatışından önce hastalığın süresi, BCG aşı durumu kaydedildi. Çalışma grubuna alınma kriteri olarak genç, erişkin, erkek hasta olmak (asker hasta), balgam yayma ve kültür pozitif akciğer tüberkülozu hastası olmak, ek hastalığı olmamak, HIV negatiflik, gönüllülük koşulları arandı.

Ayrıca sağlıklı olduğu düşünülen 39 asker, kontrol grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubu-

na alınma kriteri olarak sağlıklı, genç, erişkin erkek olma (asker), HIV negatiflik, normal akciğer filmi, tüberküloz teması olmamak, gönüllülük koşulları arandı.

Çalışma grubundaki hastalara ve kontrol grubuna TDT ve QFT-G testleri uygulandı ve sonuçlar karşılaştırmalı olarak yorumlandı.

## ETİK KURUL ONAYI

Çalıştığımız kurumdaki yerel etik kurulun 28.11.2005 gün ve 1491-132-2005 sayılı kararıyla etik onay alınmıştır.

## TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

TDT, ön kolun volar yüzüne cilt içine 0.1 ml 5 TU PPD enjekte edilerek yapıldı. Yetmiş iki saat sonra endurasyonun çapı, kalem ucu yöntemiyle okundu. Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği şekilde, BCG aşı- lı olanlarda  $\geq 15$  mm, aşısız olanlarda  $\geq 10$  mm endürasyon saptanması pozitif sonuç olarak kabul edildi.<sup>12</sup>

## QUANTİFERON-TB GOLD TÜP TESTİ

Hasta grubundan TDT yapılmadan önce kanlar alınmış ve IFN- $\gamma$  salınım düzeyleri QFT-G testiyle araştırılmış (Cellestis Limited, Carnegie, Australia) ve QFT-G testi, üretici firmanın önerileri doğrul- tusunda uygulanmıştır. Özetle:

### 1. Basamak (Kanın Antijenlerle Enkübasyonu)

Hasta ve kontrol grubundan TDT yapılmadan ön- ce kanlar alınmış ve IFN- $\gamma$  salınım düzeyleri QFT- G testiyle araştırılmıştır. Çalışmaya katılan her denekten, üç hazır tüpe 1 ml heparinli kan alınmış- tır. Bu tüpler; 1) Nil kontrol (negatif kontrol, salin), 2) TB spesifik antijenler (ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7), 3) Mitojen (pozitif kontrol, fitohemaglüti- nin)'den oluşuyordu. Tüplerin yüzeylerinin kanla temasları 8-10 kez çevrilerek sağlanmış ve 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li etüvde 16-24 saat inkübe edilmiştir. İn- kübasyon sonrası tüpler, 2500 devirde santrifüj edi- lerek plazmanın hücrelerden ayrılması sağlanmış ve plazma örnekleri +4°C'de saklanmıştır.

### 2. Basamak (ELISA)

Plazma IFN- $\gamma$  salınım düzeyleri, QFT-G ELISA ki- ti kullanılarak okunmuştur. Kitin yıkama aşama-

larında otomatik ELISA yıkayıcısı (Bio-Tek Ins- truments Inc. ELx50, USA) kullanılmıştır. ELISA'- nın son aşamasında örneklerin optik dansiteleri 450 nm ve 620/650 nm referans filtreler kullanıla- rak ELISA okuyucusunda (Bio-Tek Instruments Inc., USA) ölçülmüştür. Test sonuçları, üretici fir- ma tarafından sağlanan QFT-G in tube Analiz 2.23 yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Bu hesapla- ma şu esasa dayanmaktadır; TB antijenlerine kar- şı oluşan IFN- $\gamma$  yanıtının salınım değeri, Nil kontrol değerinden çıkarıldığında<sup>3</sup> 0.35 IU/ml ise QFT-G testi pozitif, <0.35 IU/ml olduğundaysa ne- gatif kabul edilmiştir. Eğer mitojen kontrol değe- ri, Nil kontrol değerinden çıkarıldığında <0.5 IU/ml'nin altındaysa veya Nil değeri<sup>3</sup> 8.0 IU/ml ise sonuçlar belirsiz olarak kabul edilmiş ve tekrar- lanmıştır.

## İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Altın standart test olarak hastanın balgam yayma ve kültür pozitif olması alınarak duyarlılık, özgül- lük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluk oranı hesaplandı.

İki test arasındaki uyumu belirlemek için Kappa testi kullanıldı.  $\kappa > 0.75$  ise mükemmel uyum;  $\kappa = 0.4-0.75$  ise iyi;  $\kappa < 0.4$  ise zayıf uyum ola- rak yorumlandı. Çalışmada, ortalamalarla birlikte verilen değişkenlik ölçüsü olarak standart sapma kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya, 58 yayma ve kültür pozitif akciğer TB'li genç erişkin, erkek (asker) hasta (yaş ortalaması  $22.5 \pm 2.3$  yıl) alındı. Kontrol grubu 39 sağlıklı, genç erişkin, erkek gönüllüden (asker) oluşuyordu (yaş ortalaması  $22.9 \pm 2.1$  yıl). Çalışma grubundaki has- taların 46 (%79.3)'sı BCG aşılyken 12 (%20.7)'sin- de aşı skarı saptanmadı. Kontrol grubundaysa 37 (%94.9) kişide BCG aşı skarı vardı.

Akciğer TB'li 58 hastanın 53 (%91)'ünde QFT- G, 29 (%50)'unda TDT pozitif sonuçlandı. Kontrol grubundaki 39 örnekten birinde QFT-G test sonu- cu belirsiz olarak saptanırken 36 (%94.7)'sında ne- gatif bulundu. TDT ise kontrol örneklerin 29 (%74.4)'unda negatif olarak değerlendirildi (Tablo 1, 2).

**TABLO 1:** Çalışma ve kontrol gruplarında uygulanan Quantiferon-TB Gold Tüp Testi (QFT-G) sonuçları.

n (%)	TB hasta	Kontrol	Toplam
QFT-G (+)	53 (91.4)	2 (5.3)	55
QFT-G (-)	5 (8.6)	36 (94.7)	41
Toplam	58 (100)	38 (100)	96

\*QFT-G için 0,35 IU/ml ve üzeri olan değerler pozitif olarak kabul edildi. Kontrol grubunda belirsiz çıkan bir sonuç dışarıda tutularak tablo oluşturuldu.

\*\*Parantez içinde verilen % oranları sütunun altındaki toplam değer üzerinden hesaplandı.

QFT-G ve TDT test sonuçları Tablo 3'te birlikte değerlendirildi. Buna göre akciğer TB'li toplam 58 hastanın 27(%46.6)'sinde her iki test pozitif bulunurken 26(%44.8)'sında sadece QFT-G testi pozitif. Üç hastada (%5.2) iki testin sonucu da tanı için yeterli olmazken iki hastada (%3.4) ise QFT-G negatifken TDT pozitifliği saptandı. İki test arasında anlamlı uyum saptanamadı (hasta grubu için  $\kappa=0.039$  ve kontrol grubu için  $\kappa=0.30$ ) (Tablo 3). Çalışma grubunda QFT-G testi negatif saptanan beş hasta klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak ayrıntılı incelendi. Hepsinin genel durumu iyi olan bu hastaların sedimentasyon yüksekliği ve hafif anemi dışında hemogram ve biyokimya rutinleri normal sınırlar içersindeydi. Bunlardan üçünde kavitesiz radyolojik tutulumları varken diğer ikisinde kavite saptandı. Biri kaviteli olmak üzere iki hastada yaygın akciğer tutulumu görülmesine karşın, üç hastada lokalize radyolojik görünüm vardı. Çalışma grubundaki QFT-G negatif saptanan hastaların hepsi BCG aşıydı.

QFT-G ve TDT testlerinin sırasıyla; duyarlılıkları %91.4-%50, özgüllükleri %94.7-%74.4, pozitif öngörü değerleri %96.4-%74.4, negatif öngörü değerleri %87.8-%50 olarak bulundu (Tablo 4).

**TABLO 2:** Çalışma ve kontrol gruplarında uygulanan tüberkülin deri testi (TDT) sonuçları.

n (%)	TB hasta	Kontrol	Toplam
TDT (+)*	29 (50.0)	10 (25.6)	39
TDT (-)	29 (50.0)	29 (74.4)	58
Toplam	58 (100)	39 (100)	97

\* TDT için BCG aşıları olanlarda  $\geq 15$  mm, aşısız olanlarda  $\geq 10$  mm endürasyon pozitif olarak kabul edildi

\*\*Parantez içinde verilen % oranları sütunun altındaki toplam değer üzerinden hesaplandı.

## TARTIŞMA

LTBE tanısı konusunda yapılmış klinik çalışmaların en zayıf noktası bu alanda altın standart bir testin bulunmamasıdır. Bu yüzden yeni testler için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri gibi önemli epidemiyolojik parametreleri verebilmek olanaksızdır. Bu konuda yapılan klinik çalışmalar hasta grubu seçimine göre ikiye ayrılmaktadır. İlkinde LTBE'nin çok daha sık görülme olasılığı bulunan risk grupları çalışma grubu olarak alınmakta, kontrol grubu genelde olmamakta, TDT ile yeni testin sadece uyumu değerlendirilmektedir. İkincisindeyse çalışma grubu olarak TB hastalık tanısı yayma veya kültür pozitifliğiyle kesin olarak konmuş olgular alınmaktadır.<sup>13</sup> Burada amaç, TB hastalığı için yeni tanısal yöntemleri irdelemek değildir. Günümüz TB dünyasında özellikle erişkinlerde hastalık tanısı balgam mikroskopisiyle oldukça hızlı, kolay ve ucuz yapılmaktadır. "Her TB hastası muhakkak LTBE aşamasını geçirmiştir" mantığıyla yapılan bu çalışmalarda doğal olarak hedeften uzaklaşılsa da, yukarıda değinilen epidemiyolojik parametrelerin hepsi ortaya konmuş olur. Bizim çalışmamızda ikinci yöntem tercih edilmiştir.

**TABLO 3:** Çalışma ve kontrol gruplarında uygulanan Quantiferon-TB Gold Tüp Testi (QFT-G) ve tüberkülin deri testi (TDT) sonuçlarının karşılaştırılması.

*n (%)	QFT-G (+) TDT (+)	QFT-G (+) TDT (-)	QFT-G (-) TDT (+)	QFT-G (-) TDT (-)	Toplam
TB hasta	27 (46.6)**	26 (44.8)	2 (3.4)	3 (5.2)	58 (100)
Kontrol	2 (5.3)	-	7 (18.4)	29 (76.3)**	38 (100)
Toplam	29 (30.2)	26 (27.1)	9 (9.4)	32 (33.3)	96 (100)

\*Parantez içinde verilen % oranları satırın sonundaki toplam değer üzerinden hesaplandı. \*\*Her iki test arasında hasta ve kontrol gruplarında zayıf uyum saptandı (Kappa Testi, hasta grubu için  $\kappa=0.039$ , kontrol grubu için  $\kappa=0.30$ ).

**TABLO 4:** Quantiferon-TB Gold Tüp Testi (QFT-G) ve tüberkülin deri testi (TDT) sonuçlarına göre elde edilen epidemiyolojik parametreler.

%	QFT-G	TDT
Duyarlılık	91.4	50.0
Özgüllük	94.7	74.4
Pozitif öngörü değeri	96.4	74.4
Negatif öngörü değeri	87.8	50.0
Toplam geçerlilik	92.7	60.4

Çalışmamızda, çalışma grubu olarak yayma ve kültür pozitif akciğer TB'li genç erkek hastalar alınmıştır. Çalışmamızın askeri bir hastanede yapılmış olması cinsiyet ve yaş grubu seçimimizde etken olmuştur. Yine de bu seçimin, hasta standardizasyonu, ek hastalıklar ve farklı çevresel faktörlerin olumsuz etkilerini azaltmak açısından benzersiz bir avantaja sahip olduğunu düşünüyoruz. Ülkemizde askerlik zorunlu olduğundan asker popülasyonu, genç erkek nüfusun iyi bir örneklemdir. Hastanemiz Silahlı Kuvvetlerdeki tüm TB'li asker hastaların üçte ikisine bakmaktadır. Dolayısıyla çalışmaya katılan grubun, ülkemizdeki genç erkek TB'li hastaları yansıtmaya açısından oldukça iyi bir seçim olduğu kanısındayız.<sup>14</sup>

Çalışmamızda QFT-G testi, TB'li hastaların %91'inde pozitif bulundu. Bu oran, bu konuda yapılmış çoğu çalışmadan daha yüksekti.<sup>13,15</sup> Yine de yanlış negatif sonuçlanan beş hasta dikkatimizi çekti. Diğer birçok çalışmada da TB hastası olmasına rağmen QFT-G testi yanlış negatif saptanan hastalar bulunmaktaydı.<sup>13,15</sup> Ancak literatürde bunun sebeplerinin irdelendiği bir çalışma gözlemledik. *M.tuberculosis complex* ile oluşmuş TB hastalığında, spesifik antijenlerle uyarılma sonucu belirgin IFN- $\gamma$  salgınması beklenirken bu hastalarda periferik kandaki T lenfositlerde herhangi bir sitokin salgınımı olmuyordu. TB immünopatogeneze ters düşen bu durumun açıklığı kavuşturulması, QFT-G testinin daha güvenilir hale gelmesini sağlayacaktır. Bizce bunun birkaç nedeni olabilir. Bunlardan ilki, hastalığın spesifik antijen üretimini kodlayan RD-1 genom bölgesi içermeyen bir çevresel mikobakteriyle oluşma olasılığıdır. Bizim çalışma grubundaki tüm hastalarda bir başka

proje çerçevesinde basil genotip araştırması yapılmış olup, söz konusu beş hastada farklı bir suş saptanmamıştır. Bir başka olasılıksa; TB hastalarındaki immünopatogenetik sürecin, sadece hastalığın tuttuğu organa veya bölgeye lokalize olması, periferik yansımasıdır. QFT-G testinde periferik kan çalışıldığından lokalize IFN- $\gamma$  salgınını gösterilemeyebilir. "Kompartmantalizasyon" denen bu durumu destekleyen bazı çalışmalar vardır.<sup>16-19</sup> Bir son olasılıksa; BCG aşılmasının, TB basiline karşı organizmada oluşan immün yanıtı ciddi bir biçimde modifiye etmesidir. BCG aşılmasının, IFN- $\gamma$  salgınımının hakim olduğu Th<sub>1</sub> immün yolağı yerine TNF- $\alpha$  salgınımıyla karakterize Th<sub>2</sub> yolağını aktive ettiğine dair az da olsa literatürde bazı çalışmalar vardır.<sup>20</sup> Bizim çalışmamızda QFT-G testi yanlış negatif sonuçlanmış beş hastanın da BCG aşı olması bu durumu destekler özelliktedir. TDT'deki endürasyon oluşumunda TNF- $\alpha$ 'nın etkin rolü bilinmektedir. QFT-G testi yanlış negatif sonuçlanan söz konusu beş hastanın TDT endürasyonlarının; 17,16,13,10 ve 8 mm saptanması da dikkat çekmektedir.

TDT sonuçlarına bakıldığında çalışma grubunda çok düşük bir pozitiflik oranının (%50) bulunduğu gözlenmektedir. TB'li hastalardaki TDT değerleri çok eskiden beri araştırıla gelmiş bir konudur ve birçoğundaki pozitiflik oranları bizden yüksek bulunmuştur.<sup>13,15,21</sup> Ancak bu çalışmaların çoğunda endürasyon ölçümündeki sınır değer, 10 mm olarak alınmıştır. Yöntemde de belirttiğimiz üzere biz Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda sınır değerini BCG aşılarında 15 mm olarak belirledik.<sup>12</sup> Bu değeri 10 mm'ye indirdiğimizde çalışma grubunda TDT pozitiflik oranı (duyarlılık), %84.5'a yükselmektedir. Ancak aynı sınır değeriyle kontrol grubundaki negatiflik oranı (özgüllük), %74.4'ten %43.6 gibi tanısal bir test için kabul edilemez bir orana düşmektedir.

Çalışmamızı uluslararası diğer çalışmalarla karşılaştırınca benzer sonuçlar elde ettik. Kang ve ark.nın, 2005 yılında Güney Kore'de yaptıkları kültür pozitif akciğer TB'li 54 hasta içeren çalışmalarında; %81 QFT-G, %78TDT pozitifliği saptanmıştır.<sup>22</sup> Bu çalışmada TDT oranı bizim çalışma-

mızdan daha yüksektir. Ancak bu farklılığı değerlendirirken, çalışmaya katılan tüm deneklerin BCG'li olmalarına rağmen, 10 mm ve üzeri TDT endürasyon değerlerinin pozitif olarak kabul edilmesini de göz önünde tutmak gerekir. Nitekim aynı çalışmanın sağlıklı grupta yapılan kısmında, düşük sınır değeri nedeniyle TDT için özgüllük değeri yetersiz bulunmuştur (Tablo 5, 6).

Mori ve ark.'nın 2004 yılında Japonya'da yaptıkları çalışmada da QFT-G, TDT'e göre tüm tanısal parametrelerde üstün bulunmuştur.<sup>23</sup> Bu çalışmada bizimkinden farklı olarak TDT için sınır değeri 5 mm gibi çok düşük bir değer alınmıştır. Buna bağlı olarak TDT için özgüllük değeri %35 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da TDT için sınır değeri 5 mm alındığında özgüllük değeri buna benzer oranda düşmektedir (Tablo 5, 6).

Conelli ve ark.'nın 2006 yılında Avustralya'da yaptığı çalışmada sadece duyarlılık bakılmıştır. Hasta grubu son derece az olmasına rağmen tamamen çocuk hastalardan oluşması nedeniyle, bu çalışma önem arz etmektedir.<sup>24</sup> Hastaların hepsinde

QFT-G testinin pozitif bulunması, bu yeni testin sadece LTBE değil aynı zamanda, tanısında çok zorluk çekilen çocukluk çağı TB'nda da işe yarayabileceğini göstermektedir (Tablo 5).

Menzies ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı meta-analiz çalışması, bizim çalışmamızla benzer sonuçlar içermekte olup aynı zamanda bu konudaki birçok karanlık noktayı açığa çıkarmaktadır (Tablo 5, 6).<sup>14</sup> Duyarlılık için 14, özgüllük için sekiz çalışmanın incelendiği bu yayında özetle şunlar saptanmıştır; 1) TDT ile IGRA testleri arasında gerek hasta gerekse risk gruplarında büyük bir uyumsuzluk söz konusudur. 2) TDT için ülke veya bölgelere göre değişik sınır değerlerinin olması, sadece bu teste dayanılarak LTBE tanısını koymada zorluk yaşanmasına neden olmaktadır. 3) IGRA (Interferon gamma release assay) testlerinde kullanılan antijen sayısı arttıkça duyarlılık ve özgüllük değerleri de artmaktadır. 4) BCG rutin uygulanan ülkelerde bu yeni testlerin tanısal etkinliği daha belirgindir. 5) LTBE için altın standart bir test olmaması IGRA testlerinin etkinliğiyle ilgili çalışmalarda kısıtlayıcı

**TABLO 5:** Çalışmamızdaki duyarlılık sonuçlarının diğer çalışmalar ile karşılaştırılması.

Çalışma	Antijen	Tanı Doğrulama	QFT + (n)	QFT + (%)	TDT + (n)	TDT + (%)
Çalışmamız	Üçlü*	Yayma +kültür	53/58	91.4	29/58	50.0
Kore <sup>22</sup> (Kang 2005)	Çift*	Kültür	44/54	81	42/54	78
Japonya <sup>23</sup> (Mori 2004)	Çift	Kültür	102/114	89	50/77	65
Avustralya <sup>24</sup> (Connell 2006) †	Çift	Kültür±klinik	11/11	100	6/8	75
Meta analiz <sup>14</sup> (14 çalışma)‡	İkili ve üçlü‡	Yayma±kültür±klinik	415/544	76(70-83)	308/437	71(65-74)

\*Çift antijen ESAT-6 ve CFP-10'dan oluşur, üçlüde bunlara TB7.7 eklenir.

† Connell'in çalışması sadece çocuk hastalarda yapılmıştır

‡Dört çalışmanın 10'u erişkin dördü çocuk hastalarda yapılmış olup, bir çalışmada tek antijen (ESAT-6), dokuz çalışmada çift antijen, dört çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak üçlü antijen kullanılmıştır.

QFT: Quantiferon-TB Gold tüp testi; TDT: Tüberkülin deri testi

**TABLO 6:** Çalışmamızdaki özgüllük sonuçlarının diğer çalışmalar ile karşılaştırılması.

Çalışma	BCG +%	QFT -(n)	QFT -(%)	TDT -(n)	TDT -(%)
Çalışmamız	94.8	36/38	94.7	29/39	74.4
Kore (Kang 2005) <sup>22</sup>	100	95/99	95.9	49/99	49.5
Japonya (Mori 2004) <sup>23</sup>	100	209/213	98.1	75/213	35.2
Meta analiz (8 çalışma) <sup>13*</sup>	56 ve 98	689/711	97(95-99)	443/672	66(46-86)

\*Sekiz çalışmanın üçü erişkin dördü çocuklarda yapılmış olup, bir çalışmada tek antijen (ESAT-6), dokuz çalışmada çift antijen (ESAT-6, CFP-10), dört çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak üçlü antijen (ESAT-6, CFP-10, TB-7.7) kullanılmıştır.

QFT: Quantiferon-TB Gold tüp testi; TDT: Tüberkülin deri testi

cı bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. 6) TB hastalarında karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda, IG-RA testleri TDT'e göre hem duyarlılık hem de özgüllük açısından daha üstün bulunmuştur.

## SONUÇ

Biz bu çalışmada, LTBE için yeni tanı yöntemlerinden olan QFT-G testini, asker olması nedeniyle oldukça standart özelliklere sahip TB'li hasta ve sağ-

lıklı grupta, TDT ile karşılaştırdık. QFT-G testinin, TDT'ne göre benzer çalışmalara paralel olarak hasta grupta çok daha yüksek, sağlıklı gruptaysa çok daha düşük pozitiflik oranlarına, dolayısıyla tüm tanısal parametrelerde daha iyi değerlere sahip olduğunu saptadık. İki test arasında anlamlı uyum saptanamadı. QFT-G testinin, LTBE tanısında rutin kullanıma girebilmesi için ulusal ve uluslararası daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Global Tuberculosis Control WHO Report 2009. Epidemiology, Strategy, Financing. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2009.411. Chapter 1. 2009. p.6-32.
2. Bozkurt H, Türkkan MH, Musaonbaşıoğlu S, Güllü Ü, Baykal F, Hasanoğlu C, et al. Ministry of Health, Department of Tuberculosis Control. [TB Report in Turkey]. Ankara; 2009. p.6-7.
3. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-17):1-141.
4. Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1982;125(Suppl):8-15.
5. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347(23):1860-6.
6. Singh M, Clara E. Immunological diagnosis. In: Palamino JC, Leao SC, Ritacco V, eds. Tuberculosis 2007, from Basic Science to Patient Care. 1sted. Chapter 13. Brazil: Bourcillier Kamps.com; 2007. p.425-40.
7. Barnes PF. Diagnosing latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. Am J Respir Crit Care Med 2004;170(1):59-64.
8. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000;356(9235):1099-104.
9. Portillo PD, Reyes A, Salazar L, Menendez MC, Garcia MJ. Genomics and proteomics. In: Palamino JC, Leao SC, Ritacco V, eds. Tuberculosis 2007, from Basic Science to Patient Care. 1sted. Chapter 4. Brazil: Bourcillier Kamps.com; 2007. p.113-56.
10. Lalvani A, Nagvenkar P, Udawadia Z, Pathan AA, Wilkinson KA, Shastri JS, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. J Infect Dis 2001; 183(3):469-77.
11. Liu XQ, Dosanjh D, Varia H, Ewer K, Cockle P, Pasvol G, et al. Evaluation of T-cell responses to novel RD1-and RD2-encoded Mycobacterium tuberculosis gene products for specific detection of human tuberculosis infection. Infect Immun 2004;72(5):2574-81.
12. Özkar Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Ministry of Health, Department of Tuberculosis Control. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara; 2003. p.55-7.
13. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007;146(5):340-54.
14. Ciftci F, Tozkoparan E, Deniz O, Bozkanat E, Kibaroglu E, Demirci N. The incidence of tuberculosis in an armed forces: a good reflection of the whole population. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8(8):965-8.
15. Celik U, Kocabas E. [New diagnostic tool of tuberculosis: interferon gamma assays]. Tuberk Toraks 2007;55(1):108-17.
16. Tsao TC, Chen CH, Hong JH, Hsieh MJ, Tsao KC, Lee CH. Shifts of T4/T8 T lymphocytes from BAL fluid and peripheral blood by clinical grade in patients with pulmonary tuberculosis. Chest 2002;122(4):1285-91.
17. Sodhi A, Gong J, Silva C, Qian D, Barnes PF. Clinical correlates of interferon gamma production in patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 1997;25(3):617-20.
18. Torres M, Herrera T, Villareal H, Rich EA, Sada E. Cytokine profiles for peripheral blood lymphocytes from patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts in response to the 30-kilodalton antigen of Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 1998;66(1):176-80.
19. Aktas E, Ciftci F, Sezer O, Bilgic S, Bozkanat E, Deniz O, et al. Peripheral immune response in pulmonary tuberculosis. Scan J Immunol 2009;70(3):300-8.
20. Kutlu A, Bozkurt B, Ciftci F, Bozkanat E. Th1-Th2 interaction: is more complex than seesaw? Scan J Immunol 2007;65(4):393-5.
21. Cetinkaya S, Sumer H. [Tuberculosis prevalence among families of children with positive tuberculin skin test]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26(5):500-6.
22. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. 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):2756-61.
23. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004;170(1):59-64.
24. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax 2006;61(7):616-20.