



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

TNF- α İNHİBİTÖRÜ ALAN HASTALARIN
TÜBERKÜLOZ AÇISINDAN
QuantiFERON-TB Gold VE TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SONGÜL SOMUNCU

KAYSERİ – 2009



T. C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ

ANABİLİM DALI

TNF- α İNHİBİTÖRÜ ALAN HASTALARIN TÜBERKÜLOZ

AÇISINDAN

QuantiFERON-TB Gold IT VE TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ

İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Songül SOMUNCU

Danışman

Prof Dr. İnci GÜLMEZ

KAYSERİ - 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalıştığımız sürece anlayış, ilgi ve desteğini gördüğüm, yanında çalışmaktan onur duyduğum, değerli hocam Prof. Dr. İnci Gülmez'e teşekkür ederim.

Bu eğitim sürecinin başlangıcında ufkumu açan, eşsiz tıbbi bakış açısı, zekâsı ve insani duruşu ile bana örnek olan, aktardığı bilgi beceri ve deneyimleriyle, uzmanlık temellerimin sağlam atılmasını sağlayan, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa Özesmi'ye minnet duygularıyla birlikte, teşekkürlerimi arz ederim.

Bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım; Prof. Dr. Ramazan Demir ve Yard. Doç. Dr. Hakan Büyükoğlu'na, akademik katkılarının yanında her zaman bir abla gibi sevgi ve desteğini gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Sema Oymak'a teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm Göğüs Hastalıkları personeline, rotasyonlarımda birlikte çalıştığım hocalarıma ve sevgili doktor arkadaşlarıma, çalışma hayatıma ve gelişimime sağladıkları olumlu katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışmaya emek verenler içerisinde en başta, çalışmaya katılan ve her türlü zorluğa rağmen kontrollerini aksatmayan sevgili hastalarımıza teşekkür eder, çalışmadan çıkan sonuçların, onlar ve onlara benzer hastalar için, yararlı tıbbi uygulamalara vesile olmasını dilerim.

Çalışmanın yürütülmesindeki katkılarından dolayı; Prof. Dr. Mehmet Kınap'a, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Romatoloji bölümü çalışanlarına, laboratuvar teknisyeni sayın Fatma Karapınar'a, seroloji laboratuvarı ve örnek alma ünitesi personellerine ve Prof. Dr. Selma Gökahmetoğlu'na teşekkür ederim.

Analiz aşamasında emeklerini esirgemeyen ve değerli vakitlerini harcayan; Doç. Dr. Hatice Erkekoğlu'na, Prof. Dr. Osman Günay'a, Dr. Ferhan Elmalı'ya, Prof. Dr. Yunus Dursun'a ve Dr. Ahmet Öztürk'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Sevgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime, çalışmalarımın bitmesini sabır ve anlayışla bekleyen canım kızıma ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TÜBERKÜLOZUN DOĞAL GELİŞİMİ VE İMMUNOPATOGENEZ...	3
2.2. TÜBERKÜLOZDA TANI YÖNTEMLERİ.....	11
2.3. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU ARAŞTIRMASI.....	19
2.4. TNF- α İNHİBİTÖRLERİ VE TÜBERKÜLOZ.....	28
3. HASTALAR VE METOD.....	38
4. BULGULAR.....	44
4 .1. İLK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	45
4.2. TNF- α İNHİBİTÖRÜ ALAN HASTALARIN 4. AYDAKİ KONTROLLERİ.....	61
4.3. OLGULARIN 12. AYDAKİ KONTROLLERİ.....	64
4.4. TESTLERİN MALİYET ANALİZİ.....	70
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇLAR.....	85
7. KAYNAKLAR.....	89
8. EKLER.....	96
EK.1. LTBE olan hastaların 0. aydaki TCT ve QFT-IT testi sonuçları.....	96
EK.2. LTBE olan hastalarda, TCT ve QFT-IT testi karşılaştırılması.....	97

EK.3. Form-1.....	98
EK.4. Form-2.....	99
EK.5. Bulunan TCT değerlerinin eşik değeri olarak duyarlılık ve Özgüllükleri.....	100
EK.6. Olguların bireysel demografik ve epidemiyolojik verileri.....	101
EK.7. Olguların başlangıçtaki bireysel klinik verileri.....	103
EK.8. Olguların TCT, QTF-IT sonuçları ve mitojen IF-γ düzeyleri.....	105
EK.9. Olguların radyolojik verileri.....	107
EK.10.Olguların sedimantasyon ve ADA değerleri.....	109
EK.11.Olguların lökosit, hemoglobin ve platelet değerleri.....	111
9. TEZ ONAY SAYFASI.....	113

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deminaz
ARB	: Asido-rezistan basil
AS	: Ankilozan spondilit
ATS	: American Thoracic Society
BCG	: Bacillus Calmette Guerin
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFP-10	: Culture filtrate protein 10 kD protein
DMARD	: Disease-modifying anti-rheumatic drug
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme linked immun assay
ESAT6	: Early secreted antigenic target 6 kD protein
EZN	: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
FDA	: Food and Drug Administration
GTH	: Gecikmiş tipte hipersensitivite
IFN-γ	: İnterferon- γ
INH	: İzoniazid
İAEH	: İmmun aracılı enflamatuar hastalık
KS	: Kortikosteroid
LTBE	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
MTX	: Methotraxate
NTM	: Non-tüberküloz mikobakteriler
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PPD	: Purifiye protein derivesi
SS	: Sulfasalazin
QFT-G	: QuantiFERON-TB Gold
QFT-IT	: QuantiFERON-TB Gold In Tube

RA	: Romatoid artrit
RD	: Region of difference
TB	: Tüberküloz
TCT	: Tüberkülin cilt testi
TGF	: Transforming growth factor
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
TU	: Tüberkülin ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Tüberküloz patogenezinde rol alan sitokinler.....	10
Tablo 2 : LTBE açısından araştırılması gereken, yüksek riskli gruplar.....	19
Tablo 3 : Tüberküline yanıtı azaltan faktörler.....	21
Tablo 4 : TCT’nde yanlış pozitif reaksiyona neden olan etkiler.....	21
Tablo 5 : ATS ve CDC’nin pozitif TCT kriterleri.....	22
Tablo 6 : Ülkemizde TCT değerlendirme kriterleri.....	23
Tablo 7 : IFN- γ araştırmasına dayanan testler ve özellikleri.....	26
Tablo 8 : IFN- γ bazlı testler ile TCT’nin karşılaştırılması.....	27
Tablo 9 : Yetişkinler için önerilen LTBE tedavi seçenekleri.....	28
Tablo 10 : Ülkemizde koruyucu ilaç tedavisi endikasyonları.....	30
Tablo 11 : BCG’nin rutin uygulanmadığı bölgelerde, anti-TNF tedavisi alan hastalarda önerilen TCT eşik değerleri.....	35
Tablo 12 : Olguların demografik ve epidemiyolojik verileri.....	46
Tablo 13 : Olguların BCG ile aşılama durumu.....	47
Tablo 14 : Olguların son 3 ayda kullanmış oldukları tedavi rejimleri.....	48
Tablo 15 : Kullanılan anti-romatizmal ilaçların test sonuçlarına etkisi.....	49
Tablo 16 : Komorbid hastalıkların olgulardaki görülme oranları.....	49
Tablo 17 : Başlangıçtaki QFT-IT testi ile birinci yaklaşıma göre TCT sonuçlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 18 : Başlangıçtaki QFT-IT testi ile ikinci yaklaşıma göre TCT sonuçlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 19 : Başlangıçtaki QFT-IT testi ile üçüncü yaklaşıma göre TCT sonuçlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 20 : BCG ile aşılama ile risk faktörleri olup olmaması ve kullanılan tedavilerin, test sonuçlarına etkisi.....	55

Tablo 21: Eşik değeri 8 mm alındığında, TCT'ini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analiziyle incelenmesi.....	56
Tablo 22: Geçirilmiş TB öyküsü olan olguların test sonuçları.....	56
Tablo 23: TCT ve QFT testlerinin tanı değerleri.....	58
Tablo 24: Eşik değeri 10 mm ile eşik 5 mm arasındaki uyum.....	59
Tablo 25: Eşik değeri 10 mm ile 15 mm arasındaki uyum.....	59
Tablo 26: Çalışmanın 4. ayında TCT pozitif bulunan olguların test sonuçları.....	63
Tablo 27: Onikinci ayda TCT'inde 10 mm'den fazla artış görülen hastalar.....	66
Tablo 28: Onikinci aydaki kontrolde her iki testin pozitifleştiği hastalar.....	66
Tablo 29: LTBE tedavisi öncesi ve sonrasında testlerdeki değişim.....	67
Tablo 30: TCT ve QFT ile aktif TB tanısı dışlanan bir ve desteklenen bir hastanın test sonuçlarının karşılaştırılması.....	69
Tablo-31: Testlerin maliyet analizi.....	70
Tablo-32: İAEH olanlarda QFT-IT ile yapılan çalışmalarda belirsizlik oranları, BCG ile aşılama durumu ve QFT-IT ile TCT arasındaki konkordans.....	75

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Tüberkülozun kontrolü.....	6
Şekil 2 : Erken enfeksiyon ve progresif hastalıkla ilgili patolojik mekanizma.....	9
Şekil 3 : Pulmoner TB granülomu.....	12
Şekil 4 : Auramin-0 flouresan yöntemiyle boyanma.....	14
Şekil 5 : Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemiyle boyanma.....	14
Şekil 6 : Löwenstein-Jensen besi yerinde üreyen <i>M. tuberculosis</i> kolonileri.....	15
Şekil 7 : Antijen tanıma ve gama-IFN salınımı.....	25
Şekil 8 : İnfliximab ve etanercept ile etkileşim.....	33
Şekil 9 : İnfliximab alan ve almayan hastaların akciğer biyopsileri.....	37
Şekil 10: Çalışma akış diagramı.....	45
Şekil 11: İlk değerlendirmedeki TCT sonuçlarının sıklığa göre dağılımı.....	50
Şekil 12: Romatolojik hastalığı ve LTBE olanlarda TCT'inin duyarlılığı ve özgüllüğü.....	60
Şekil 13: Tüm TCT yaklaşımları ve QFT testlerinin tanı değerleri.....	61
Şekil 14: TNF- α inhibitörü alan hastaların 4. ay test sonuçları karşılaştırması.....	62

ÖZET

Amaç: Romatolojik hastalıkların TNF- α inhibitörleri ile tedavisinde, daha çok LTBE'nun reaktivasyonu sonucu geliştiği düşünülen, aktif TB oranlarında artış gözlenmiştir. LTBE araştırmasında başlıca tanı yöntemi olarak kullanılan TCT'nin, özellikle bu hasta grubunda kısıtlamaları vardır. Çalışmanın amacı, romatolojik hastalıkları olan hastaların LTBE ve aktif TB yönünden araştırılmasında QFT-IT ve TCT'nin tanıya katkısını değerlendirmektir.

Hastalar ve Metot: Romatolojik hastalığı olan 92 ardışık hasta (anti-TNF tedavi alan 27, alması planlanan 25 ve 40 konvansiyonel tedavi alan kontrol hastası) çalışmanın başlangıcında, klinik ve radyolojik değerlendirmelerin yanı sıra, TCT ve QFT-IT testiyle değerlendirildi. Çalışmanın 4. ayında anti-TNF tedavi alanlar (n=44) ve 12. ayında tüm hastalar (43 anti-TNF tedavi alan, 39 kontrol) aynı parametrelerle tekrar değerlendirildi. Testlerin etkinliği, birbirleriyle uyumu ve kullanılan tedavilerin testler üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: TB açısından risk faktörleri olan, altın standart grubuyla karşılaştırıldığında, QFT-IT testinin uyumu ($\kappa=0,39$; $p<0,001$) tüm TCT eşik değerleriyle olan uyumdan daha yüksekti (eşik değeri 15, 10, beş mm için sırasıyla $\kappa=0.13, 0.27, 0.23$). Bu hasta popülasyonunda, TCT için en uygun eşik değerinin sekiz mm olduğu saptandı. Anti-TNF tedavisinin her iki testin sonuçlarını da etkilemediği görüldü. Buna karşın KS ve DMARD'ların TCT üzerine olumsuz etkileri olduğu, ancak QFT-IT testini etkilemedikleri görüldü. TB geçirip tedavilerini tamamlamış üç kontrol hastanın üçünde de QFT-IT testi pozitifliği. TCT'inde ise hangi eşik değeri alınırsa alınsın 3/3 pozitiflik saptanmadı.

Sonuçlar: Romatolojik hastalığı olanların LTBE araştırması ve aktif TB tanısında, klinik ve radyolojik değerlendirme sonrasında, tek başına veya TCT ile birlikte, ilk tercih edilecek inceleme, QFT-IT testi olabilir. Şayet TCT kullanılacaksa, eşik değerinin sekiz mm olarak alınması, yanlış pozitif sonuçları azaltarak, zaten hepatotoksisite riski olan tedavi altındaki bu hastalarda gereksiz LTBE tedavisinin verilmesini önleyerek, yan etki riskini azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Latent tüberküloz enfeksiyonu, QuantiFERON-TB Gold IT, TNF- α inhibitörleri, tüberkülün cilt testi.

EVALUATION FOR TUBERCULOSIS WITH QuantiFERON-TB Gold IT TEST AND TUBERCULIN SKIN TEST IN PATIENTS TREATED WITH TNF- α INHIBITORS

ABSTRACT

Objective: Increasing ratio of active TB, thought to be occurred by reactivation of LTBE, has been seen after treatment with TNF- α inhibitors in rheumatic diseases. Diagnosis of LTBE is based mainly on the TCT, has certain limitations, especially in this patients group. The aim of this study is evaluating contributions of TCT and QFT-IT, in screening LTBE and detecting active TB in patients with rheumatic diseases.

Patients and methods: At the beginning of the study, 92 consecutive patients with rheumatic diseases (27 have been administrated anti-TNF treatment, 25 were considered candidates for anti-TNF treatment and 40 control patients have been treated conventionally) evaluated with TCT and QFT-IT besides clinical and radiological assessment. On fourth month of the study, patient treated with anti-TNF agents (n=44) and on twelfth month, all patients (43 treated with anti-TNF agents and 39 control patients) evaluated with same parameters. Efficacy of the tests, association and treatment impactions on the tests were evaluated.

Results: Association of QFT-IT test's with gold-standard group has risk factors about TB ($\kappa=0.39$; $p<0.001$), is high than association of all TCT cut-off (for 15,10,5 mm; respectively $\kappa= 0.13, 0.27, 0.23$). The most appropriate cut-off has been accounted was 8 mm. It was seen that, anti-TNF treatment didn't influence both test's results, whereas KS and DMARD influenced TCT negatively but didn't influence QFT-IT test. QFT-IT test was positive in all three control patients were treated for active TB. TCT didn't reveal 3/3 pozitivivity with any cut-off.

Conclusion: After the clinical and radiological evaluation, the most preferable test may be QFT-IT with or without TCT, in screening LTBE and detecting active TB in patient with rheumatic diseases. If the TCT is to be performed, using of cut-off 8 mm will decrease false-positive results and than decrease adverse effects by hampering inappropriate LTBE treatment in patients also have risk about hepatotoxicity.

Key index terms: Latent tuberculosis infection, QuantiFERON-TB Gold IT, TNF- α inhibitors, tuberculin skin test.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde anahtar rolü oynayan proinflatuar bir sitokindir (1,2). TNF- α inhibitörleri olarak adlandırılan biyolojik ajanlardan İnflximab (Remicade), etanercept (Enbrel) ve adalimumab (Humira), Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış, halen ülkemizde de klasik tedavilere cevap vermeyen, otoimmün hastalıklarda kullanılmakta olan ilaçlardır.

TNF- α , tüberküloz (TB) enfeksiyonuna karşı konakçı savunma mekanizmasında da majör rolü oynar (3). TNF- α inhibisyonu ise bu koruyucu mekanizmaların ortadan kalkmasına neden olur.

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO)'nün tahminlerine göre dünya nüfusunun üçte biri tüberküloz basili ile enfektidir. Etkilenen kişilerin yaklaşık %90'ında TB enfeksiyonu latent olarak devam etmektedir. Bazı hastalarda, özellikle hastalık ya da ilaç tedavisi sonucunda ortaya çıkan immun yetmezlik durumunda latent enfeksiyon, aktif TB hastalığına ilerler. TNF- α inhibitörü alanlarda TB riskinin dört-17 kat artmış olduğu bildirilmiştir (4,5). Bu hastalarda ekstrapulmoner TB ve dissemine (yaygın) hastalık oranının fazla görülüyor olması da, bunların takibi ve aktif hastalığın tanınabilmesi açısından dikkate değer bir konudur (6).

Peru’da yapılan bir çalışmada, romatoid artritli (RA) hastalarda tüberkülin cilt testi (TCT) ile latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) araştırmasının uygun bir yöntem olmadığı, bu hastalarda yalancı-negatiflik oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Bu hastalarda TCT’nin pozitif olarak değerlendirilebilmesi için endürasyon çapının ne olması gerektiği (eşik değeri) konusunda mevcut klavuzlardaki öneriler de birbirinden farklıdır (8,9).

Bu nedenle LTBE tanısında kullanılmak üzere, QuantiFERON TB-Gold (QFT-G) ve ELİSPOT gibi yeni testler geliştirilmiştir. İnterferon- γ (IF- γ) bazlı bu testler ile birçok çalışma yapılmış ve sonuçlar mit vaat edici bulunmuştur.

Bu çalışmadaki amaç, Bacillus Calmette Guerin (BCG) ile aşılanma prevelansının yüksek olduğu bölgemizde, anti-TNF- α tedavi verilmekte olan ve yeni başlanması planlanan hastalarda, LTBE taramasında ve hastaların tedavi alırken aktif TB hastalığı geliştirme açısından takibinde, QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-IT) testi ve TCT’nin tanı değerini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. TÜBERKÜLOZUN DOĞAL GELİŞİMİ VE İMMUNOPATOGENEZ

Klinik gelişim açısından tüberküloz iki devreli bir hastalıktır:

1. Primer enfeksiyon dönemi: Daha önce tüberküloz basili almamış ya da BCG ile aşılanmamış bir kişinin, ilk kez basil alması ve onu izleyen gelişmeler “primer enfeksiyon” veya “inisiyal enfeksiyon” olarak tanımlanır. Primer enfeksiyon süresince klinik ve/veya radyolojik belirtiler veren hastalık gelişmesine de “primer tüberküloz” adı verilir. Geçmiş yıllarda primer enfeksiyon ve primer tüberküloz, çocukluk çağında sık görüldüğünden bu olgu “çocukluk çağı tüberkülozu” olarak da tanımlanmaktaydı.

2. Post-primer enfeksiyon dönemi: Primer enfeksiyonun iyileşmesinden veya enfeksiyonun latent döneme girmesinden sonraki yıllarda bütün yaşam süresi içinde kişinin yeniden enfeksiyon alması “reenfeksiyon” ya da “post primer enfeksiyon” olarak tanımlanır. Bu dönemde enfeksiyonla birlikte genellikle hastalık da geliştiğinden bu devre “reenfeksiyon tüberkülozu” veya “post primer tüberküloz” ya da, bu tip tüberküloz genellikle erişkinlik çağında ve ileri yaşlarda görüldüğünden “erişkin tüberkülozu” olarak da tanımlanır.

2.1.1. Primer enfeksiyon ve primer tüberküloz

Primer enfeksiyon, bir ila üç basil taşıyan damlacık çekirdeğinin akciğerdeki hava yollarının mukosiliyer barajını geçerek, alveole yerleşmeleri ve çoğalmaları ile gelişir. Basiller, akciğerlere inhalasyonla ulaştıklarından, çocuklarda solunum havasının en çok dağıldığı akciğerlerin orta ve alt zonlarında ve hemen plevra altında yerleşirler. Genç erişkinlerde (15-35 yaş arası) ise primer enfeksiyon odağı, üst zonlarda daha sık görülmektedir. İlk kez basil alan konakçının başlangıç reaksiyonu özgün değildir. Basilin yerleştiği yerde kapiller dilatasyon ve eksüdasyon ile nötrofil lökosit infiltrasyonu gelişir. 24 saat sonrasında da makrofajlar enfeksiyon alanına göç etmeye başlar. Hem nötrofiller hem de makrofajlar, basilleri lokalize etmek amacıyla fagosite ederler ancak fagositoz virulan olmayan basillere etkili olup, tüberküloz basili gibi virulan basiller bu dönemde sindirilemeyip fagosite edildikleri hücreler içinde üremelerini sürdürürler. Basil çoğalarak makrofajların parçalanması ile komşu alveollere yayılır. Burada tekrar makrofajlarca fagosite edilir ve böylece basil yüklü makrofajlar alveollerde birikmeye başlar.

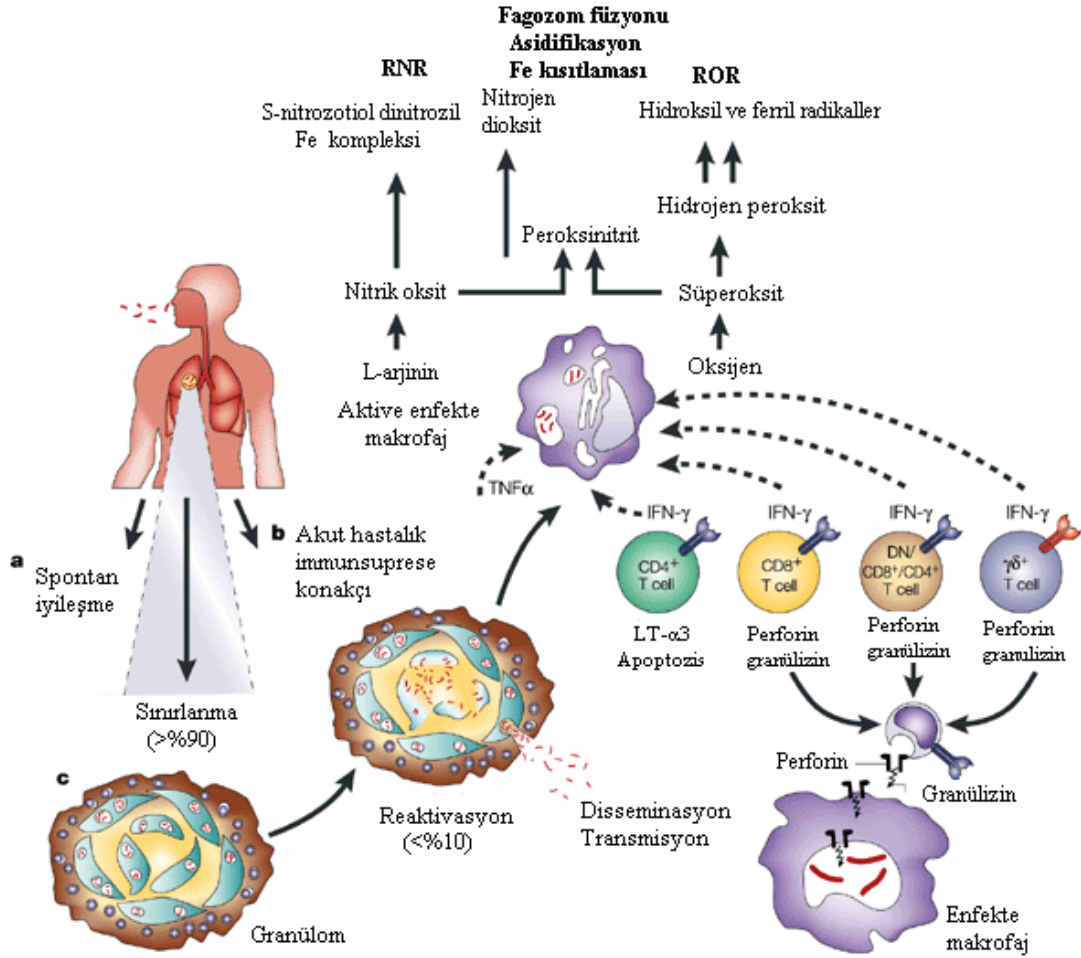
İlk basil alınmasından sonraki iki ila dört haftalık süre içinde öncelikle, ilk odakta toplanan makrofajlar karakter değiştirerek epitelioid hücre niteliğini alırlar. Epitelioid hücrelerden bir kaçının kaynaşması ile “Langhans tipi dev hücreler” oluşur. Bunlarla birlikte lenfositlerin odağın etrafını çevrelemesi sonucu özgül bir pnömoni odağı gelişir. Böylece epitelioid hücre, dev hücre ve lenfositlerden oluşan ‘granülom’ veya ‘tüberkül’ olarak tanımlanan özgül tüberküloz dokusu gelişir. Odak bu dönemde toplu iğne başı büyüklüğündedir ve ancak mikroskopla görülebilir. Bu oluşumdan yaklaşık iki hafta sonra tüberkülün ortasında “kazeifikasyon nekrozu” oluşmaya başlar. Basiller bulundukları yerlerden, ya doğrudan ya da makrofajlar içinde lenf akımı ile bölgesel lenf bezlerine taşınır ve bezlerde granümatöz doku geliştirirler. Buna “bölgesel lenfadenit” adı verilir. Primer odak ve bölgesel lenfadenit ikilisi “primer kompleks” ya da “Ghon kompleksi” olarak adlandırılır. Lenf bezlerinde çevre koşulları daha olumlu olduğundan granümatöz doku gelişimi parenkim odağına oranla daha yaygın olur.

Bölgesel lenf bezlerinden basiller lenf akımı ile sistemik dolaşıma karışarak, vücudun bütün organ ve dokularına yayılırlar (lenfo-hematojen yayılım). Dokulara yayılan basiller özellikle akciğerlerin üst zonları, böbrek parenkimi, uzun kemiklerin

epifizleri, beyin korteksi ve periferik lenf bezlerinde yerleşerek üremelerini sürdürür ve küçük granülomlar geliştirirler. Akciğer apekslerinde gelişen küçük granülom odakları ‘Simon odağı’ olarak da adlandırılır. Enfeksiyonun bu süresi içinde kişide genellikle hiç bir semptom yoktur ve tüberkülin cilt testi de negatiftir.

Özet olarak primer enfeksiyonun ilk döneminde hastalık ilerleyicidir fakat doku yıkımı yoktur. Enfeksiyonun dört ila sekinci haftasında immun yanıt gelişmesi ve TCT’nin pozitifleşmesi ile konakçının enfeksiyona karşı tutum ve davranışında belirgin değişiklikler olur. Primer odağı oluşturan pnömoni ve bölgesel lenf bezleri ile diğer yayılım odaklarındaki lezyonlar rezorbe olmaya, gerilemeye başlar. Basil çoğalması büyük oranda kontrol altına alınır ve basillerin hematojen yayılımı durur. Vakaların büyük çoğunluğunda immun yanıt gelişmesinden sonraki dönemde enfeksiyon tümünden kontrol altına alınır ve hastalık gelişmez. Granümatöz enfeksiyon odakları rezolusyon veya nedbeleşme ile şifa bulur. Kazeifikasyon nekrozu gelişen bölgeler de gene nedbeleşme veya kalsifikasyon ile iyileşir. Ancak bütün bu iyileşmelere karşın gerek primer kompleks odaklarında (hatta kalsifiye odaklarda) gerek akciğer dışı yayılım odaklarında bir kısım basiller makrofajlar içinde yaşamlarını sürdürür. Enfeksiyonun immun yanıt tarafından kontrol altına alınamadığı vakalarda ise ilerleyen yıkıcı “progresif destruktif primer tüberküloz” gelişir (Şekil-1). Primer tüberküloz gelişmesi yaş, genetik, alınan basil sayısı, enfeksiyöz hasta ile temas sıklığı ve enfekte kişinin duyarlılığı ve bunun gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber, bebeklerde ve genç erişkinlerde oldukça siktir. Ağır hematojen yayılım gelişen kişilerde akut ve virulan bir hastalık olan “milier tüberküloz” gelişir. Daha sonraları gelişen milier TB ise genellikle kazeöz bir odağın bir kan damarına açılmasından ileri gelir.

Primer enfeksiyondan sonra kişilerin genellikle iyileşmelerine ve etkin bir immun yanıt kazanmış olmalarına karşın, enfekte olanların önemli bir kısmında basiller tümünden yok edilemez. Bir kısmı konakçıda makrofajlar içinde canlı olarak varlıklarını yıllarca, hatta konakçının bütün yaşamı boyunca sürdürür. Bu nedenle bu kişilerde enfeksiyonun reaktivasyon riski devam eder. Primer enfeksiyondan basillerin reaktivasyonuna kadar geçen süreyi kapsayan bu döneme, tüberkülozun doğal gelişiminde “basillerin latent dönemi” ya da “latent tüberküloz dönemi” adı verilir (10) (Şekil-1).



Şekil-1: Tüberkülozun kontrolü (Kaynak 11'den uyarlanmıştır): İnsandaki *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunun üç potansiyel sonucu vardır: **a)** Spontan iyileşmeyle sonuçlanan başarısız enfeksiyon sayısı bilinmemekle beraber, minimum olduğu farzedilmektedir. **b)** İmmünkompromize hastada enfeksiyondan sonra direkt olarak hastalık gelişebilir. **c)** Çoğu vakada mikobakteri başlangıçta sınırlandırılır ve daha sonra reaktivasyon sonucu hastalık gelişir. Granülom; enfeksiyon, devamlılık, patoloji ve koruma bölgesi olarak nitelendirilebilir. Efektör T hücreleri (CD4+ ve CD8+ T hücreler ile γδ T hücreler ve CD4/CD8 T hücreler gibi non-konvansiyonel hücreler) ve makrofajlar tüberküloz kontrolünde rol alır. T hücreleri tarafından üretilen tümör-nekroz faktör-α (TNF-α) ve İnterferon-γ (IFN-γ) önemli makrofaj aktivatörleridir. Makrofaj aktivasyonu, fagozomal matürasyon ve reaktif nitrojen radikalleri (RNR) ve reaktif oksijen radikalleri (ROR) gibi anti-mikobakteriyel moleküllerin üretimine yol açar. **LT-α3:** Lenfotoksin-α3

2.1.2. Post-primer enfeksiyon

Primer enfeksiyon süresini atlatmış kişilerin yeniden enfekte olmaları, genellikle hastalık belirtileri ile birlikte geliştiğinden “post-primer enfeksiyon” veya “post-primer tüberküloz” terimleri ile eşit anlamda kullanılır. Postprimer enfeksiyon endojen ve eksojen olarak iki yoldan kaynaklanır.

1-Endojen reenfeksiyon: Latent dönemde bulunan basillerin primer kompleks alanlarında ya da sıklıkla akciğer üst zonlarındaki yayılım odaklarında yeniden çoğalmaya başlamaları, yani aktif duruma geçmeleri ile gelişir. Akciğer dışı organlarda yerleşen latent dönemdeki basillerin reaktivasyonu ile de “akciğer dışı organ tüberkülozu” gelişir.

2-Eksojen reenfeksiyon: Enfekte bir kişinin basil saçan bir hastadan yeniden enfekte olması (tekrar basil alması) sonucu gelişen post-primer tüberküloz şeklidir.

Post-primer tüberkülozu, primer tüberkülozdan ayırt eden özellik, vücut reaksiyonunun, geçirilmiş primer enfeksiyondan farklı olmasıdır. Yani primer enfeksiyon immünitinin bulunmadığı dönemde gelişirken, reenfeksiyon immun yanıt ortamında gelişir. Bu nedenle endojen ve ekzojen her iki tipte de vücut, basil aktivasyonuna karşı hücrel hipersensitivite ve hücrel immunité reaksiyonları ile hemen karşı koyar. Hücrel hipersensitiviteye bağlı enflamatuvar reaksiyonun yıkımı sonucu, nekrotik lezyon gelişir. Hücrel immunité, lezyon çevresinde ve lenfatik sistemde basillerin çoğalmalarını ve dolayısıyla yayılmalarını önleyerek lezyonların sınırlı ve lokalize kalmalarını sağlar.

Lezyonun seyrini belirleyecek faktör, hücrel hipersensitivite ve immunité olgularının karşılıklı güçlerinin dengesine bağlıdır. Genel ve lokal immunité faktörünün üstün olduğu durumda, hastalık ya rezolusyonla ya da nedbeleşmeyle şifaya kavuşur. Buna karşılık, başlangıçta lokal olarak nekrotik odakta veya çevresinde hücrel immünitinin zayıflığı ya da tümünden yokluğu durumunda tam bir savunma yapılamaz ve basiller sınırsız çoğalır. Bu ortamda hücrel hipersensitivite ile tahrip edilen basillerden serbest kalan bol miktardaki tüberkülo-proteinin sebep olduğu enflamatuvar reaksiyon, komşu dokulara yayılarak genişlerken nekroz gelişir. Nekrotik materyalin içinde bulunduğu akciğer dokusunda, makrofajlardan serbest kalan proteolitik lizozomal enzimlerin etkisi ile erime (likefaksiyon) ve dolayısıyla destrüktif hastalık gelişir. Bu ortamda bir bronş duvarının harap olarak enfekte materyalin hava yoluyla diğer akciğer alanlarına taşınması sonucu buralarda da yeni odaklar gelişir (bronkojenik yayılım). Hastalık odağında doku harabiyeti ile “kavite” oluşurken enfekte materyalin harap olan bir kan damarına boşalması ile de kan yoluyla yayılımlar gelişir (hematojenik yayılım). Tüberküloz basillerinin üremesi kazeöz materyalde engellenirken, likefaksiyon ortamında hızla artar. Erimiş materyalde milyarlarca basil bulunur. Kavite oluşumundan sonra basiller kavite duvarının iç yüzünü kaplayan tabakada, hücre içinde ve hücre dışında üremeye

devam eder. İşte bu dönemde bronşla bağlantılı bulunan hastalık odağından, enfekte materyalin damlacık çekirdekleri ile çevre havasına aerosol halinde yayılması sonucu, yakın temaslı hassas kişilere enfeksiyon bulaşır (10).

2.1.3. *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı immün cevap:

M. Tuberculosis enfeksiyonunun akıbetinin ne olacağı konusunda esas rol oynayan unsur, TB'a karşı immün cevaptır. TB ile enfekte kişilerin çoğunlunun, hastalık geliştirmiyor olması (~%90), bu hastalarda immün sistemin enfeksiyonla başa çıkabildiğinin kanıtıdır. Ancak HIV gibi immün sistemin regülasyonunu bozan ko-enfeksiyonlar, hastalık gelişimini belirgin şekilde artırabilir.

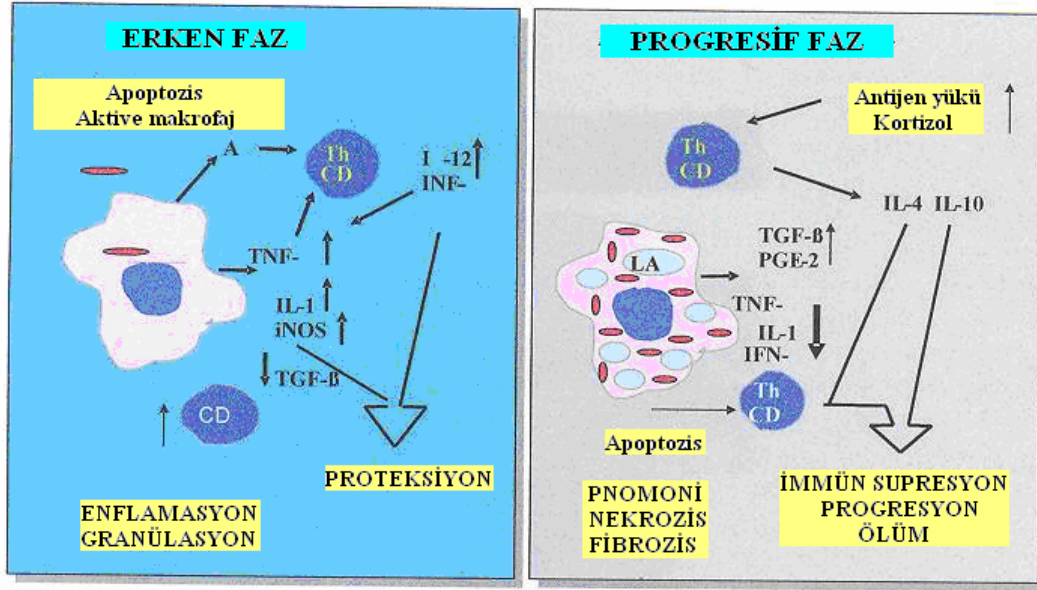
M. tuberculosis'e karşı immün cevapta nötrofiller, mast hücreleri, dentritik hücreler, natural killer (NK) hücreler, epitelyal hücreler gibi birçok hücre tipi ve biyolojik molekül rol almasına rağmen, en önemli rolün makrofajlara ait olduğu söylenebilir. Alveoler makrofajın, hava yollarına giren mikroorganizmanın ilk eliminasyonunda rolü büyüktür. Daha sonrasında da basil ile en çok mücadele eden hücre grubu yine makrofajlardır.

Makrofaj hücre membranındaki kolesterol, bakteri internalizasyonu için gerekli bir moleküldür. Ayrıca basille karşılaşma esnasında, Fc, kompleman, mannoz, surfaktan protein ve CD43 gibi hücresel reseptörler aracılığıyla makrofaj ve basil etkileşir.

Bakteri, makrofajın içine girdikten sonra genellikle mikobakteriel fagozom içinde yerleşir. Bu yapı plazma membranı derivativesidir ve bazı yüzey reseptörleri de burada yer alır. Normal fagositozda, lizozomla birleşme sonrasında fagozomal içerik yok edilir fakat burada mikobakteri, bu sürecin oluşmasını engeller. Bu inhibisyon mikobakterinin canlı olup olmasına bağlıdır. Mikobakteri canlı değilse, lizomal kompartmanlar tarafından kolaylıkla bulunur ve öldürülür. Canlı olanlar ise, makrofaj içerisindeki mikrobisidal mekanizmalara karşı rölatif olarak dirençlidir. Bunun kısmen bir nedeni, TB basiliinin, makrofajın IFN- γ ve IL-12 ile aktivasyonuna engel olmasıdır. IL-12 ya da IFN- γ eksikliği ya da bunların reseptörlerinde eksiklik olması kişiyi mikobakteriel enfeksiyonlara daha duyarlı hale getirir (12).

Fagozom matürasyonunun inhibisyonu, interferon-gama (IFN- γ) ve TNF- α gibi sitokinler tarafından tersine çevrilebilir. Bu sitokinler, reaktif oksijen ve nitrojen

mediatörleri üretimine yol açarak, mikrobisidal mekanizmayı stümüle ederler. Ateş, kilo kaybı ve doku hasarı gibi TB'un çeşitli semptomları, $TNF-\alpha$ 'nın patolojik etkileri sonucu ortaya çıkar. Böylelikle $TNF-\alpha$ 'nın TB immuno-patolojisinde paradoksik rolleri vardır. Bu ambivalan etkinin hangi yönünün etkin olacağı, ortamdaki sitokin paterninin, Th1 ya da Th2 ağırlıklı oluşuna bağlıdır (Şekil-2).



Şekil-2: Erken enfeksiyon ve progresif hastalıkla ilgili immunopatolojik mekanizma (Kaynak 13'den uyarlanmıştır): Solda: Erken enfeksiyon esnasında basiller makrofaj tarafından etkili bir şekilde fagosite edilir. Makrofaj $TNF-\alpha$ ve IL-1 gibi pro-enflamatuar sitokinler sekrete eder ve basil antijenlerini Th1 hücrelerine sunar. Böylece aktive olan Th1 hücreleri IL-12 üretirler. **Sağda:** Progresif hastalık esnasında Th2 hücrelerin ortaya çıkışı, Th1 hücrelerin deaktivasyonuna neden olur ve bu durum kortizol, prostoglandin E (PGE), $TGF-\beta$ gibi antienflamatuar ve immunsupresif moleküllerin aşırı üretimi ile birliktedir. Bütün bunlar basillerin çoğalmasına ve ölüme sebebiyet veren progresif doku hasarına neden olur.

Sonuç olarak $TNF-\alpha$, pür Th1-aracılı enflamatuar bölgede, sırf makrofajları lezyon bölgesine çeken ve aktive eden sitokin olarak rol oynar. Fakat ortamda IL-4'ün yüksekliği ile birlikte, mikst Th1/Th2 aracılı enflamasyon hâkimiyeti varsa, $TNF-\alpha$, yıkıma neden olur. Ortamdaki enflamasyonun hangi yönde ilerleyeceğini etkileyen muhtemel birden fazla sayıdaki faktörlerin, neler olduğunun açığa kavuşması için çalışmalar devam etmektedir.

2.1.4. Sitokinler

Büyüme, enflamasyon ve immüniteyi düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinden oluşmuş mediatörlerdir. İnterlökinler, interferonlar, tümör nekroz faktör (TNF) ve transforming growth factor (TGF) gibi TB patogeneğinde rol alan sitokinler kısaca Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo-1a: Tüberküloz patogeneğinde rol alan sitokinler

Molekül	Kaynağı	Rolleri/ yorumlar
İnterlökin-1 (IL-1)	• Monositler • Makroafajlar • Nötrofiller • T ve B lenfositler • NK hücreler • Çeşitli somatik hücreler	• T ve B lenfosit çoğalmasını arttırır (diğer sitokinlerle sinerji). • IL-2 reseptör ekspresyonunu arttırır. • NK hücreleri aktiveştirir. • Endojen pirojen (ateş yükseltici) olarak davranır. • SSS ve endokrin sisteme çok sayıda etkileri vardır.
İnterlökin-2 (IL-2)	• CD4 (Th1) lenfositler	• T lenfositlerin çoğalma ve farklılaşmasını uyarır (otokrin etki) • NK hücrelerin sitolitik aktivitesini arttırır. • B lenfositlerin çoğalmasını ve immunglobulin yapımını uyarır.
İnterlökin-4 (IL-4)	• T lenfositler • Makroafajlar • Nötrofiller • Mast hücreleri ve bazofiller • B lenfositler • Kemik iliğı ve stroma hücreleri	• CD4 T hücrelerin Th 2 hücrelerine farklılaşmasına neden olur ve Th 1 farklılaşmasını baskılar. • B lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır. • B lenfositlerden Ig E yapımını arttırır. • Makroafajlara ve granülositlere çeşitli diğer etkiler
İnterlökin-6 (IL-6)	• Makroafajlar	• CD4 T hücreleri aktive eder.
İnterlökin-8 (IL-8)	• Monositler • Makroafajlar • T lenfositler • Nötrofiller • Fibroblastlar • Keratinositler • Endotelyal ve epitelyal hücreler • Diğerleri	• Nötrofiller, T lenfositler ve alt grupları ve bazofiller için kemotaktik faktördür. • Monositlerin endotel hücrelerine tutunmasını arttırır. • Nötrofilleri aktiveştirerek, lizozomal enzimler salmalarına, bir solunumsal patlamaya uğramalarına ve degranülasyonlarına neden olurlar.
İnterlökin-10 (IL-10)	• T lenfositler • Makroafajlar • B lenfositler • Keratinositler	• Makroafajların fonksiyonel aktivitelerini baskılar. • Makrofaj ve monositlerin pro-enflamatuvar sitokin yapmalarını inhıbe eder. • B lenfosit çoğalmasını ve Ig sentezini arttırır.
İnterlökin-12 (IL-12)	• Makroafajlar • B lenfositler	• Sitotoksik T hücrelerin, NK hücrelerin, makrofaj ve lenfokin ile aktiveşen öldürücü hücrelerin sitolitik aktivitelerini arttırır. • Aktifleşmiş NK hücreler ve T lenfositlerin çoğalmasını arttırır. • T lenfositlerin IF-γ yapımını uyarır. • Balanğıç T lenfositlerinin Th1 yönünde farklılaşmasını uyarır.
İnterferon-gama (IF- γ)	• CD4 (Th1) lenfositler • CD8 lenfositler • $\gamma\delta$ lenfositler • NK hücreler	• Edinsel dirençte merkezi bir rol oynar. • Makroafajları aktiveştirir ve hücre içi öldürmeyi güçlendirir. • MHC sınıf II yüzey antijenlerini arttırır. • Maksimum etki için, TNF-α ve 1,25 dihidroksi- vitamin D₃’e ihtiyaç duyar

Tablo-1b: Tüberküloz patogeneğinde rol alan sitokinler (devamı)

Tümör-nekrozis faktör- α (TNF- α)	• Makroafajlar • Monositler • T lenfositler • B lenfositler • NK hücreler • Nötrofiller • Çeşitli somatik hücreler	• Monositlerin/makroafajların aktifleşmesi ve farklılaşması (IF-γ ile sinerjistik etki) • Granülom oluşumunda merkezi rol oynar. • Monosit kemotaksisi ve endotele tutunmasını artırır. • Aktifleşmiş lenfositlerin IF-γ yapımını uyarır. • PMNL'leri aktifleştirir. • Protein C'yi bloke ederek prokoagulan aktiviteyi artırır. • Çok sayıda somatik hücre dizisine çeşitli etkileri vardır.
Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β)	• Makroafajlar	• CD4 T lenfosit fonksiyonunu baskılar. • IL-2, IL-12 ve IFN-γ ile etkileşir.
Granülosit-makrofaj koloni uyaran faktör (GM-CSF)	• T lenfositler • Monositler • Fibroblastlar	• Monositlerin, makroafajların, nötrofil ve eozinofillerin fizyolojik aktivitesini uyarır. • Hematopoietik öncü/kök hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını artırır. • Makroafajları granülomlara çeker ve mikobakteriyel büyümeyi yavaşlatma yeteneklerini güçlendirir.
1,25 dihidroksi-vitamin D ₃ [1,25 (OH) ₂ D ₃]	• Makroafajlar	• IF-γ ile uyarılan makroafajlar, 25 (OH)₂D₃'ü bu aktif metabolite dönüştürür. • Otokrin etkisi, mikobakterinin hücre içi büyümesini durdurma kapasitesini artırır
Monosit kemotaktik ve aktifleştirici faktör (MKAF)	• Monositler • Makroafajlar • Diğer somatik hücreler	• Monosit kemotaksisini artırır • Monositlerde sitokin yapımını düzenler. • Bazofillerden histamin salınımını artırır.
Makrofaj enflamatuar protein 1 α (MIP-1 α)	• T lenfositler • B lenfositler • Monositler • Mast hücreleri ve fibroblastlar	• Monosit kemotaksisini artırır. • T lenfosit kemotaksisini artırır. • Endojen pirojen (ateş yükseltici) olarak işlev görür.
Makrofaj enflamatuar protein 1 β (MIP-1 β)	• T lenfositler • B lenfositler • Monositler • Mast hücreleri ve fibroblastlar	• Monosit kemotaksisini artırır. • T lenfosit kemotaksisini artırır. • T lenfositlerin endotel hücrelerine tutunmasını artırır.

2.2. TÜBERKÜLOZDA TANI YÖNTEMLERİ

2.2.1. Klasik tanı yöntemleri

2.2.1.1. Hastalığın kliniği ve anamnez

Klinik bulgular tek başına tanı koyduramaz, ancak klinisyeni yönlendirebilir. Akciğer tüberkülozu kliniğinde en sık gözlenen belirti ve bulgular, öksürük, balgam çıkarma, daha çok akşam saatlerinde olan subfebril ateş, gece terlemesi, göğüs ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve hemoptizidir.

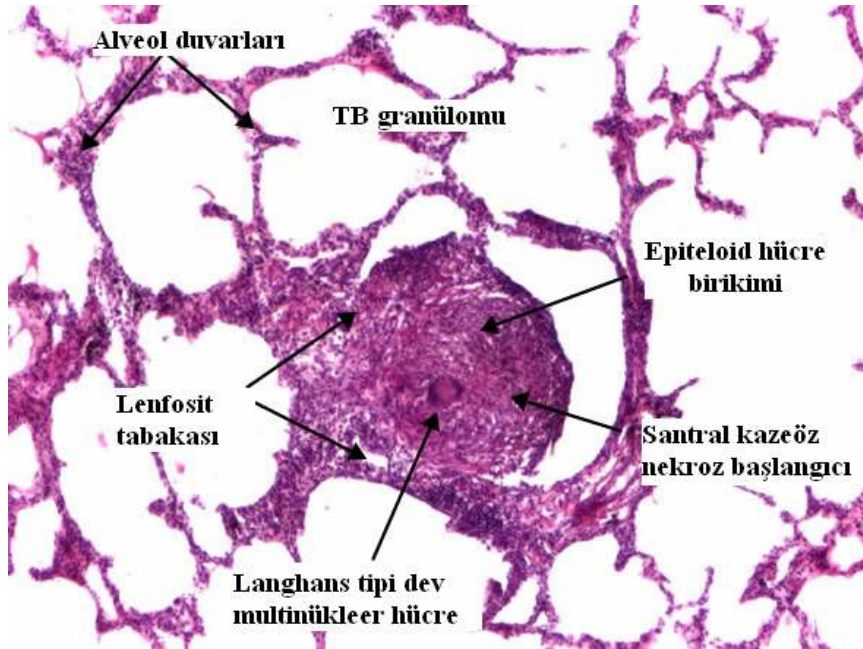
2.2.1.2. Radyolojik inceleme

Akciğer (AC) tüberkülozunda, AC grafisinde nodüler, alveoler veya interstisyel infiltrasyonun üst zonlarda veya klavikulanın üstündeki alanlarda saptanmasının

erişkin tipi tüberküloz için tipik olduğu bildirilmiştir (14). Ancak HIV(+) hastalarda ve diğer immünyetazirleştürme hastalarda farklı yerleşimler olduğu da saptanmıştır. Bu nedenle tek başına AC grafisi tanı koyduramaz. Basil negatif hastaların tedavisinin takibinde klinikle beraber yeri vardır. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT), santrlobüler lezyonların ve tomurcuklanmış ağaç görüntüsünün ARB (-) hastalarda tanı değeri olabilir.

2.2.1.3. Histolojik inceleme

TB'dan şüphelenilen olgularda; vücuttaki lezyondan alınan örnekte histopatolojik olarak nekrotizan granümatöz yapının gösterilmesi tanıya yardımcıdır (Şekil-3).



Şekil-3: Pulmoner TB granüloму: intersitisyumda meydana gelir ve kendisini çevreleyen alveole bası yaparak parankim harabiyetine neden olur.

2.2.1.4. Tüberkülin cilt testi

Mikobakteriyel protein derivelerine karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Deri içine yapılır. Mikobakteri türleri ile daha önce temas edildiğini gösterir. BCG yapılmış olanlarda da müsbettir. Başta HIV(+) kişiler ve milier TB'da olmak üzere bazı hasta gruplarında tüberküloz enfeksiyonuna rağmen negatif çıkabilir. Özellikle negatif iken pozitifleşen hastalarda tanı değeri vardır.

2.2.1.5. Adenozin deaminaz aktivitesi

Adenozin deaminaz (ADA) bir pürin metabolizması ürünüdür. Dokulardaki nükleik asit dönüşümünde, adenozinin yıkılması için ADA olması gereklidir. ADA ölçümü, özellikle yüksek endemik bölgelerde basit, ucuz ve pozitif prediktif değeri yüksek olan bir tanı yöntemidir. Eksuda niteliğindeki plevral, peritoneal ve perikardiyal mayilerde rutin olarak ADA bakılmasının yararı doğrulanmıştır. Laboratuara göre plevral, perikardial ve peritoneal mayideki eşik değeri 33-50 U/L arasında değişmekle birlikte, önerilen değer 40 U/L'dir.

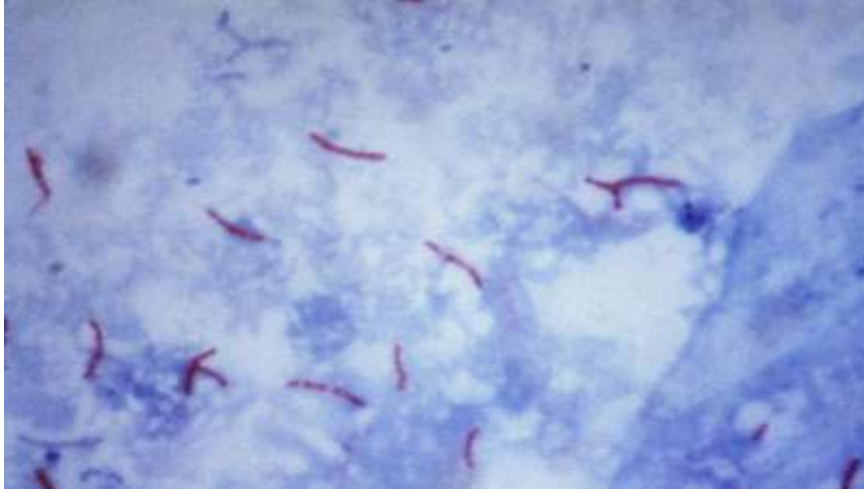
2.2.1.6. Bakteriyolojik inceleme

Tüberkülozun klinik ve radyolojik bulguları spesifik olmadığı için, her zaman doğru sonuç verebilen, kolay uygulanır, ucuz serolojik ve moleküler tanı yöntemleri bulunmadığından, bakteriyolojik tanı yöntemleri dünyanın her yerinde vazgeçilmez tanı yöntemleridir. Bakteriyolojik tanı için kullanılan materyaller balgam, indüklenmiş balgam, mide suyu, bronkoskopik lavaj, BAL, post-bronkoskopik balgam, idrar, plevra, perikard, periton sıvıları, BOS, kemik iliği ve diğer iğne aspirasyonu veya doku biyopsi materyalleridir.

Bakteriyolojik inceleme, örneklerin direk incelemesi ve kültürü olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Direk inceleme ucuz, çabuk sonuç veren bir yöntem olması açısından tüberküloz tanısında önemli yer tutar.

2.2.1.6.1. Direkt mikroskopik inceleme

Akciğer tüberkülozunda en sık balgam örneğine başvurulur. Balgam ardı ardına üç gün, sabah erken saatlerde, steril, geniş ağızlı, kapağı sıkı kapatılabilen plastik kutulara alınmalıdır. Alınan tüm örnekler hızla laboratuara ulaştırılmalıdır. Yaymalar direk materyalden hazırlanabileceği gibi, dekontaminasyon işlemi sonrası örnek santrifüj edildikten sonra (homojenizasyon) teksif hazırlanabilir. Steril bölgelerden alınan materyallere dekontaminasyon işlemi uygulamaya gerek yoktur. Mikobakteriler kimyasal ajanlara daha dayanıklı olduklarından, basilin bu özelliği kullanılarak dekontaminasyon işlemi gerçekleştirilir. En sık kullanılan yöntem, N-asetil-L-sistein %2 NaOH (NALC–NaOH) yöntemidir (15). Direkt mikroskopide; boyama metodları karbolfuksin ve florokrom metodlarıdır. “Karbolfuksin metodları”; Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) (Şekil-4) ve Kinyoun metodudur.



Şekil-4: Ehrlich-Ziehl-Neelsen yöntemiyle boyanma: Balgam örneğinde mavizemin üzerinde kırmızı renkli çubuklar şeklinde görülen asido-rezistan basiller

“Florokrom metodunda” ise preparat Auramin-0 ile boyanır ve flouresan mikroskopta incelenir (Şekil-5).



Şekil-5: Auramin-0 fleurosan yöntemiyle boyanma: Preperatta karanlık zemin üzerinde sarı renkte görülen asido-rezistan basiller.

2.2.1.6.2. Kültür yöntemleri

Kültür yöntemleri tüberküloz tanısında halen altın standart olmaya devam etmektedir. Mikobakteri kültür yöntemlerini klasik katı besiyerleri ve hızlı kültür yöntemleri olarak ikiye ayırmak olasıdır. Katı besiyerleri iki şekilde hazırlanır:

1-Yumurtalı besiyerleri: Besiyerlerinin görünümü opaktır. Patates unu, gliserol, tuz, tam patates veya yumurta sarısı içermektedir. Bugün en yaygın kullanılan, Löwenstein-Jensen (LJ) besiyeridir (Şekil-6).

2-Agar bazlı besiyerleri: Middlebrook 7H10 ve Middlebrook 7H11 agar en çok tercih edilenlerdir.



Şekil-6: Löwenstein-Jensen besi yerinde üreyen *M. tuberculosis* kolonileri

2.2.2. Tüberkülozda yeni tanı yöntemleri

2.2.2.1. Hızlı kültür yöntemleri (Otomatize hızlı kültür yöntemleri)

Hızlı kültür yöntemlerinin esası sıvı besiyerleridir. Sıvı kültürler ile mikobakterilerin saptanması katı besiyerlerinden yapılan klasik kültür yöntemlerine göre daha kısa sürede ve daha yüksek duyarlılıkta olmaktadır.

2.2.2.1.1. MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube) 960 Sistemi (BD Biosciences, MD, ABD)

İçlerinde, modifiye Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri bulunan tüpler kullanılır. Tüplerin tabanındaki silikon içinde “fenetrolin rutenyum klorid pentahidrat” adındaki bir flouresan bileşiği bulunur. Bu flouresan bileşiği besiyerinde çözünen oksijenin varlığına duyarlıdır. Aktif solunum yapan mikroorganizmalar oksijeni kullandıkça açığa çıkan flouresan, cihaz tarafından otomatik olarak her 60 dakikada bir sürekli okunur. Üremenin bir diğer bulgusu kültür ortamında nonhomojen bir bulanıklık veya küçük taneciklerin oluşmasıdır. Üreme üçüncü günden 24. güne dek oluşabilir. En çok 15-18. günlerde görülür (16).

2.2.2.1.2. BACTEC 460TB Sistemi (BD Biosciences, MD, ABD)

Karbon kaynağı olarak karbon 14 ile işaretlenmiş palmitik asit içeren Middlebrook 7H12 (BACTEC 12B) veya Middlebrook 7H13 (BACTEC 13A) sıvı

besiyerinde, mikobakterinin metabolizması sonucu yağ asitinden açığa çıkan işaretlenmiş karbondioksitin gösterilmesi ile tanı konur.

2.2.2.2. Moleküler biyolojik yöntemler

Tüberkülozun moleküler tanısında genellikle nükleik asitteki hedef bölgenin çoğaltılması esasına dayanan yöntemler kullanılmaktadır.

2.2.2.2.1. Nükleik asit hibridizasyon yöntemleri

Nükleik asit hibridizasyon yöntemleri, örnekteki hedef nükleik asit dizisinin, komplementeri olan işaretli bir prob ile birleştirilmesi (hibridizasyon) esasına dayanmaktadır. Bu yöntemlerin özgüllüklerinin çok yüksek olmasına karşın duyarlılıkları fazla yüksek değildir.

2.2.2.2.2. Nükleik asit çoğaltma yöntemleri

Aranan etkende bulunan özgül bir nükleik asit dizisinin, saptanması mümkün bir düzeye ulaşana kadar çoğaltılması esasına dayanmaktadır. Nükleik asit çoğaltma yöntemleri ile örnekteki çok az miktardaki mikroorganizmanın saptanabilmesi mümkündür. Ancak bu yöntemler örnekteki inhibitörlerden etkilenebilir ve kontaminasyona duyarlıdır.

a)PCR (Polymerase Chain Reaction): Isıya dayanıklı DNA polimeraz kullanılarak patojen için spesifik bir DNA parçasının çoğaltılarak saptanması prensibine dayanır. Daha çok atipik mikobakteri ayırımı için kullanılır. Sensitivite %83.5, spesifisite %99 ve Pozitif prediktif değer %94.2 bulunmuştur. Sensitivite açısından kültür ile mikroskopi arasında bir yere oturtulmaktadır. PCR'ın avantajı kültür sonucu için bir ay beklenirken, bir günde sonuç vermesidir. Ancak, laboratuvar koşullarına bağlı olarak yanlış pozitif sonuç verme riski çok yüksektir.

b)Amplicor MT PCR testi: Aktif tüberkülozu göstermede PCR'a göre daha özgüldür. Sensitivite %76.4, spesifisite % 99.8, pozitif prediktif değeri %92.8, negatif prediktif değeri % 99.2 bulunmuştur (17).

c)Gen-Probe (TMA: Transcription mediated amplification): RNA'nın DNA'ya göre daha labil olması nedeniyle, kontaminasyon riski daha düşük, özgüllük daha yüksektir. Klinik çalışmalarda sensitivitesi Amplicor metoduna göre daha yüksek bulunmuştur (18).

d)Ligase chain reaction: DNA saptanması amacıyla geliştirilmiş bir prob hibridizasyon-ligasyon yöntemidir.

e)RFLP (Restriction fragment length polymorphism analysis): Basilin DNA yapısındaki polimorfizmi göstermeye dayanan bir metoddur. Özellikle HIV epidemisinin olduğu bölgelerde görülen tüberküloz basilinın yaptığı hastane salgınlarında, hastalık odağı ve kimlere yayıldığı saptanabilir.

2.2.2.3. Serolojik tanı yöntemleri

TB’da klinik kullanım için duyarlı, özgül ve pratik bir yöntem geliştirme çabaları başarısız kalmıştır. Özgüllük konusunda temel sorun, enfekte olmak ile hastalık varlığı ayrımının yapılamamasıdır. Daha önce yapılmış olan BCG aşısına bağlı olarak serolojik reaksiyon da sorun oluşturmaktadır. Bu durum, serolojik inceleme gibi basit bir testin yarar sağlayacağı gelişmekte olan ülkelerde özellikle anlamlıdır. Bu gibi ülkelerde nüfusun yaklaşık %40’ında latent tüberküloz enfeksiyonu vardır ve önemli sayıda insan *M. bovis* BCG’si ile aşılanmıştır. Diğer önemli bir konu da NTM (non-tüberküloz mikobakteri) enfeksiyonundan, *M. Tuberculosis* enfeksiyonunun ayrımıdır. Tüberkülozun serolojik tanısında hangi antijenin kullanılması gerektiğini belirlemek önemli bir konudur. Antikor yanıtının hastadan hastaya değişmesi ve immunsuprese hastalarda çok az miktarda antikor yanıtı olması nedeniyle “antijen kokteylleri” kullanmakta yarar vardır. Diğer taraftan yanlış pozitif test sonuçlarından kaçabilmek için, antijenler *M. tuberculosis*’e (veya *M. tuberculosis* komplekse) özgül olmalıdır. Ayrıca, tüberkülozun karakteristik özelliği olan heterojen antikor repertuarını karşılayacak şekilde birden fazla antijen seçilmelidir.

Serolojik testlerin potansiyel olarak bazı avantajları da olabilir. Bu testler özellikle klinik ve radyolojik TB bulguları olmayan hastaların hızlı tanısını sağlar. Röntgen bulguları doku hasarından sonra ortaya çıkarken hastalığın başında üretilen antikorlar serolojik olarak erkenden tespit edilebilir. Ayrıca çocuklarda serumun elde edilmesi balgamdan daha kolay olduğu için daha çok tercih edilebilir. Seroloji akciğer dışı TB tanısına da yardım eder. Son zamanlarda geliştirilen testlerde spesifik antijenlerin kullanılmasıyla BCG ile etkilenmenin önüne geçilebilmektedir. Bazı serolojik tanı kitleri kantitatif sonuçlar vermektedir. Belki de ileride tedavi sırasındaki titre değişimleri hastaların izlenmesinde kullanılabilir. Serolojik tanıda kullanılan testler şunlardır:

2.2.2.3.1. Antijen tesbitine dayanan testler

Lipoarabinomannan (LAM), mikobakterinin hücre duvarında bulunan bir lipopolisakkarittir ve doğal mikobakteri enfeksiyonu sırasında antikor yanıtını indüklediği bilinmektedir. LAM tesbitine dayanan testler geliştirilmiştir.

2.2.2.3.2. Antikor tesbitine dayanan testler

Tüberkülozlu hastaların serumunda mikobakteri antijenlerine karşı oluşan antikorlar monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılarak tespit edilebilir. Çevredeki mikobakterilere çapraz reaksiyonlar nedeniyle yanlış pozitif test sonuçları alınabilmektedir.

2.2.2.3.3. İnterferon gama (INF- γ) üretiminin ölçülmesi

TB enfeksiyonunu doğru bir şekilde tespit edebilmek için *M. tuberculosis*’e karşı duyarlılaşmış T lenfositlerinin kullanıldığı, in-vitro kan testleri geliştirilmiştir. Periferik kandan elde edilen mononükleer hücreler, in vitro şartlarda antijenlerle uyarılır ve duyarlılaşan T lenfositlerinden salınan INF- γ düzeyi, ELİSA ile ölçülür.

INF- γ ELİSA sonuçları ile hasta ve kontrol grubundan elde edilen TCT sonuçları arasında iyi bir korrelasyon vardır. HIV pozitif ve negatif hasta sonuçları benzerdir. Rekombinant antijenler kullanılarak, BCG ile aşıllarda etkileşim engellenmiştir.

2.2.2.4. Diğer Yöntemler

a)Likit gaz kromatografi: Kültürde üremiş olan bakterinin türünü belirlemek için, özellikle de *Mycobacterium avium intracellulare* enfeksiyonunu belirlemede kullanılır (19).

b)Raportör faj yöntemi: Ateş böceklerinde lusiferaz enzimini kodlayan gen, bir bakteriofaja yerleştirilir. Bakteriofaj canlı bir tüberküloz basilini enfekte ettiği zaman lusiferaz enzimi sentez edilir ve ışık yayar.

c)Tüberkülo-stearik asit aranması: Yayma (-) materyalde ve BOS’da bakılır. Oldukça pahalı bir yöntemdir. Mikroskopiden daha duyarlı bulunmuştur (20).

d)Yeni Deri Testleri (MPB64 Patch test): Deriye pürifiye edilmiş mikobakteri antijeni emdirilmiş test yapıştırılır. 72 saat sonra kaldırılarak oluşturduğu reaksiyon ölçülür. Tüberkülin pozitif sağlıklı kişilerle aktif tüberkülozu ayırt etmede oldukça etkili bir yöntem olduğu öne sürülmüştür.

2.3. LATENT TUBERKÜLOZ ENFEKSİYONU ARAŞTIRMASI

2.3.1. LTBE kimlerde araştırılmalıdır?

Latent tüberküloz enfeksiyonu, tüberküloz basiline maruz kalmış, TCT pozitif, klinik ve radyolojik bulgusu olmayan olgu olarak tanımlanır. LTBE araştırması, TB açısından risk altında olan ve LTBE tedavisinden yarar görecektir kişileri belirlemek için yapılır (Tablo-2). Yüksek risk altında olan bu grubun en başında *M. Tuberculosis* ile yakın zamanda enfekte olan kişiler gelmektedir. Mikobakteri ile enfekte olanların % 5'inde ilk 2 yılda, diğer % 5'inde ise hayatın geri kalan kısmında aktif hastalık gelişimi olmaktadır. Bu durumda düşük riskli gruptaki kişileri LTBE açısından araştırmak gereksizdir (21).

Tablo-2: LTBE açısından araştırılması gereken, yüksek riskli gruplar (21)

Durum	Örnek
Enfekte vakalarla karşılaşma riskinin yüksek olduğu durumlar	•Yakın bir zamanda, klinik olarak aktif TB hastalığı olduğu bilinen biriyle temas •Sağlık çalışanları
TB enfeksiyonu riskinin arttığı durumlar	• TB prevelansı yüksek olan bölgelerde doğanlar •Evsizler •Bakım merkezlerinde kalanlar veya çalışanlar
Bir kez enfekte olduktan sonra aktif hastalığa ilerleme riskinin yüksek olduğu durumlar	• HIV enfeksiyonu •Yakın zamanda TB enfeksiyonu (<4 yaş, TBC konvertörleri*) •İlaç bağımlıları •Son dönem böbrek yetmezliği •Silikozis •Diabetes Mellitus •İmmüsupresif tedavi •Hematolojik malignansiler •Malnütrisyon •Postgastrektomi ve jejunum-ileal baypas

* TCT konversiyonu: 2 yıl içerisinde, endürasyon çapında ≥ 10 mm artış olması olarak tanımlanır.

2.3.2. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan yöntemler

2.3.2.1. Tüberkülin cilt testi

TCT, TB ile enfekte kişilerin tesbiti, toplumdaki enfeksiyon prevelansını ölçmek için ve BCG uygulamasında yüksek riskteki ya da duyarlı kişilerin tesbitinde kullanılır (22). TCT, kişinin TB basili ile enfekte olup olmadığını gösterir, hastalık hakkında bilgi vermez.

a)Tüberkulin antijeni: Seibert ve Glenn'in 1939 yılında ürettikleri purifiye protein derivesi (PPD, lot 49608), "PPD-S" olarak adlandırılıp, uluslararası standart olarak kullanılmaktadır. Üretilen bütün PPD'ler, PPD-S ile eşit güçte olduklarını göstermek amacıyla biyolojik olarak test edilmektedir. Ticari PPD solüsyonlarındaki standart test dozu, 5-tüberkulin ünitesinin (TÜ) (0.1mg/0.1 ml dozdaki bir PP-S'in) oluşturduğu gecikmiş tipte cilt testi aktivitesi olarak tanımlanır.

b)Tüberkulin reaksiyonu: Gecikmiş tipte aşırı-duyarlılık reaksiyonudur. Hücresel bir yanıttır. TCT yapılan yere, enfeksiyon ile daha önce duyarlanmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler o bölgede vazodilatasyona ve ödeme, fibrin birikimine ve diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar. Böylece endürasyon (kabarıklık, sertlik) oluşur. Reaksiyon beş ila altı saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip hücresel yanıt ile karıştırılmamalıdır.

c)Uygulama tekniği: Sol ön kolun 2/3 üst kısmında, volar yüze, cilt içine yapılır. Kullanılacak alanda cilt lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. PPD'nin beş TÜ'nden 0.1 mililitre doz deri içine verilir. Bu yöntem "Mantoux yöntemi" adı verilir. TCT bir mililitrelik, 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektörle, cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı bakacak şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra altı-10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır. Test uygun yapılmamışsa ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir. TCT uygulanacak bölge her hangi bir antiseptikle silinmez.

d)Testin okunması: Test uygulanan kişi daha önce BCG ile aşılanmışsa ya da tüberküloz basili ile karşılaşmışsa, iki ila üç gün içerisinde test yerinde hiperemi ve endürasyon oluşur. Hipereminin çapı önemli değil, endürasyon çapı önemlidir. Endürasyon inspeksiyon ve palpasyonla saptanır. Bir tükenmez kalem ucu ile de endürasyonun başladığı noktalar saptanabilir. Test yapıldıktan 48-72 saat sonra, ön kolun doğrultusuna dik olan endürasyon çapı milimetrik olarak ölçülür. Özel durumlarda ölçüm 96 saat sonrasına kadar değerlendirilebilir. Endürasyonun yokluğunu not ederken "negatif" olarak değil, "0 mm" olarak yazmak doğrudur.

2.3.2.2. Tüberkulin cilt testinde reaksiyonun değerlendirilmesi

Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkulin cilt testinin %25 yalancı negatif olduğu görülmüştür (23). Yalancı-negatiflik yapan nedenler Tablo-3'de, yalancı-pozitiflik yapan nedenler Tablo-4'te, gösterilmiştir.

Tablo-3: Tüberküline yanıtı azaltan faktörler (Kaynak 24’den uyarlanmıştır.)

Test edilen kişiye ait faktörler	• Enfeksiyonlar - Viral (kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV) - Bakteriyel (tifo, tifüs, brucella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) - Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virus aşılıları (kızamık kabakulak, polio, suçiçeği) • Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği) • Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein eksikliği afibrijonemi) • Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz) • İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer immunsupresif hastalıklar) • Yaş (yenidoğanlar, azalmış duyarlılığı olan yaşlı hastalar) • Sres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonu) • Enfeksiyonun yeni olması (maruziyetten sonra 2-10 hafta)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	• Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruz kalma) • Uygunsuz sulandırmalar • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Yapışma (adsorbsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	• Çok az antijen enjekte etmek • Cilt altına enjeksiyon • Enjektöre çektikten sonra geç uygulama • Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıtlarla ilgili faktörler	• Deneyimsiz okuyucu • Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar • Kayıt hataları

Tablo-4: TCT’inde yanlış pozitif reaksiyona neden olan etkiler

- BCG ile aşılama
- NTM enfeksiyonu
- Booster etki
- Hatalı yorumlar (ör. eritemin ölçülmesi)
- Küçük venüllerin rüptürü
- Sekonder bakteriyel enfeksiyon
- Yeni kan transfüzyonu

TCT değerlendirmesinde yanlış pozitiflik durumuyla ilgili bazı endişeler olduğu için, Amerikan Toraks Cemiyeti ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ATS ve CDC) bir klavuz yayınlamış ve bu klavuzla LTBE tedavisi için TB açısından risk altında olan ve tedaviden yarar görecektir adayların belirlenmesi ve Tüberkülin cilt reaksiyonu, *M. tuberculosis*’e bağlı olmayan kişilerin de gereksiz

tedavi almasının önlenmesi amaçlanmıştır (24). Bu düşünceyle, bu kılavuzda pozitif cilt testi için uygun kriterler belirlenirken, yalnızca TB enfeksiyonu ihtimali göz önünde bulundurulmakla kalınmamış, enfeksiyon olduğu takdirde aktif TB geliştirme riski de hesaba katılmıştır. Bu durumda kişinin içinde bulunduğu klinik duruma göre TCT yorumu değişmektedir. Bu bir bakıma, LTBE tanısındaki sınırlayıcı kriterleri, TB enfeksiyonu olma riski yüksek olanlarda en az seviyede tutmak, TB enfeksiyonu olma riski düşük olanlarda ise en yüksek seviyede tutmak anlamına gelmektedir. Buna dayanarak 5, 10, 15 mm gibi eşik değerleri belirlenmiştir (Tablo-5).

Tablo-5: ATS ve CDC'nin pozitif TCT kriterleri (Kaynak 24'den uyarlanmıştır)

Reaksiyon çapı	Klinik Durum
≥ 5 mm	• Bilinen HIV enfeksiyonu veya şüphesi • Enfekte TB vakasıyla yakın temas • Geçirilmiş TB ile uyumlu anormal göğüs röntgenogramı* • Organ transplant alıcıları • Diğer immunsuprese hastalar #
≥ 10 mm	• Yüksek TB prevelansı olan bölgede doğma • TB riskini arttıran medikal durumlar † • HIV-negatif olduğu bilinen ilaç bağımlıları • Medikal bakımı yetersiz, düşük gelirli kişiler (ör. evsizler) • Uzun süreli bakım merkezlerinde kalanlar ve orada çalışanlar • Mikobakteriyoloji laboratuvar çalışanları • <4 yaş çocuklar, yüksek riskteki yetişkinlerle teması olan çocuklar
≥ 15 mm	• Yukardaklerin dışındakiler (bilinen risk faktörü olmayanlar)

* Anormal göğüs röntgenogramı ile daha önceki TB'ü gösteren fibrotik lezyonlar kastedilmektedir. Burada plevral kalınlaşma ve izole kalsifiye granülomlar kastedilmemektedir.

≥ 1 ay boyunca en az 15mg/gün prednizona eşdeğer steroid alanlar ve TNF- α inhibitörü alanlar

† Silikozis, son dönem böbrek yetmezliği, diyabet, baş boyun kanserleri, immunsupresif tedavi, lenfoma, lösemi, gastrektomi ve jejunum-ileal bypass.

Ülkemizde ise BCG ile aşılama prevelansı yüksek olduğundan TCT değerlendirmesinde kişiye BCG yapıp yapılmaması da bir değerlendirme kriteri olarak alınmıştır. TCT'indeki reaksiyonun değerlendirilmesinde yurdumuzda kullanılan kriterler Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Ülkemizde TCT değerlendirme kriterleri (Kaynak 25'ten uyarlanmıştır.)

BCG'lilerde	
• 0-5 mm	: Negatif kabul edilir.
• 6-14 mm	: BCG'ye atfedilir.
• 15 mm ve üzeri	: Pozitif kabul edilir. Enfeksiyon olarak değerlendirilir
BCG'sizlerde	
• 0-5 mm	: Negatif kabul edilir.
• 6-9 mm	: Şüpheli kabul edilir, 1 hafta sonra test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif kabul edilir; 10 mm ve üzeri bulunursa pozitif kabul edilir.*
• 10 mm ve üzeri	: Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde	
• 5 mm ve üzeri:	:Pozitif kabul edilir.**

* **Booster Etki:** Daha önce mikobakteri enfeksiyonu geçirenlerde veya aşılananlarda, hücre aracılı immünite zayıflayabilir ve böylelikle TCT'nde reaksiyon olmaz. Bununla birlikte TCT yapılması kişinin TB antijenlerine karşı immünitesinin yeniden hatırlanmasına neden olabilir ve ikinci TCT sonucu pozitif olabilir. Bu nedenle son 12 ay içerisinde TCT yapılmamış olanlara 2-aşamalı test yapılmasını önerenler vardır. 2-aşamalı cilt testinde, iki test arası en az 1-2 hafta olmalıdır.

** **Bağışıklığı Baskılanmış kişiler (25):** Kızamık veya boğmaca geçirenler, AIDS, diyabet, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malignansiler, kronik peptik ülser, kronik malarbsozasyon sendromları, orofarenks ve üst gastrointestinal sistem kansinimleri, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlar (2-4 hafta süreyle günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir).

BCG aşısından sonra çapı 10-15 mm'den büyük reaksiyonlara ender rastlanıldığı ve tuberkülin reaktivitesinin birkaç yıl içinde kaybolduğu şeklinde genel bilgi bulunmaktadır. Ancak bu bilginin kaynağı olan çalışmalar genellikle tek bir BCG aşılması sonrası gelişmeleri esas almakta olup, tekrarlayan BCG aşılamlarından sonraki değişim hakkında net bilgiler mevcut değildir (26).

Pozitif cilt testi reaksiyonunun, BCG'den ziyade *M. Tuberkülozis* enfeksiyonuna bağlı olma ihtimali, aşağıdaki durumlarla doğru orantılıdır (21):

- Endürasyon çapının büyüklüğü
- Kişinin TB'lu biriyle yakın teması olması
- Kişinin TB prevalansı yüksek bir bölgeden olması
- Aşılanma zamanı ile test zamanı arasındaki sürenin uzunluğu

Klinik pratikte çoğu klinisyen, TCT'ini değerlendirirken üzerinden birkaç yıl geçmişse, BCG aşılmasını dikkate almamaktadır.

2.3.2.3. Tüberkülin cilt testinin kısıtlamaları ve tüberküloz kontrolüne etkileri

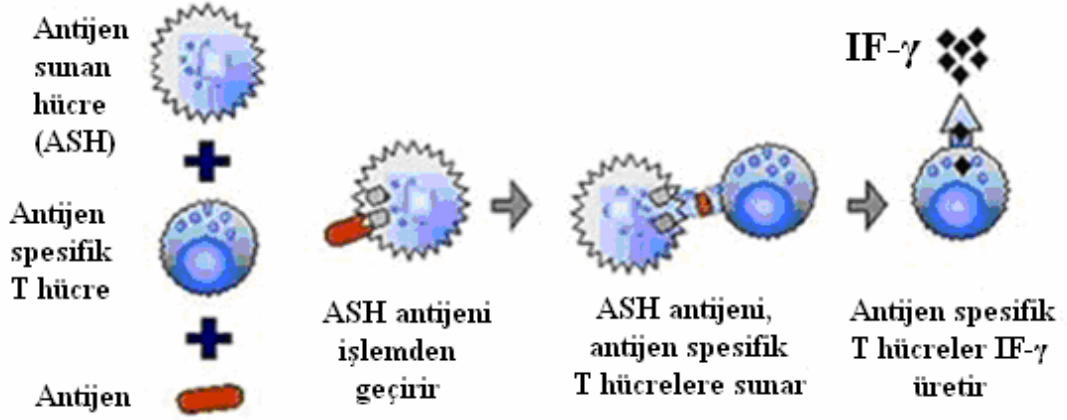
Günümüzde, aktif hastalığa ilerleme riski olan latent TB enfeksiyonunun tesbiti ve tedavisini içeren strateji, TB kontrolünün temel taşı haline gelmiştir (24). Tedavi ile latent LTBE'nun müteakip aktif TB enfeksiyonuna ilerlemesi % 90 oranında azaltılmış olur (27). LTBE tanısında kullanılan klasik tanı yöntemi "Monteux testi" olarak da bilinen TCT'dir. Bu intradermal testin kısıtlamaları LTBE araştırmasının en zayıf komponentini oluşturur. immunsuprese ve aktif hastalık açısından risk altında olan gruplarda, TCT'nin sensitivitesinin düşük olması nedeniyle, bu topluluklardaki LTBE araştırmasında çoğunlukla yetersiz kalmaktadır (24,28). Sensitivitenin düşük olması hem LTBE hem de aktif hastalık şüphesinde kısıtlamalara neden olmaktadır (29).

Bir diğer önemli kısıtlama ise BCG ile aşıli toplumlarda TCT'inin spesifitesinin düşük olmasıdır. PPD, TB basilinin kültür filtratıdır ve hem BCG'de hem de NTM (non-tüberküloz mikobakteriler) de bulunan 200'den fazla antijen içerir (28). Bu nedenle BCG ile aşıli fakat enfekte olmayan kişilerde yanlış-pozitiflik görülür. Düşük prevelanslı bölgelerde TCT pozitifliği, daha önce yapılan BCG nedeniyle olabilir (30) ve yapılan bir meta-analize göre BCG sonrasındaki yanlış-pozitiflik, 15 yıla kadar uzayabilir (31). Bununla birlikte bazı klavuzlarda BCG'nin bu etkisi görmezden gelinerek, TCT önerilmektedir (24,32,). TCT'inin pozitiflik eşiğini aşağı çekme yaklaşımı, sensitivitesini artırmasına rağmen, bu durumda da enfekte olmayan fakat TCT pozitif olan daha fazla insan, gereksiz LTBE tedavisi almış olacaktır.

2.3.2.4. LTBE tanısında kan testleri

Son yıllarda enfeksiyon ve hastalık tanısında *M. tuberculosis*'e spesifik antijenlerin varlığından söz edilmekte ve bunlarla ilgili kayda değer birçok çalışma yapılmaktadır. Başlangıçtaki testlerde uyarı antijeni olarak PPD kullanılırken, daha yeni testlerde *M.Tüberkülozis*'e özgül antijenler olan ESAT6, CFP-10 ve 7.7 (RV2645) antijen adlı proteinler kullanılmaktadır. Bu proteinler, mikobakteri genomunda, RD1 bölgesinde kodlanmıştır. BCG ile birçok NTM'de bulunmamaktadır. Bunun klinik avantajı, gerçek TB enfeksiyonunu, BCG aşıli kişilerde aşı etkisinden ve NTM enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğundan ayırt edebilmesidir. Mikobakteriler Th1 hücrelerden γ -IFN sekresyonunun potent indükleyicisidir. Tüberküloz hastalarındaki CD4+ T hücreleri, ESAT-6'nın N-

terminal aminoasid sekanslarında oluşturulan bir epitopu spesifik olarak hatırlamakta ve cevap olarak, Th1 hücreleri monoklonal antikorlar (IFN- γ gibi) üretmektedirler (33) (Şekil-7).



Şekil-7: Antijen tanıma ve gama IFN salınımı

Bu salgılanan IFN- γ miktarının in-vitro olarak ölçülmesine dayanan kan testleri geliştirilmiştir (IFN- γ related assays: IGRA's). Bu amaçla dört ticari test geliştirilmiştir:

1. QuantiFERON-TB assay (Cellestis Ltd, Carnegie, Victoria, Australia)
2. T SPOT-TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK)
3. QuantiFERON-TBGold (Cellestis Ltd, Carnegie, Victoria, Australia)
4. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (Cellestis Ltd, Carnegie, Victoria, Australia) (bu çalışmada kullanılan metod)

Bir meta-analizde IFN- γ bazlı testlerin duyarlılığı %76-88, özgüllüğü %92-97 bulunmuştur (34). Tüm bu testlerin hepsi de IFN- γ yanıtını ölçen hücre bazlı testler olmalarına rağmen, çalışma özellikleri birbirlerinden oldukça farklıdır. Bu testlerin özellikleri Tablo-7'de gösterilmiştir.

RD1-IFN- γ bazlı testler, kan lenfositlerini in vitro şartlarda, ESAT-6 veya CFP-10 ile uyararak, IFN- γ düzeyini ELISA ile ya da γ -IFN üreten hücreleri, ELISPOT (enzyme linked immunospot assay) ile saptama esasına dayanır.

a)Enzyme-Linked Immunospot (ELISPOT)yöntemi: Hızlı, In-vitro bir test olan ELISPOT yöntemi 1990'lı yılların sonuna doğru Lalvani ve ark. (35) tarafından geliştirilmiştir. Bu test antijen spesifik T hücrelerinin sayılması esasına dayanmaktadır.

b)Enzyme-linked immunabsorbent assay (ELISA) yöntemi: Tam kan kullanılır.

Bu testin ilk versiyonu Quantiferon-TB testinde tam kan PPD ile in-vitro olarak enkübe edilmekteyken, daha sonra geliştirilen Quantiferon-TB Gold testinde, spesifik antijenler olan ESAT-6 ve CFP-10 ile enkübe edilen tam kan süpernatantında, 24 saat sonra, T hücrelerinin salgıladığı IFN- γ konsantrasyonu ölçülmektedir (36). Son yıllarda üçüncü bir antijen (TB 7.7) eklenerek Quantiferon-TB Gold In-Tube (QFT-IT) testi geliştirilmiştir.

Tablo-7: IFN- γ araştırmasına dayanan testler ve özellikleri (37)

Test adı	T hücre kaynağı	Enkübasyon süresi (saat)	Stimulan antijenler	Çalışma yöntemi
QuantiFERON TB	Tam kan	24-48	PPD	ELİSA
T SPOT-TB	Periferik kan mononükleer hücreleri	16-24	ESAT-6, CFP-10	ELİSPOT
QuantiFERON TB Gold	Tam kan	16-24	ESAT-6, CFP-10	ELİSA
QuantiFERON TB Gold İn-Tube metodu	Tam kan	16-24	ESAT-6, CFP-10, Antijen 7.7	ELİSA

Başlangıçta bu testlerle ilgili yapılan araştırmalar büyük ölçüde latent tüberkülozun tanısına odaklandıysa da günümüzde bu testlerin birçok uygulama alanı vardır (38). Bunlar:

1. Aktif tüberkülozun tanısı,
2. Aktif tüberkülozun öngörülebilmesi,
3. *M. tuberculosis* enfeksiyonu ile BCG'ye bağlı raksiyonun ayrımın yapılması,
4. LTBE olanlarda aktivasyonun öngörülebilmesi,
5. Tedaviye yanıtın izlenmesi.

Kullanılan antijenler, spesifik özellikleri nedeniyle, bu testlerin özgüllüğünü arttırmaktadır. Aktif TB hastalığında da hem QFT-IT hem de QFT-G testlerinin duyarlılığı, TCT'ne göre daha yüksek bulunmuştur (38). Bu testlerden heparinize tam kandan IFN- γ düzeyini, ELISA yöntemiyle ölçen QuantiFERON TB-Gold testi 2004 yılında FDA onayı almıştır (39). CDC 2005 yılında yayınladığı klavuzda LTBE taramasında QuantiFERON TB-Gold testi kullanımını önermiştir (40).

IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin, TCT'ne kıyasla birçok avantajları vardır. Bu avantajlar arasında LTBE açısından sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olması; TB enfeksiyonunun, *M. Bovis*, BCG ve çoğu NTM'den ayırt edebilmesi; BCG ile aşılanmış olma durumundan etkilenmemesi; yalnızca bir hasta viziti gerektirmesi; booster etki olmaması ve tekrarlanabilir olması; ölçüm hatası gibi subjektif hataların sözkonusu olmaması; 24 saat içinde sonuç alınıyor olması yer alır (Tablo-8). Bunun yanı sıra bu yeni testler TCT'ne göre daha pahalıdır (test başına 25-35 Euro) ve donanımlı laboratuvar altyapısı gerektirir (ELİSA olan her laboratuvar da bakılabilirler). Kan alma işleminin kendisi ve kan örneklerinin, alındıktan sonraki 12 saat içinde işleme konmasının gerekli olması da dezavantaj olarak değerlendirilebilir.

Tablo-8: IFN- γ bazlı testler ile TCT'nin karşılaştırılması

	IFN- γ testleri	TCT
Testin uygulanması	Laboratuvar ortamında	Intradermal PPD
Testin mekanizması	In-vitro IFN-γ salınımının uyarılması	In-vivo antijen karışımına karşı intradermal hipersensitivite
Duyarlılık	%80-95	%75-90
Özgüllük	%95-100	%70-95
NTM'ler ile çapraz reaksiyon	Çok az	Evet
BCG ile çapraz reaksiyon	Hayır	Evet
Yan etki	Hayır	Nadir
Hasta viziti	Bir	İki
Labaratuvar alt yapı	Gerekli	Gereksiz
Sonuçların yorumlanma farklılığı	Hayır	Evet
Maliyet	Pahalı	Ucuz
Sonuçlanma zamanı	16-24 saat	48-72 saat
Booster etkisi	Hayır	Evet
Test pozitifliği ile izlem sürecinde aktif TB gelişim riski ile ilişkisi	Yetersiz veri	Orta-güçlü ilişki
TBE'nu saptama yeteneği	Evet	Evet
LTBE ile aktif TB'ı ayırma yeteneği	Hayır	Hayır

TBE: Tüberküloz enfeksiyonu, LTBE: Tüberküloz enfeksiyonu, ATB: AktifTüberküloz

2.3.3. LTBE tedavisi (21)

Yakın zamanda TCT konversiyonu olan kişiler TB açısından riskin en yüksek olduğu kişilerdir. Bu nedenle de LTBE tedavisi açısından öncelik taşırlar. “Konversiyon” iki yıllık bir süre içerisinde endurasyon çapında en az 10 mm artış olması olarak tanımlanır. Tablo-2’de belirtilen durumlardan her hangi birine uyan bir kişiye, yaştan bağımsız olarak LTBE tedavisi önerilmektedir. Ancak sağlık çalışanları gibi LTBE olan herkese tedavi verilmez. Bu kişilerde enfeksiyonun yeni olduğu TCT konversiyonu ile gösterilmişse veya lokal epidemiyolojik koşullardan dolayı bunlar yüksek riskli grupta değerlendirilmek zorunda kalınıyorsa LTBE tedavisi verilebilir. Yetişkinlerde uygulanabilecek, LTBE tedavi seçenekleri Tablo-9’da verilmiştir.

Tablo-9: Yetişkinler için önerilen LTBE tedavi seçenekleri

İlaç	Süre	Yorum
İzoniazid	9 ay boyunca günde 1 kez	Haftada 2 kez uygulandığında doğrudan gözetimli tedavi uygulanmalıdır.
Rifampisin	4 ay boyunca günde 1 kez	LTBE tedavisinde ikinci bir seçenektir.
Rifampisin + Pirazinamid	2 ay boyunca günde 1 kez	Potansiyel yarar, karaciğer hasarı ve ölüm riskine üstün gelirse bu rejim kullanılmalıdır. HIV-enfekte hastalarda proteaz inhibitörleri ya da non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri genelde rifampin ile verilmez. Rifabutin bu hastalarda alternatiftir.

2.3.3.1 LTBE Tedavisinde Klinik Takip

LTBE tedavisine başlamadan önce potansiyel yan etkiler hakkında mutlaka kişiye bilgi vermek gereklidir. Hepatit semptomları anlatılmalı ve bunlar ortaya çıktığı takdirde, tedaviyi kesip bir an önce kliniğe başvurması önerilmelidir.

Bazal karaciğer fonksiyon testlerine, aşağıdaki kişilerde bakmak gereklidir:

- HIV-enfekte kişiler
- Gebe olanlar ve post-partum üç aylık periyot içerisinde olanlar
- Karaciğer hastalığı öyküsü olanlar
- Düzenli alkol alanlar
- Rifampin ve pirazinamid verilecek tüm hastalar

Takipte laboratuvar testleri, yalnızca başlangıç değerleri anormal olanlarda ya da hepatit semptomları ortaya çıktığında bakılmalıdır. Aşağıdaki durumlarda tedavi kesilmelidir:

- Kişide hepatit semptomlarından herhangi biri veya daha fazlasının varlığı ile birlikte transaminazlarda normalin üç katından fazla artış olması
- Hepatit semptomlarından her hangi biri olmadığı halde, transaminazlarda normalin beş katından fazla artış olması

INH alanlarda hepatit riski % 0.1-0.15 arasındadır. 20 yaştan altıda nadir olmakla birlikte 50-64 yaş arası %2 oranında görülmektedir. Asemptomatik enzim yükseklikleri ise % 10-20 oranında ortaya çıkmaktadır (41).

2.3.3.2. LTBE Tedavisinde Özel Durumlar

HIV-enfekte kişilerde aktif TB geliştirme açısından risk yüksektir. Bu yüzden tüm HIV-enfekte hastalar, LTBE açısından araştırılmalı ve olanlara dokuz ay süreyle INH tedavisi verilmelidir. Rifampisin, anti-retroviral ilaçların metabolizmasını indüklediği için bu hastalara verileceği zaman dikkatli olunmalıdır. Anti-retroviral ilaç alan bu hastalara, rifampisin yerine ayarlanmış dozda rifabutin verilebilir.

Pozitif TCT olan, göğüs röntgenogramında parankimal fibrotik lezyonları olan ve daha önce tedavi almayan kişilerde aktif TB'ü dışlamak için balgam alınmalıdır. Kültürler negatif geldiğinde ve klinik olarak TB şüphesi ortadan kalktığı takdirde, uygun tedavi seçeneği belirlenir. Aksine klinik olarak aktif TB şüphesi çok yüksek ise, kültür sonuçları beklenmeden aktif TB tedavisi başlanabilir (21).

İzoniazid (INH), gebelikte güvenle verilmesine rağmen, çoğu klinisyen LTBE tedavisi başlamak için doğum sonrasını bekler. Ancak gebede HIV enfeksiyonu varsa veya bilinen enfekte vaka ile temas söz konusuysa beklenmeden tedavi başlanır. Yenidoğan ve <5 yaş çocuklar enfekte oldukları zaman aktif hastalığa ilerleme açısından risk altındadırlar. Bu nedenle bunlara dokuz ay INH verilmelidir. INH-dirençli, rifampisin duyarlı hasta ile teması olanlar, dört ay rifampisin ile tedaviye edilmelidir. Çok ilaca dirençli TB vakası temaslıları ise problemdir. Bu vakalarda tedavi bireysel olarak düzenlenmelidir.

LTBE tedavisinin 19 yıla kadar etkili olduğu bildirilmektedir (42). Tedavi bitiminde TCT'inin değişime uğraması beklenmez.

Sonuç olarak LTBE araştırmanın amacı, tedaviden en fazla yarar görecekt kişileri belirlemektir. Bu kişiler yakınlarda enfeksiyona maruz kalanlar ve içinde bulunduğu medikal durum nedeniyle aktif TB geliştirme ihtimali yüksek olanlardır.

2.3.3.3 Ülkemizde LTBE Tedavi Yaklaşımı

Ülkemizde LTBE tedavisi, TB'dan korunma yöntemi olarak benimsenmiştir. Ancak ülkemizde BCG ile aşılama prevelansının yüksek olmasından dolayı LTBE için aday belirlenirken yalnızca TCT sonuçları dikkate alınmakla kalmayıp, kişinin aktif TB hastasıyla karşılaşp, karşılaşmaması da dikkate alınmış, ayrıca yaş kriteri

Tablo-10: Ülkemizde koruyucu ilaç tedavisi endikasyonları (25)

Tüberküloz hastasıyla teması olmayanlar	
15 yaşından küçük TCT pozitif çocuklar	Yeni enfeksiyonda TB gelişme oranı yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda TB hastalığı, hayatı tehdit eden milier ve menenjit formunda ortaya çıkabilir.
TCT konversiyonu	Son 2 yılda (bu arada BCG aşısı yapılmaksızın) daha önce negatif olan TCT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi
Akciğer filminde TB sekel lezyonu	Eski TB lezyonu ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler*
TB riskini artıran, bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler**	Bu grup hastada TCT pozitifliği kriteri pozitifliği 5 mm ve üzeri değerlerdir.
Tüberküloz hastasıyla teması olanlar	
35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavi sonrası PPD yapılır. Negatif bulunursa BCG aşısı yapılır; pozitif bulunursa bir şey yapılmaz.
TCT konversiyonu	Son 2 yılda (bu arada BCG aşısı yapılmaksızın) daha önce negatif olan TCT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi
Akciğer filminde TB sekel lezyonu	Eski TB lezyonu ile uyumlu sekel lezyonu olan 35 yaş altındakiler*
TB riskini artıran, bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler**	

* **Sekel lezyon kararı** önemlidir. Önceden tedavi almamış ve akciğer filminde üst zonlarda parankimde sekel lezyonu olanların, aktif TB hastalığı olmadığına, kültür negatifliği de gösterilerek bir hastanede karar verilmesi önerilir.

** **Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** Kızamık veya boğmaca geçirenler, HIV, AIDS, diyabet, lenfoma ve lösemi gibi hematolojik bozukluklar, kronik peptik ülser, kronik malarborsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastro intestinal sistem karsinomları, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, kronik alkolizm, silikozis, pnomokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve bağışıklığı baskılanmış tedavi gerektiren durumlar (2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üzeri prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yüksek kabul edilmektedir).

de eklenmiştir. Bu amaçla 2003 yılında, Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın yayınlamış olduğu “Türkiye’de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı”nda koruyucu ilaç tedavisi için endikasyonlar bir tablo halinde verilmiştir (Tablo-10).

Ülkemiz için yapılan önerilerde bazı farklılıklar olduğu görülmektedir. Bu farklılıklardan en başta geleni yaş faktörüdür. Ülkemizde, AC filmi tedavi edilmemiş sekel lezyonla uyumlu olsa ve/veya TB hastasıyla teması olsa bile, 35 yaş üzerindeki LTBE olgularına tedavi önerilmemekte; Dünya’daki kılavuzlarda ise şartlar uygun olduğu takdirde yaş faktörü dikkate alınmamaktadır (21). TB başvuru kitabında, konversiyonun tanımı değişiktir (altı mm artış) ve “pozitifleşme” kavramlarıyla tam olarak ne kastedildiği açık değildir. Yine TB riskini arttıran medikal durumlar, immunsuprese hasta grubuyla aynı kategoriye sokulmuş ve her ikisinde de ≥ 5 mm TCT’inin pozitif kabul edilmesi önerilmiştir (diğer klavuzlarda, TB riskini arttıran medikal durumlar için pozitif değer >10 mm’dir). Tedavi önerilerinde ise; LTBE tedavi seçeneklerinden INH tedavisinin altı ay yeterli olduğu bildirilmiş, yalnızca HIV pozitif hastalarda, silikoziste, bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlarda, eski TB sekeli olanlarda, 9 ay tedavi önerilmiştir. Profilaktik tedavi süresinin, temas edilen hastanın tedavi süresinden uzun olmaması gerektiği konusu vurgulanmıştır. Bazı özel durumlarda verilen pridoksin dozu 10 mg/G olarak önerilmiştir (diğer klavuzlarda 25-50 mg/G önerilmiştir).

2.4 TNF- α İNHİBİTÖRLERİ VE TÜBERKÜLOZ

2.4.1. *M. Tuberculosis* enfeksiyonunda TNF- α ’nın rolü

TNF- α , lipopolisakkaritler, viral enfeksiyonlar, gram (-) ve gram (+) patojenler gibi uyaranların içinde yer aldığı çeşitli sitomuluslara cevaben, primer olarak aktive monosit/makrofajlarca üretilen pro-enflamatuar bir sitokindir. Aynı zamanda aktive T ve B lenfositler, fibroblastlar, NK hücreler ve bazı tümör hücreleri tarafından da üretilir. Yeni sentezlenen TNF- α , salgılanmak üzere hücre membranı içine girer ve membran bağlı parçasının serin metalloproteinazlar tarafından kesilmesiyle ortama salınır. Böylelikle TNF- α ’nın “solubl” ve “transmembran formu” olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Biyolojik aktivite olarak; anti-tümör aktivite, antiviral aktivite, şok ve kaşektik etkileri vardır. Bu yüzden “kaşektin” olarak da adlandırılır.

TNF- α , iki çeşit reseptör aracılığıyla etkisini gösterir. Bunlar TNFR1 (55 kDa; p55) ve TNFR2 (75 kDa; p75) reseptörleridir. “Solubl TNF- α ” başlıca TNFR1 reseptörüne bağlanır. “Membran-ilişkili form” ise temel olarak TNFR2 ligandını aktive eder. TNFR1, *M tuberculosis* enfeksiyonu sırasında granülom oluşumu ve intrasellüler patojenlere duyarlılık açısından önem taşır. TNFR2’nin granülom formasyonu ve mikobakteriyel immimmünitedeki rolleri daha önemsiz gibi gözükmemektedir (43).

Koruyucu etkilerinin aksine TNF- α ’nın aşırı üretimi ve bu sitokine doku cevabının artışı, kazeöz nekrotizan reaksiyondan sorumlu tutulmaktadır. TB’daki yararlı ve zararlı etkileri doz-bağımlıdır. Bir fare deneyinde, düşük dozda TNF- α ile bakteriyel çoğalma kontrol altına alınır, küçük ve iyi diferansiye granülom oluşumu gözlenir ve hayatta kalım sağlanır (44). Aksine yüksek dozda verildiğinde dalak ve akciğerde ağır enflamasyon ve ölüm olmuştur. Sonuç olarak efektif immun cevap, granülom formasyonu ve bakteriyel yayılımın önlenmesi için uygun miktarda TNF- α üretimine ihtiyaç vardır. Aşırı miktardaki TNF- α , konakçının doku ve organlarında belirgin hasara neden olabilir.

İnvitro çalışmalarda bu sitokinin, makrofajların fagositoz ve mikobakterileri öldürme yeteneğini arttırdığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde görüldüğü üzere, mikobakterileri sekestre etmek ve yayılımını önlemek için gerekli olan granülom oluşumu için de TNF- α üretimine ihtiyaç vardır. TNF- α ya da TNF-reseptör-1 eksikliği olan fare modellerinde granülom formasyonunun olmadığı, granülomların progresif nekroza gittiği ve enfeksiyonun ölümle sonuçlandığı görülmüştür. Bunlarda basil yükünün kontrolden 10 kat fazla olduğu ve artmış makrofaj dejenerasyonu, doku harabiyeti ve anormal granülom formasyonu olduğu gösterilmiştir (45). Ayrıca TNF- α , daha ziyade inefektif makrofajların apoptozisini indükleyerek, mikroorganizmanın yaşam barınaklarından mahrum edilmesine ve böylelikle mikobakteriyel büyümenin kontrol altında tutulmasına yardım eder.

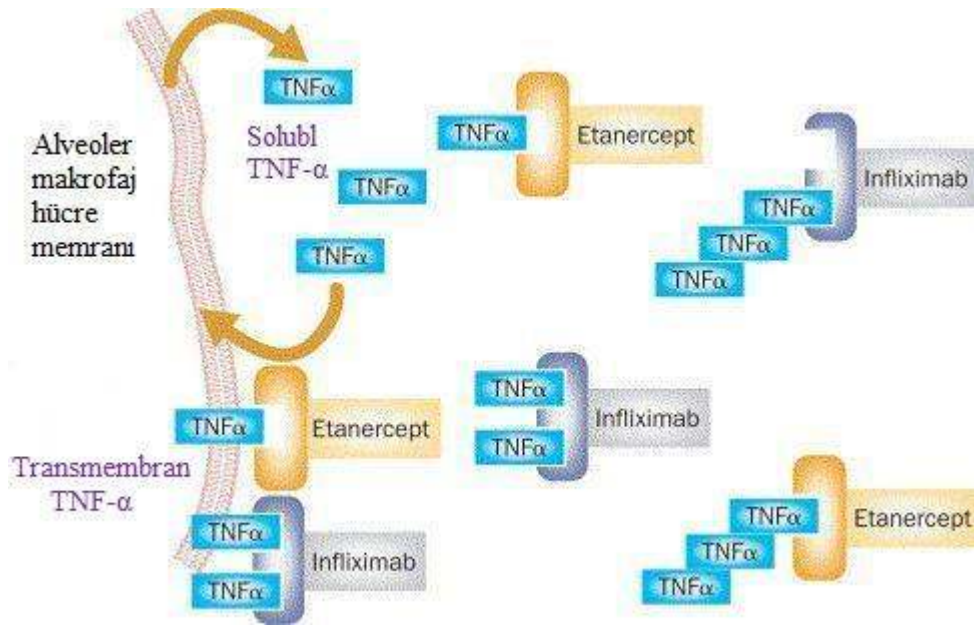
TNF- α ’nın inhibisyonu ise, bu koruyucu mekanizmaların ortadan kalkmasına neden olur.

2.4.2. Anti-TNF tedavileri

Klinik pratikte TNF- α inhibisyonuna neden olan ilaçlar, “TNF- α reseptör blokörleri” ya da “TNF- α inhibitörleri” olarak adlandırılmaktadır. Bu ajanlardan infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel) ve adalimumab (Humira), FDA

tarafından onaylanmış ve halen ülkemizde de klasik tedaviye cevap vermeyen hastalarda kullanılmaktadırlar. Son yıllarda bu ajanlar, etkinliğinden ve tolerabilitesinden dolayı, RA'ın standart tedavisi olmaktan öteye gitmiş ve diğer immünite ile ilişkili hastalıklarda da kullanılır hale gelmiştir.

TNF- α 'yı nötralize eden birkaç ajan içerisinde en çok çalışılanlar, İnfliximab ve etanercepttir. Her iki ajan da TNF- α 'nın çeşitli formlarıyla etkileşebilmesine rağmen, etki mekanizması açısından aralarında ince farklılıklar vardır. Özellikle ilaç-ilişkili apoptozis ve monositopeni infliximaba özgü gibi gözükmemektedir. Aynı zamanda İnfliximab'ın, TNF- α 'nın çeşitli formlarına bağlanma arzusu daha fazladır (Şekil-8). Bu nedenle İnfliximab'ın, *M tuberculosis* enfeksiyonuna karşı organizmanın immün cevabını daha çok suprese ettiğine inanılır. Bir başka TNF- α inhibitörü olan adalimumab tamamen humanize monoklonal bir antikordur.



Şekil-8: İnfliximab ve etanercept ile etkileşim (45): İnfliximabın, transmembran TNF- α 'ya aviditesi (bağlanma isteği), etanercepte kıyasla daha fazladır ve daha stabil kompleksler oluşturur. Endotel hücrelerinin, transmembran TNF- α aracılı aktivasyonunun inhibisyonunda İnfliximab daha etkilidir. İnfliximab solubül TNF- α 'ın monomerik ve trimerik formlarının herikisine birden bağlanır. Oysa etanercept yalnızca trimerik forma etkili bir şekilde bağlanır. Etanercept-TNF- α kompleksi anstabilidir. Ve TNF- α tekrar ayrılabilir.

2.4.3. Anti-TNF ajan kullanımında tüberküloz riski

Anti-TNF- α tedavisi alanlarda reaktivasyon riski iki faktöre bağlıdır. Bunlardan birincisi tedavinin immünmodülatör etkisi, diğeri ise altta yatan LTBE oranı veya popülasyondaki daha önceki enfeksiyon riskidir.

TNF- α inhibitörlerinin klinikte kullanımının TB aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, oransal olarak ne kadarının yeni enfeksiyon, ne kadarının latent enfeksiyonun reaktivasyonu olduğu bilinmemektedir. Keane ve ark. (6), RA, Crohn hastalığı ve diğer hastalıklar için infliximab ile tedavi edilen dünya çapındaki 147000 hastanın 70'inde tuberküloz olduğunu belirlemişlerdir. Bunlardan 40'inde ekstrapulmoner hastalık, 17'sinde dissemine hastalık ortaya çıkmıştır. Bu da tuberkülozun ortaya çıkış şeklinin daha çok atipik olduğunu gösterir. Aktif TB vakalarının %78'i ilk üç enfüzyon süresinde, %98'i ise ilk altı enfüzyon süresinde (yaklaşık yedi ay) oluşmuştur. Amerikan toplumunda bu ilacı almayan RA'li popülasyonda, geçmişteki TB oranı 6.2/100 000 iken, ilacı alan bu toplulukta 24.4/100 000 olup, immunsupresyonla ilgili (ekstrapulmoner ve yaygın) formların sıklığı yüksek bulunmuştur.

Manadan ve ark. (46) etanercept tedavisi almış hastalarda, FDA Medwatch veri bankasının Mart 2002'e kadar olan kayıtlarını kullanarak, 25 TB vakası belirlemişlerdir. Bu verilere ve FDA'a bildirilen vakalara bakılarak, tüm dünyada etanercept alanlarda, TB oranı tahmini olarak 27/100 000 hesaplanmıştır. İnfliximaba benzer şekilde, bunların da %50'den fazlasında ekstrapulmoner hastalık gelişmiştir. İnfliximabın aksine bu ilacı alanlarda TB daha geç ortaya çıkmıştır. Tedavinin başlangıcından ortalama 11.5 ay (bir-20 ay) sonra aktif hastalık görülmüştür. Tedavinin başlangıcı ile hastalığın çıkışı arasında anlamlı zamansal bir ilişki bulunmamıştır. Etanercept sonrası gelişen enfeksiyon süresi göz önünde bulundurulduğunda, bu enfeksiyonun dışardan yeni kazanılmış enfeksiyon olma ihtimali de ortaya çıkmaktadır.

Tüm bu verilerdeki kısıtlamalara ve her iki tedavideki nisbi TB oranı tam olarak belirlenememiş olmasına rağmen, oran infliximab aleyhine gibi gözükmemektedir. FDA anti-TNF alan tüm hastalarda, yaş faktörü düzeltildikten sonra aktif TB riskinin 8.2/100 000 hasta yılı olarak tahmin etmektedir (47). Mevcut verilere bakıldığında; her iki ilaçla da aktif TB riski artmakta ve vakaların çoğunluğunun daha önceki LTBE sonucu ortaya çıktığı farzedilektedir. Fakat bu popülasyonda yeni enfeksiyonun hastalık yüküne katkısının ne olduğu bilinmemektedir.

2.4.4. Anti-TNF tedavisi alanlarda LTBE tanı algoritması

İlaç üreticileri ve lokal otoriteler tarafından, anti-TNF tedavisi başlanacak olan herkeste, tedavi öncesinde LTBE değerlendirmesi önerilmektedir (48,49). Ülkemizde

de bu gruptaki ilaçlara başlanabilmesi için gerekli olan “ilaç güvenlik formu” nu almadan önce, aynı prosedür uygulanmaktadır. Ayrıca bu hastaların ilaç alırken üç ayda bir, göğüs hastalıkları kliniğinde, aktif TB hastalığı açısından kontrolü de zorunlu kılınmıştır.

Şimdiye kadar TCT, immüno-kompromize hastalardaki LTBE araştırmasında da standart yöntem olmuştur. Bu hasta popülasyonunda immüno-supresyonla birlikte (kötü beslenme, genel sağlık durumu veya kortikosteroid, siklosporin gibi ilaçlar ve HIV, malignite, KBY gibi komorbid hastalıklara bağlı olarak) yalancı-negatiflik oranları artar (29). TNF- α blokörü alanlarda aktif hastalığa ilerleme riski yüksek olduğundan enfekte vakaları atlamamak için tüm yalancı pozitif değerleri kabul etme eğilimi vardır. NTM'lere ve BCG'ye bağlı yanlış pozitiflikler de hesaba katıldığında TCT'indeki pozitif testleri yorumlamak zor olmaktadır. Bu hasta popülasyonunda TCT'ini yorumlarken BCG'nin etkisine aldırış edilmemesi görüşü de hâkimdir.

BCG'nin rutin uygulanmadığı bölgelerde, anti-TNF tedavisi alan hastalarda, LTBE araştırmasında kullanılmak üzere önerilen TCT eşik değerleri Tablo-11'de gösterilmiştir. Ülkemizde ise bu hastalarda pozitif değer ne olması gerektiği konusunda klinik pratikte yerleşmiş bir uygulama henüz yoktur.

Tablo-11: BCG'nin rutin uygulanmadığı bölgelerde, anti-TNF tedavisi alan hastalarda önerilen TCT eşik değerleri (Kaynak 45'den uyarlanmıştır.)

<i>TCT (mm)</i>	<i>Koruyucu tedavi önerilen hasta özellikleri</i>
0–4 mm*	Majör immün supresyon (ör. İmmüno-supresif tedavi ile birlikte TNF-α inhibitörü verilmesi) ile beraber TB'a progresyon için anlamlı risk faktörlerinin olması. Ör: - Göğüs röntgenogramında fibronodüler görünüm - Yakında, aktif hastalığı olan ev halkından biriyle yakın temas
5–9 mm	TNF-α inhibitörü verilmesi ile birlikte epidemiyolojik risk faktörleri olması. Ör: - Endemik bölgede doğmuş olmak - Mesleki maruziyet ihtimali (ör. Sağlık çalışanları) - Anormal göğüs röntgenogramı - Aktif hastayla bilinen temas
10 mm	TNF- α inhibitörü alan diğerleri

* Böyle vakalarda LTBE tedavisi kararı, bir TB uzmanı tarafından kişiye özel olarak verilmelidir.

TCT pozitif olanlarda, ekstrapulmoner TB’u da aramak için dikkatli fizik muayene yapılmalıdır. TCT pozitif hastaların %95’inde AC grafisi normal olduğundan bu hastalarda AC grafisi LTBE’nu göstermek veya dışlamak için çekilmez. LTBE’u olan bir kişide, aktif TB hastalığına ilerleme açısından yüksek risk oluşturan bir anormallik olup olmadığını göstermek ve aktif hastalık aramak amacıyla çektilir (29). Aktif TB tesbit edilen hastalar, standart rejimlere göre tedavi edilmeli ve anti-TNF tedavisi başlanmadan önce, TB tedavisinin tamamlandığı dökümanite edilmelidir.

LTBE tanısında son zamanlarda kullanılmaya başlanan IFN- γ bazlı kan testlerle ilgili veriler oluşmaya başlamasına rağmen, henüz çok yetersizdir. CDC 2005 yılında yayınladığı klavuzda LTBE taramasında QuantiFERON TB-Gold test kullanımını önermiştir (40).

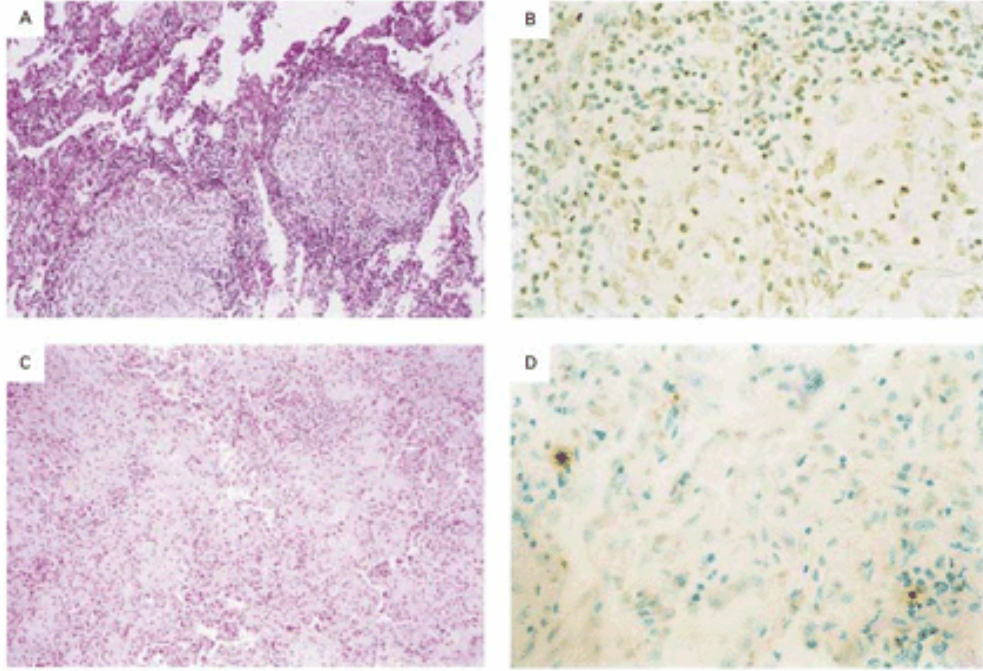
2.4.5. TNF- α alanlarda ortaya çıkan TB hastalığı tanısında ve tedavisinde dikkat edilmesi gereken durumlar

Bu hasta grubunda ortaya çıkan aktif TB’un ne kadarının yeni eksojen enfeksiyon, ne kadarının LTBE reaktivasyonu olduğu belirlenebilmiş değildir. Bu nedenle anti-TNF tedavisi alan hastaların da içinde yer aldığı immünkompromize hastaları, TB bulaşma riski yüksek ortamlardan uzak tutmak gerekir.

Bu immünkompromize hastalarda aktif TB hastalığı gelişimini araştırırken dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Bunlardan birincisi bunlarda atipik yerleşimin fazla olması nedeniyle tanı koymak zordur. Ayrıca bunlarda, TNF- α ’nın inhibe edilmesi sonucu hücre apoptozisinin azalmasından ve alışılmış granülom yapısının oluşturulamamasından dolayı histolojik preparatlarla da tanı koymak imkânsız hale gelebilir. Bu yüzden alınan materyaller gerekli mikrobiyolojik inceleme ve kültürler için de laboratuara gönderilmelidir. Steril boşluklardan alınan örneklerin PCR ile değerlendirilmesi yararlı olabilir.

Keane ve ark. (6) infliximab alırken aktif TB gelişen ve nefes darlığından başka semptomu olmayan indeks hastalarının toraks BT’inde pulmoner fibrozis ile uyumlu görünüm tesbit etmişler ve açık AC bipsisinin histopatolojik incelemesinde lenfosit infiltrasyonu ile birlikte intersitisyel pulmoner fibrozis görmüşlerdir. Bu preparatta granülom tesbit edilmemiştir. Biyopsi örneğinde ARB görülmemesine rağmen 3 ayrı balgam kültüründe *M. Tuberculosis* üremesi üzerine TB tanısı konmuştur. Daha sonra bu histolojik preparatı TNF- α almayan diğer hastaların doku örnekleriyle

karşılaştırmışlardır (Şekil-9). TNF- α alanlarda makrofaj apoptozisinin de azaldığını gözlemlemişlerdir.



Şekil-9: Infliximab alan ve almayan hastaların akciğer biyopsileri (6): Panel A: Infliximab almayan hastanın (hematoksilen–eozin ile boyama, X100) örneğinde iyi yapılanmış granülom formasyonu gözleniyor. **Panel B:** Aynı hastanın terminal deoksinükleotidil transferaz–uridin trifofat işaretli-etiketleme (TUNEL) reaksiyonu (X400) ılımlı-belirgin apoptozis görülmekte. Kahverengi boyanan hücreler, apoptozis açısından pozitif, metilen mavisi ile kontrast boyanan hücreler ise normal hücreler. **Panel C:** infliximab alan hastada granülom formasyonu olmadan ve belirgin intersitisyel fibrozis görülmüyor (hematoksilen–eozin, X100). **Panel D:** TUNEL analizinde minimal apoptozis görülmüyor (X 400)

Aktif TB hastalığı tesbit edilen hastalarda; anti-TNF tedavi kesilmeli ve TB tedavisi tamamlana kadar yeniden başlanmamalıdır (6,50). Bununla birlikte İngiliz Toraks Cemiyeti (BTS), aktif TB’lu hastalarda, iki ay TB tedavisi verildikten sonra, TNF- α inhibitörü başlanmasını önermektedir (9). Tedavi süresi anti TNF tedavi almayanlarla aynı olmakla birlikte, klinik düzelme gecikirse, uzun süreli tedavi verilebilir. Yine bunlarda, altta yatan hastalığa ya da ilaç etkileşimine bağlı olarak TB ilaçlarının istenmeyen etkilerine daha fazla rastlanabilir.

Anti-TNF tedavisi başlanmadan önce, LTBE tedavisinin tamamlanması önerilmekle birlikte, klinik gereklilik varsa tedavi başlandıktan 1-2 ay sonra anti TNF tedavinin başlanabileceği de bildirilmiştir (45,50). Bu hastalarda TB maruziyeti özellikle sorgulanmalıdır. ATS tarafından immunsuprese kişilerde, aktif TB maruziyeti olanlarda TCT’ne bakmaksızın LTBE tedavisi önerilmiştir (24).

HASTALAR VE METOD

3.1. HASTALAR

EÜBAP TST-08-381 nolu proje ile desteklenen bu çalışma, etik kurul onayı alınıp (Karar no: 01-598), malzemeler temin edildikten sonra başlatıldı. Helsinki Deklarasyonu uyarınca çalışmaya katılan tüm hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamı alındı.

EÜTF Göğüs Hastalıkları ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Romatoloji bölümleri tarafından takip edilen 52'si TNF- α inhibitörü almakta olan veya yeni başlanması planlanan (bu nedenle LTBE araştırılan) hasta ve 40'ı ise kontrol hastası (TNF- α inhibitörü dışında diğer anti-romatizmal tedavileri alan hasta) olmak üzere toplam 92 romatizmal hastalığı (romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriyatik artrit vb.) olan hasta, ardışık olarak çalışmaya alındı. Prospektif olarak bir yıl takip edilip, klinik, radyolojik ve laboratuvar parametrelerle değerlendirildi. TNF- α inhibitörü alanlarda ilk üç ayda aktif TB gelişme riski yüksek olduğundan, bu hastalar çalışmaya katılımlarının dördüncü ayında tüm parametrelerle tekrar değerlendirildi. On iki ayın sonunda ise tüm hastalar (TNF- α inhibitörü alanlar ve kontrol grubu) aynı parametrelerle yeniden değerlendirildi.

İlk değerlendirmede demografik verilerle birlikte, özgeçmiş, soygeçmiş, komorbidite, romatolojik hastalığı ve tedavisinde halen kullanılan ilaçların adı,

kullanma süresi, halen kullanmakta oldukları veya kullanılması planlanan TNF- α inhibitörünün adı ve kaç aydır ilacı aldığı ile ilgili verileri içeren Form-1 (Ek-3) dolduruldu. Böylelikle TB riski açısından da sorgulama (meslek, geçirilmiş TB, aktif TB hastasıyla temas, alkol, alt hastalık, geçirilmiş operasyon vb.) yapılmış oldu. TB açısından riskli meslekler özellikle sorgulandı. Aktif TB olduğu bilinen hasta ile yakın teması olduğunu beyan edenler TB maruziyeti olan olgu, TB geçirdiğini bildirenler ise TB öyküsü olan olgu olarak değerlendirildi. BCG skar incelemesi yapıldı. Aktif akciğer TB'unu düşündüren ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, öksürük, balgam, hemoptizi gibi semptomlar sorgulandı. Ayrıca ekstrapulmoner TB ile ilgili lenfadenomegali, yan ağrısı, üriner semptomlar, TB artrit bulguları ve gastrointestinal yakınmaları olup olmadığı sorgulanarak Form-2'de (Ek-4) yer alan sıfıncı ay kısmına kaydedildi. Hastaların genel fizik muayenesi yapıp, laboratuvar bulgusu olarak tam kan sayımı, sedimentasyon, ADA değerleri elde edildi. Hastalara önce QuantiFERON TB Gold İn Tube testi, hemen ardından TCT yapıldı. P-A AC grafisi elde edildi ve gereken durumlarda hastaların YÇBT incelemesi yapıldı. Tüm bu bilgiler Form-2'ye kaydedildi.

Çalışmaya aktif TB'lular alınmadı. Takipte aktif TB gelişirse bu hastaların çalışmadan çıkarılmasına karar verildi. Bu tetkikler sonrasında TNF- α inhibitörü başlanması planlananlarda, TCT negatifse (endürasyon çapı BCG skarı olmayanlarda <10 mm, BCG skarı olanlarda <15 mm ise), LTBE'nu düşündüren radyolojik bulgu (periferik kalsifiye nodüller ve mediastinal kalsifiye lenf nodları gibi primer TB bulguları veya plevral kalınlaşma, apikal fibrotik çekintiler gibi geçirilmiş TB bulguları) yoksa, geçirilmiş TB öyküsü beyanı yoksa, aktif TB'lu ile ev içi veya yakın temas öyküsü yoksa, bu hastalarda LTBE olmadığı kabul edilip, TNF- α inhibitörü başlanarak, çalışmaya alındı.

Mevcut klavuzların (8) anti-TNF- α tedavisi alanların da içinde yer aldığı immunsuprese gruplar için önerileri göz önüne alınarak, günde 15 mg'dan fazla en az dört hafta boyunca kortikosteroid alan olgular immunsuprese olarak kabul edilip, bunlarda BCG skarı olup olmadığına bakmaksızın endürasyon çapı ≥ 5 mm olanlarda LTBE tanısı konulmasına karar verildi. Ancak hastalarımızın hiçbiri günde 10 mg prednizolona eşdeğer dozdan fazla kortikosteroid almıyordu.

Aktif TB hastalığı dışlandıktan sonra, TCT pozitif olanlar (endürasyon çapı BCG skarı olmayanlarda ≥ 10 mm, BCG skarı olanlarda ise ≥ 15 mm olanlar), TB ile karşılaşıldığına dair radyolojik bulgusu olanlar, kesin aktif TB'a maruziyet öyküsü olanlar, LTBE olan hasta olarak değerlendirildi. Bu hastalara LTBE tedavisi için izoniazid (INH) 300 mg/G verildikten en az üç hafta sonra TNF- α inhibitörü başlanarak çalışmaya alındı. Hastaların INH tedavisi, TNF- α inhibitörleri ile birlikte verilerek dokuz aya tamamlandı. Daha önceki hekimler tarafından LTBE tedavisi başlanmış ise (TCT sonucu ne olursa olsun), tedavi dokuz aya tamamlandı.

Dördüncü ve 12. aylardaki değerlendirmelerde de aynı incelemeler yapılarak, Form-2'deki dördüncü ay ve 12. ay kolonlarına kaydedildi.

TNF- α inhibitörü alan 52 hastadan sekizi ilk değerlendirmeden sonra, ilacı ya da takibi bırakmaları nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Biri ise ikinci değerlendirmeden sonra ilacı bıraktı. Kırk kontrol hastasından birisinde aktif TB gelişmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve 82 hastanın bir yıllık takipleri tamamlandı.

3.2. QuantiFERON-TB GOLD IN TUBE (QFT-IT) TESTİNİN YAPILIŞI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

3.2.1. Testin yapılışı

M. Tubercülosis 'e özgü antijenler ile enkübe edilen periferik kanın plazmasında, IFN- γ ölçümü için, Quanti-FERON TB Gold In Tube (Cellestis Limited, Carnegie Australia) testi kullanıldı. ELİSA yöntemiyle uyumlu olan bu test, Erciyes Üniversitesi tıp Fakültesi Gevher Nesibe Araştırma Hastanesi ELİSA laboratuvarında, üretici firmanın önerileri doğrultusunda, iki aşamada gerçekleştirildi.

İlk aşamada, hastaların değerlendirildiği sıfır, dört ve 12. aylarda, TCT yapılmadan önce, bu testler için önceden etiketlenmiş üç adet tüp içerisine birer mililitre kan alındı. Kan alma işlemi, hastanenin kan alma merkezinde görevli, testteki kan alma tekniği hakkında daha önceden bilgilendirilmiş personel tarafından,

hastaların diğ er örnekleri ile birlikte, vakutainer ile yapıldı. Kan alınan t p lerden birisi negatif kontrol (nil tüpü) olarak, yalnızca bir mililitre heparin içeriyordu. İkinci tüpün iç yüzeyi, *M. Tuberculosis*'e özgü antijenler olan, ESAT-6 (Early secreted Antigenic Target-6), CFP-10 (Culture Filtrate Protein-10) ve TB7.7 antijenleriyle kaplıydı (TB tüpü) ve yine bu t p bir mililitre heparin içeriyordu.     nc  t p ise pozitif kontrol (mitojen tüpü) olarak, T-hücre mitojeni fitohemaglutinin ile beraber, aynı miktarda heparin içeriyordu.

Kan alınmasının ardından tüpler be -10 saniye kuvvetli bir şekilde çalkalanarak, iki-altı saat içinde, %5 CO₂'li ortamda, 37 C'de dik pozisyonda enkübe edildi. Enk basyondan hemen önce çalkalama işlemi tekrarlandı. Onaltı-24 saat enkübasyon sonrasında (tercihen 24 saat)  rnek tüpleri 3000 devirde 15 dakika santrifüje edildikten sonra, üstte kalan plazma alınarak, ELİSA ile analiz yapılana kadar -70  C'de, mikro tüpler içerisinde muhafaza edildi.

Testin ikinci aşaması olan ELİSA yönteminde her bir t p içerisindeki plazma  rneğinde T lenfositlerden salınan IFN-  düzeyleri ölçüldü. Bu maksatla çalışmaya ba lamadan en az bir saat önce konjugat solüsyonu dışında tüm ELİSA solüsyonları, standart solüsyon, plak ve örnekler, soğutucudan çıkarılarak oda ısısına gelmeleri sağlandı.

ELİSA plağındaki her bir kuyucuğa 50  L konjugat solüsyonu eklendi ve ardından 50  L plazma ya da standart solüsyonu üzerine ilave edildi (plazma örnekleri, ilave edilmeden önce örnek tüpü içerisinde karıştırılarak, örneğin homojen hale gelmesi sağlandı).

ELİSA  alkalayıcı ile plak, kuyucuklar arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde bir dakika karıştırıldı ve üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 120 dakika enkübe edildi.

Otomatik ELİSA yıkayıcı ile kuyucuklar en az altı kez (400  L yıkama solüsyonu ile) yıkandı. Ardından kuyucuklara 100  L substrat solüsyonu ilave edilip, ELİSA  alkalayıcı ile karıştırılarak üzeri kapatıldıktan sonra, oda ısısında 30 dakika enkübe edildi.

Daha sonra kuyucukların her birine 50 µL stop solüsyonu eklenerek ve beş dakika içinde 450 nm (620-650 nm) dalga boyunda absorbans değerlendirildi. ELİSA okuyucudan elde edilen bu optik yoğunluk değerlerinden, üretici firma tarafından temin edilen bilgisayar programı ile (Software 2.23) IFN-γ düzeyleri hesaplandı.

3.2.2. Testin Değerlendirilmesi

Daha önce yapılan çalışmaların ışığında (50, 51) ve üretici firmanın önerisine göre QFT-IT testi; pozitif, negatif ve belirsiz olarak değerlendirildi.

Pozitif: Pozitif kontrol değerine bakmaksızın, antijenle sitümüle edilen örnekteki değerden, nil kontroldeki değer çıkarıldıktan sonra kalan IFN-γ düzeyinin ≥ 0.35 IU/ml olması

Negatif: IFN-γ düzeyinin, antijenle sitümüle edilen örnekte < 0.35 IU/ml olması ile birlikte pozitif kontrol kuyusunda ≥ 0.5 IU/ml olması (pozitif kontrol değerinden nil kontrol değeri çıkarıldıktan sonra kalan değer).

Belirsiz: IFN-γ düzeyinin, antijenle sitümüle edilen örnekte < 0.35 IU/ml olması ile birlikte pozitif kontrol kuyusunda < 0.5 IU/ml olması.

3.3. TCT'İNİN YAPILIŞI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm hastalara değerlendirmenin sıfır, dört ve 12. aylarında, QuantiFERON-IT testi için kan alındıktan sonra, Mantoux yöntemiyle TCT yapıldı.

Bu yöntemle göre beş TU (0.1 ml) saflaştırılmış protein derivesi (purified protein derivative: PPD; BB-NCIPD Ltd. Sofia, Bulgaria), ön kolun volar yüzüne altı-10 mm kabarıklık oluşturacak şekilde, intradermal olarak, 27 gauge iğne kullanılarak uygulandı.

Uygulandıktan 72 saat sonra, bu konuda yetkin bir hekim tarafından TCT değerlendirmesi yapıldı. Değerlendirmede, test yerinde oluşan endürasyonun transvers çapı tükenmez kalem yöntemi kullanılarak ölçüldü ve BCG skarı olmayanlarda ≥ 10 mm, BCG skarı olanlarda ≥ 15 mm değerler pozitif kabul edildi.

Daha öncesinden anti-TNF tedavisi başlanmış olan ve önceki TCT sonucu bilinen hastalarda ise endürasyon çapında 10 mm artış olması, PPD konversiyonu olarak değerlendirildi. Bunlarda aktif TB araştırıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerle “SPSS 15.0 for Windows Evaluation Version” paket programı kullanılarak, istatistiksel analiz yapıldı. Ölçülebilen verilerin dağılımı ortalama $\pm$ standart sapma ($X \pm SD$) olarak tanımlandı. Sayılabilen verilerin dağılımı ise yüzde (%) olarak tanımlandı. Gruplar arası konkordansı (uyumu) değerlendirmek için Cohen kappa istatistiği ve Chi-square testi kullanıldı. Kappa (κ) değerinin >0.75 olması mükemmel uyumu, $0.40-0.70$ olması orta-iyi uyumu ve <0.40 olması zayıf uyumu temsil ediyordu.

Gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde, normal dağılıma uyan değişkenler için T testi ve tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise non-parametrik testlerden Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Mevcut hasta topluluğunda en uygun TCT eşik değerini bulmak için, ROC eğrisi analizi kullanıldı. Çalışmada kullanılan testlerle etkileşen faktörlerin değerlendirilmesinde Binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çok değişkenli regresyon analizi Backward: Wald metodu ile değerlendirildi.

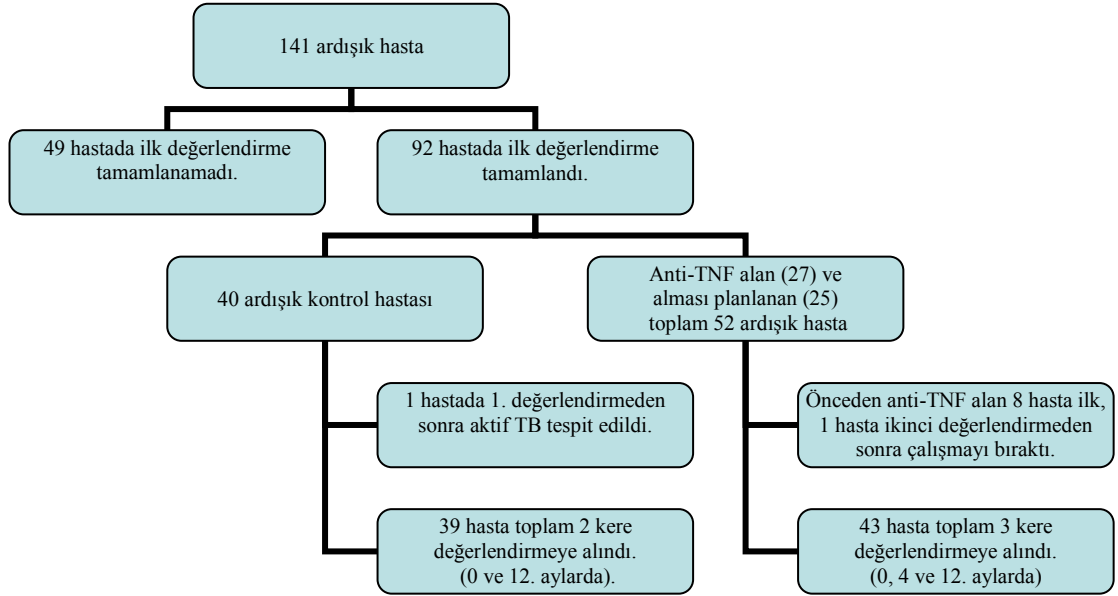
Tüm değerler için p değerinin 0,05’ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma için Aralık 2007 ile Mayıs 2008 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Fizik Tedavi, Rehabilitasyon ve Romatoloji bölümleri tarafından takip edilen ardışık 141 hasta tarandı. Kırkdokuzunda, ilacı kullanmak istememeleri, takiplere gelmemeleri, çalışmadan çıkmak istemeleri, kaza, eksitus gibi nedenlerle ilk değerlendirme tamamlanamadı. Bu nedenle bu hastalar, başlangıçta çalışmadan çıkarıldı. İlk değerlendirmeye alınan 92 hastaya diğer incelemelerle birlikte hem QFT-IT hem de TCT yapıldı. Bunlardan 52 (%57) olgu “anti-TNF tedavi grubu”nda yer alıyordu. Bu grupta, TNF- α inhibitörü daha önceden başlanmış olan 27 (%52) olgu ve yeni başlanması planlanan ve bu nedenle LTBE araştırılan 25 (%48) olgu vardı. Doksan iki olgunun 40’ı (%43) ise “kontrol grubu” olarak ardışık olarak seçilmiş, TNF- α inhibitörü dışında diğer anti-romatizmal tedavileri alan hastalardı.

Başlangıçta anti-TNF tedavi almakta olan sekiz hasta, birinci değerlendirmeden sonra TNF- α inhibitörünü ya da takibi bırakmaları nedeniyle sonuç değerlendirmeye alınmadı, fakat ilk değerlendirme verilerinin analizine bu hastaların verileri de dahil edildi. Anti-TNF tedavi grubundan kalan 44 hastanın ikinci kontrolleri, çalışmaya katılmalarından dört ay sonra yapıldı. Bu gruptan bir hasta da ilaç yan etkisinden şüphelenildiği için ikinci değerlendirmeden sonra ilacı bıraktı. Bu nedenle çalışmadan çıkarıldı. Kontrol hastalarının takiplerinde ise, birinde ikinci değerlendirmeden sonra aktif TB hastalığı tesbit edildi. Bu hastaya aktif TB tedavisi

başlanarak çalışmadan çıkarıldı. Toplam 82 hasta (43'ü anti-TNF tedavi grubundan, 39'u kontrol grubundan) bir yıllık takibin sonunda üçüncü değerlendirmeye alındı. Çalışma akış diagramı Şekil-10'da gösterilmiştir.



Şekil-10: Çalışma akış diagramı

4.1. İLK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

4.1.1 Olguların demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri

Olguların yaş ortalaması 43.40 ± 12.82 (19-67) idi. Yaş gruplarına göre hastaların dağılım sıklığı birbirine yakın olmasına rağmen en fazla 40-49 yaş grubunda (n:23, %25) olgu bulunuyordu. 52'si (%57) kadın, 40'ı (%43) erkekti. Kadın/erkek oranı 1.3 idi (Tablo-12).

Dört olgu TB maruziyet riski olan mesleklerde çalışıyordu. Bunlardan biri son sınıf tıp fakültesi öğrencisi, ikisi hemşire, birisi de hastanede yardımcı sağlık personeli olarak çalışıyordu. Olguların 56'sı (%61) il sınırları dahilinde, 33'ü (% 36) çevre illerde (400 km'den kısa mesafe), üçü (%3) ise daha uzak illerde ikâmet ediyordu (Tablo-12).

Tablo-12: Olguların demografik ve epidemiyolojik verileri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Toplam	92	100
Yaş gruplarına göre dağılım		
29 yaşın altındakiler	16	17
30-39 yaş	21	23
40-49 yaş	23	25
50-59 yaş	19	21
60 yaşın üzerindeki	13	14
Cinsiyet		
Kadın	52	57
Erkek	40	43
Mesleği		
TB riski olan	4	4
TB riski olmayan	88	96
Geldiği şehir		
Kayseri	56	61
Nevşehir	10	11
Niğde	5	5
Yozgat	6	7
Sivas	5	6
Mersin	2	2
Adana	2	2
Kırşehir	2	2
Diğer*	4	4
Romatolojik hastalığın tipi		
RA	56	61
AS	28	30
PA	6	7
JRA	2	2
Romatolojik hastalığın süresi		
<1 yıl	1	1
1-4 yıl	33	36
5-9 yıl	18	20
10-19 yıl	25	27
20-29 yıl	13	14
≥30 yıl	2	2
Geçirilmiş TB öyküsü olan	3	3
TB'lu hasta ile temas öyküsü olan	9	10

* Aydın, Kahraman Maraş, Erzurum, Erzincan

Alt hastalık açısından bakıldığında bu toplulukta; 56 (%61) romatoid artrit (RA), 28 (%30) ankilozan spondilit (AS), altı (%7) psoriyatik artrit (PA) ve iki (%2) juvenil romatoid artrit (JRA) olgusu yer alıyordu. Bu hastalıkların süresine bakıldığında; ortalama 9.7 ± 7.93 (median yıl 8) yıldır hasta oldukları görüldü. Sadece

anti-TNF tedavi alması planlanan bir hastada, hastalık süresi bir yılın altındaydı. Olguların çoğu bir-10 yıldır hasta idi. İki vakada ise bu süre 30 yılın üzerindeydi (Tablo-12).

Olguların BCG skar sayısına bakıldığında; 13/92 (%14) olguda hiç BCG skarı olmadığı, yarıya yakınında (43/92, %47) yalnızca bir BCG skarı olduğu, 4/92 (%4)'ünde ise dört skar olduğu görüldü. BCG skar sayısı birden fazla olanların toplamı 36/92 (%39) idi (Tablo-13).

Tablo-13: Olguların BCG ile aşılama durumu

BCG skarı sayısı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Skar yok	13	14
1 skar var	43	47
2 skar var	25	27
3 skar var	7	8
4 skar var	4	4
Toplam	92	100

TCT ortalama endürasyon çapı 8.04 ± 6.23 (0-23) mm bulundu. Skar sayısı bir ya da hiç olmayanların ortalama TCT endürasyon çapları ile birden fazla BCG skarı olan hastaların endürasyon çapları karşılaştırıldığında; endürasyon çapı, birden fazla skarı olanlarda diğer gruba göre anlamlı olarak daha büyük bulundu (sırasıyla 9.8 ± 6.1 mm, 6.9 ± 6.2 mm, $p=0.02$). Ayrıca BCG skarı olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında, skarı olanların ortalama endürasyon çapı, olmayanlara göre anlamlı olarak daha büyüktü (sırasıyla 8.6 ± 6 mm, 4.6 ± 6.2 mm, $p=0.04$).

Yirmi yedi (27/92) olguya, çalışmaya alınmalarından önce TNF- α inhibitörü alıyor oldukları için, daha öncesinde en az bir kez olmak üzere, bazılarında da birden daha fazla sıklıkta TCT yapılmıştı. Eskiye ait bu veriler sağlıklı bir şekilde elde edilemediği için bu hastalara da çalışmanın başlangıcında yeniden TCT yapıldı. Bu tekrarlayan TCT uygulamalarının TCT sonuçlarını etkileyip etkilemediğine bakmak için daha önce TCT yapılmayanlarla yapılanların ortalama TCT sonuçları karşılaştırıldığında, ortalama endürasyon çapının daha önce TCT yapılanlarda daha büyük olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görüldü (9.1 ± 6.1 , 7.4 ± 6.2 mm, $p>0.05$).

Hastaların son üç ayda kullanmış oldukları tedavi rejimleri değerlendirildi. Kortikosteroid (KS) alanların hiçbirinde günlük doz, eş değer olarak 10 mg prednizolon dozunu geçmiyordu. İlk değerlendirme esnasında anti-TNF tedavi

grubundan 27/52 (%52) hastaya daha önceden TNF- α inhibitörü başlanmıştı. Bu olguların tedaviyi kullanma süresi ortalama 14.07 $\pm$ 15.65 (iki-54) aydı. Yirmi beş (%48) hastaya ise bu tedavinin başlanması planlanıyordu. Hastaların tedavilerine bakıldığında; hekimler tarafından genellikle kombine tedavilerin kullanıldığı görüldü. Kombine tedavi rejimleri arasında en çok kullanılan rejim, tek veya ikili DMARD [Disease-modifying anti-rheumatic drug - Hastalık kontrol edici antiromatizmal ilaç (methotrexate, sulfasalazin, leflunomide, altın tuzları, klorokin, hidroksiklorokin gibi non-biyolojik ajanlar)] ile birlikte KS rejimiydi (n=33, %36). Tedavi rejimlerinin kullanılma oranları Tablo-14'te verilmiştir.

Tablo-14: Olguların son üç ayda kullanmış oldukları tedavi rejimleri

Son 3 ayda kullanılan tedavi rejimi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yalnızca KS	7	8
Yalnızca DMARD	16	18
Yalnızca anti-TNF ajan	8	9
DMARD+KS	18	20
Anti-TNF ajan+KS	5	5
Anti-TNF ajan+DMARD	5	5
2 çeşit DMARD	4	4
Anti-TNF ajan+DMARD+KS	4	4
2 çeşit DMARD+KS	15	16
2 çeşit DMARD+anti-TNF ajan	2	2
3 çeşit DMARD	1	1
2 çeşit DMARD+anti-TNF+KS	1	1
Hiç tedavi almayan	6	7
Toplam	92	100

DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drug, **KS:** Kortikosteroid, **anti-TNF:** TNF- α inhibitörü

Her iki grupta kullanılan tedavi rejimlerine göre, ortalama TCT endüryasyon çapında ve mitojen IF- γ düzeylerinde farklılık yoktu (sırasıyla p=0.20, p=0.62). Ancak anti-TNF, KS ve DMARD tedavilerinin test sonuçları üzerine etkileri ayrı ayrı incelendiğinde, yalnızca KS alıyor olmanın TCT'nde ortalama endüryasyon çapında anlamlı olarak düşmeye neden olduğu (p<0,05), ancak mitojen IF- γ düzeylerini etkilemediği görüldü (p=0.23). TNF- α inhibitörü alıp almama durumu, her iki testin sonuçlarını da etkilemiyordu (sırasıyla p=0.70, p=0.16). DMARD alımı ise TCT'nde ortalama endüryasyon çapını azaltmakla birlikte bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.07), DMARD kullanımı da mitojen IF- γ düzeylerini etkilemiyordu (p=0.46) (Tablo-15).

Tablo-15: Kullanılan anti-romatizmal ilaçların test sonuçlarına etkisi

İLAÇ		n (%)	TCT(mm) ± SD	Mitojen IF- γ (IU/ml) ± SD
KS	Almayan	42 (46)	9.2 ± 5.4	13.6 ± 4.7
	Alan	50 (54)	7.0 ± 6.7	14.2 ± 5.2
	P değeri		0.04*	0.23
Anti-TNF	Almayan	65 (71)	7.4±6.2	14.6 ± 5
	Alan	27 (29)	9.3 ± 6.1	12.2 ± 4.8
	P değeri		0.70	0.16
DMARD	Almayan	26 (28)	9.7 ± 5.4	14.1 ± 4.7
	Alan	66 (72)	7.3 ± 6.4	13.8 ± 5.2
	P değeri		0.07	0.46

* İstatistiksel olarak anlamlı

Olguların 52'sinde (%57) komorbid hastalık olarak, bir ya da daha fazla hastalık bulunuyordu. Hipertansiyon; en sık görülen komorbid hastalıktı. Olguların 31'inde (%34) tesbit edildi. Dosya bilgilerine ve hastaların beyanına göre hiçbir hastada HIV pozitifliğine rastlanmadı. Komorbid hastalıkların olgulardaki görülme oranları Tablo-16'da verilmiştir.

Tablo-16: Komorbid hastalıkların olgulardaki görülme oranları

Komorbid hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	52	57
Yok	40	43
Toplam	92	100
HT	31	34
DM	8	9
Hiperlipidemi	6	7
Osteoporoz	6	7
Psikiatrik hastalık (psikonevroz)	4	4
FMF	3	3
KAH	3	3
HBV enfeksiyonu	3	3
Vitiligo	2	2
Diğer*	9	10

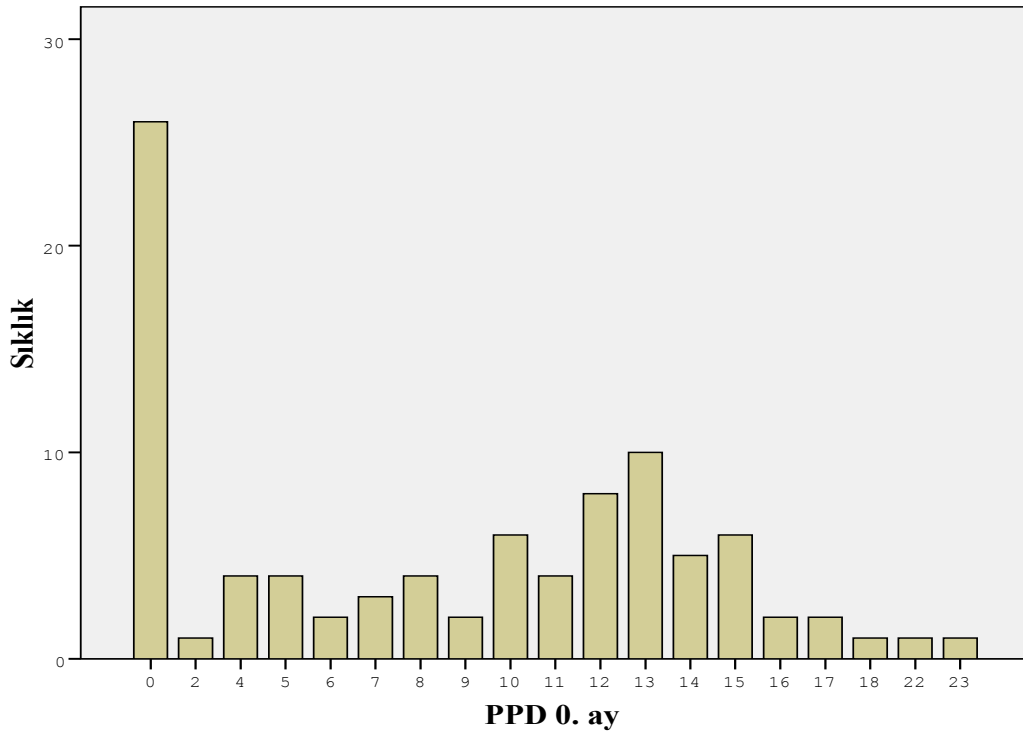
*KOA, bronşektazi, Crohn hastalığı, OSAS, Reynaud fenomeni, atriyal fibrilasyon, hepatosteatoz, hipertroidi, spastik kolon hastalıklarından her birine, birer olguda rastlandı.

4.1.2. TCT sonuçları ve LTBE tedavisi

İlk değerlendirmeye alınan 92 hastanın klinik ve radyolojik değerlendirmelerinin yanı sıra, hepsinden QFT-IT için kan alındıktan sonra TCT yapıldı ve test sonuçları karşılaştırıldı.

Hastaların TCT sonuçlarına bakıldığında, ortalama endürasyon çapı 8.04 ± 6.23 (sıfır-23) mm idi. Yirmi altı (%28) hastada en az bir hafta arayla iki kez PPD yapılmasına rağmen TCT sonucu sıfır mm bulundu. Kırk altı hastada (%50) TCT endürasyon çapının 10 mm ve üzerinde olduğu saptandı (Şekil-11).

İkisi kontrol grubu, dördü anti-TNF tedavi grubundan olan altı olgu, ilk değerlendirme döneminde hiç tedavi almıyordu. Bu olgularda TCT’inde ortalama endürasyon çapı 9.00 ± 6.20 mm bulundu. Aynı grupta tedavi başladıktan 12 ay sonra ortalama endürasyon çapı 6.00 ± 5.18 mm bulundu. Fakat aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.25$).



Şekil-11: İlk değerlendirmedeki TCT sonuçlarının sıklığa göre dağılımı

Eşik değerini BCG skarı olmayanlarda 10 mm, olanlarda 15 mm olarak, TCT sonuçları pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. Buna göre ilk değerlendirmede 77 (%84) olguda TCT negatif, 15 (%16) olguda pozitif. Pozitif olanlardan dördü (%4) kontrol grubundan, 11'i (%12) ise anti-TNF tedavi grubundandı. Bu yaklaşıma göre, anti-TNF tedavi grubundakilerden 11/52 (%21) hastaya LTBE tedavisi gerekli, 41/52 (%79) hastaya TCT negatif olduğu için tedaviye gerek yok gibi gözükmeyle birlikte, 19 hastaya (%37) çalışma sırasında LTBE tedavisi başlandı. Bir hasta da daha önceden 9 aylık LTBE tedavisini tamamladığı için, anti-TNF tedavi grubunda toplam 20 (%38) kişi LTBE tedavisi almış oldu. Bu sayının TCT pozitif olanların sayısından fazla olmasının nedeni; radyolojik bulgulara apikal fibrotik çekintiler, primer kompleksin olması, hiler kalsifiye lenf nodu olması gibi radyolojik bulgular sonucu üç hastaya tedavi başlanması ve daha önceden diğer hekimler tarafından altı hastaya, diğer eşik değerleri kullanılarak INH tedavisi başlanmış olmasıydı. Bunların LTBE tedavisine devam edildi. Bu hastaların dışında bir hastaya ise daha önceden INH tedavisi başlanmış ama kendisi devam etmek istemediğinden bırakmıştı. Takip edildikleri süre boyunca (bir yıl) bu hastada da, anti-TNF tedavi grubundaki diğer hastalarda da aktif TB gelişmedi. INH alan bir olguda karaciğer enzimlerinde yaklaşık üç kat artış oldu. Hasta hafif bulantı tariflediğinden tedaviye ara verildi. Tekrar başlandığında ise yan etki gözlenmedi.

4.1.3. QFT-IT sonuçları

Doksaniki hastanın sadece birinde (%1.09) QFT-IT sonucu belirsiz (indetermine) idi. Bu hastada mitojen IF- γ düzeyi (mitojenden IF- γ değerinden nil değeri çıkarıldıktan sonra), -0.12 bulundu (bu değer 0.5 IU/mL'nin altında olması test sonucunun indetermine olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır). Diğerlerinde pozitif kontrol tüpündeki IF- γ düzeyi ortalama 14 ± 4.8 (2.6-21.5) IU/mL idi. Testin eşik değeri üretici firmanın önerisi doğrultusunda ≥ 0.35 IU/mL olarak alındı. Buna göre 91 hastanın 58'i (%64) negatif, 33'ü (%36) pozitif olarak değerlendirildi.

İndetermine QFT-IT sonucu olan olgu, 34 yaşında, 13 yıldır RA hastalığı olan ve TB öyküsü ya da TB maruziyet öyküsü olmayan bir kadın hastaydı. Hasta yaklaşık iki yıl infliximab kullanmış ve yararı olmadığı için bu ilaç kesilip, adalimumab tedavisine geçilmişti. Altı aydır adalimumab ve bu ilaçla birlikte 8

mg/G metil-prednizolon ile 7.5 mg/hafta dozunda methotraxate (MTX) alıyordu. Hastanın eş zamanlı TCT 16 mm idi. Aktif ya da geçirilmiş TB düşündüren klinik semptom ya da radyolojik bulgusu yoktu. LTBE tedavisi başlandı. Olgunun 12. aydaki takibinde ise QFT-IT sonucu 1.14 IU/mL (pozitif) ve pozitif kontrol tüpündeki IF- γ düzeyi düzeyi 18.70 IU/mL, TCT ise 15 mm idi.

4.1.4. TCT ve QTF-IT testi sonuçlarının karşılaştırılması

İlk değerlendirmedeki QFT-IT testi sonuçlarından birisinin indetermine olmasından dolayı kalan 91 olgunun QFT-IT ile TCT sonuçları karşılaştırıldı.

TCT değerlendirmesinde yeni klavuzların önerisi ve klinik pratikteki yaklaşım tam olarak birbirini tutmamaktadır. Üstelik bu hasta popülasyonunda eşik değerinin ne kadar olmasına dair kesin bir yargı tam oluşmamış olmasından dolayı klinik pratikteki uygulamalar farklılık göstermektedir. TCT için temelde kullanılan üç ayrı eşik değeri belirlendi ve bunlara göre hastaların TCT sonuçları negatif ve pozitif olarak kaydedildi. QTF-IT sonuçlarının bu gruplarla uyumu ayrı ayrı karşılaştırıldı. Eşik değeri belirlerken kullanılan yaklaşım şöyledi:

1. BCG'li olanlarda ≥ 15 mm, olmayanlarda ≥ 10 mm'nin pozitif kabul edilmesi
2. BCG'den bağımsız ≥ 10 mm'nin pozitif kabul edilmesi
3. BCG'den bağımsız ≥ 5 mm'nin pozitif kabul edilmesi

Tablo- 17: Başlangıçtaki QFT-IT testi ile birinci yaklaşıma göre TCT sonuçlarının karşılaştırılması*

		0. ayda QFT-IT testi		Toplam n (TCT) %
		Negatif n	Pozitif n	
0. ayda TCT sonucu **	Negatif n %	53 % 69	24 %31	77 %100
	Pozitif n %	5 %36	9 % 64	14 %100
Toplam n (QFT-IT)		58	33	91

* Toplam konkordans % 68 ($\kappa=0.213$), $p = 0.039$

** Eşik değeri BCG'lilerde 15, BCG'sizlerde 10 mm alındı.

Tablo-18: 0. aydaki QFT-IT testi ile 2. yaklaşıma göre TCT sonuçlarının karşılaştırılması*

		0. ayda QFT-IT testi		Toplam n (TCT) %
		Negatif n	Pozitif n	
0. aydaTCT sonucu **	Negatif n %	35 %76	11 %24	46 %100
	Pozitif n %	23 %51	22 %49	45 %100
Toplam n (QFT-IT)		58	33	91

* Toplam konkordans % 63 ($\kappa = 0.250$), $p=0.024$

** Eşik değeri BCG'den bağımsız 10 mm alındı.

Tablo-19: 0. aydaki QFT-IT testi ile 3. yaklaşıma göre TCT sonuçlarının karşılaştırılması*

		0. ayda QFT-IT testi		Toplam n (TCT) %
		Negatif n	Pozitif n	
0. aydaTCT sonucu **	Negatif n %	27 %90	3 %10	30 %100
	Pozitif n %	31 %51	30 %49	61 %100
Toplam n (QFT-IT)		58	33	91

* Toplam konkordans % 63 ($\kappa:0.317$), $p=0,001$

** Eşik değeri BCG'den bağımsız 5 mm alındı.

İlk olarak çalışmadaki hastaların takibinde kullanılan birinci yaklaşıma göre belirlenen sonuçlar ile QFT-IT sonuçları karşılaştırıldı (Tablo-17). TCT’i negatif olan 77 olgunun 24’ünde (%31) QFT-IT pozitif, 53’ünde (%69) negatifti. TCT’i pozitif olan 14 olgunun dokuzunda (%64) QFT-IT pozitif, beşinde (%36) negatifti. Konkordans %68 idi ($\kappa=0.213$, $p<0.05$).

Daha sonra diğer iki yaklaşım ile belirlenen sonuçlarla, QFT-IT sonuçları karşılaştırıldı. TCT’nde eşik değerini düşürdükçe, uyum katsayısının yükseldiği görüldü. QFT-IT sonuçlarının, eşik değeri BCG’sizlerde 10 mm, BCG’lilerde 15 mm alındığındaki sonuçlara göre uyum katsayısı $\kappa=0.213$ ($p=0.039$); eşik değeri 10 mm alındığındaki sonuçlara göre uyum katsayısı $\kappa=0.250$ ($p=0.024$) ve eşik değeri 5 mm alındığındaki sonuçlara göre uyum katsayısı $\kappa=0.317$ ($p<0.001$) bulundu (Tablo-17,18,19). İkinci ve üçüncü yaklaşımın QFT-IT ile konkordansı aynı (%63) olmakla birlikte ikinci yaklaşımın uyum katsayısı üçüncüden daha düşüktü (sırasıyla $\kappa=0.250$, $\kappa=0.317$). Sonuç olarak her üç yaklaşımla da QFT-IT testi arasındaki uyum düşük bulundu.

BCG ile aşılama, risk faktörleri olup olmaması ve kullanılan tedavilerin, test sonuçları ile etkileşimi araştırıldı. Bu faktörlerin TCT ve QFT-IT sonuçları üzerine olumlu ve olumsuz yöndeki etkileşimi, tek değişkenli ve çok değişkenli analizde pozitif üstünlük (Odds) oranı ile birlikte değerlendirilerek Tablo-20’de sunuldu. Yapılan tek değişkenli analizde BCG ile aşı olmanın TCT pozitifliği oranını artırdığı, ancak QFT-IT testini etkilemediği görüldü (sırasıyla $OR=6.21$, $p=0.005$; $OR=0.61$, $p=0.42$). Anti-TNF tedavi kullanımının her iki test üzerine olan etkileri anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.17$, $p=0.24$). DMARD ve KS kullanımı TCT’inde pozitiflik oranını azaltıyor (sırasıyla $OR=0.18$, $p=0.012$; $OR=0.37$; $p=0.039$) ancak QFT-IT testini etkilemiyordu (sırasıyla $p=0.21$; $p=0.44$). TB açısından her hangi bir risk faktörü varlığı, TCT pozitiflik oranını artırıyordu ($OR=4.69$, $p=0.009$). QFT-IT testinde ise bu artış daha da anlamlıydı ($OR=5.79$, $p<0.001$).

Çok değişkenli analiz sonuçları, BCG ile aşılamanın, TCT pozitifliğinde anlamlı oranda artışa yol açtığını ($OR=7.15$, $p=0.008$) doğruluyordu. Bu modelde risk faktörü varlığının da TCT pozitifliğini anlamlı oranda arttırmakta olduğu görüldü ($OR=4.21$, $p=0.026$). DMARD kullanımı TCT pozitiflik oranını anlamlı olarak azaltmaktaydı ($OR=0.19$, $p=0.023$). Kortikosteroid kullanımı ise, TCT pozitiflik oranını azaltmakla birlikte, bu etki anlamlı değil, ancak anlamlılık düzeyine oldukça yakın bulundu ($OR=0.36$, $p=0.061$). QFT-IT testini etkileyen tek faktör ise, yalnızca risk faktörünün varlığı idi. QFT-IT testinin pozitif gelme oranını yaklaşık altı kat arttırdığı görüldü ($OR=5.8$, $p<0.001$).

Tablo-20: BCG ile aşılama ve risk faktörleri olup olmaması ve kullanılan tedavilerin, test sonuçlarına etkisi: Lojistik regresyon analizi

Özellik	Tuberculin Cilt Testi § (TCT)		QuantiFERON TB-Gold IT (QFT-IT)	
	Odds oranı (%95 CI)	P değeri	Odds oranı (%95 CI)	P değeri
Tek değişkenli regresyon analizi				
BCG ile aşılama	6.21 (1.72-22.3)	0.005*	0.61 (0.18-2.02)	0.42
Anti-TNF kullanımı	2.04 (0.72-5.78)	0.17	0.55 (0.20-1.50)	0.24
DMARD kullanımı	0.18 (0.05-0.69)	0.012*	0.55 (0.22-1.41)	0.21
KS kullanımı	0.37 (0.14-0.95)	0.039*	1.40 (0.59-3.30)	0.44
Risk faktörü varlığı	4.69 (1.46-15.0)	0.009*	5.80 (2,24-15.0)	<0.001*
Çok değişkenli regresyon analizi				
BCG ile aşılama	7.15 (1.69-30.34)	0.008*	-	-
DMARD kullanımı	0.19 (0.05-0.80)	0.023*	-	-
KS kullanımı	0.36 (0.12-1.05)	0.061	-	-
Risk faktörü varlığı	4.21 (1.19-14.94)	0.026*	5.80 (2,24-15.0)	<0.001*

§ Eşik değeri: **5 mm** , * İstatistiksel olarak anlamlı

Mevcut kılavuzların çoğunda bu hasta popülasyonu için, TCT eşik değeri olarak beş mm önerildiğinden yukardaki analizler bu eşik değerine göre yapıldı. Bunun yanı sıra çalışmamızda bu hastalar için en uygun eşik değerinin ileride bahsedileceği şekilde sekiz mm olarak saptanmasının ardından, yukardaki faktörlerin, buna göre bulunan TCT pozitiflik oranları üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, bu eşik değeri ile de aynı analizler tekrarlandı (Tablo-21). Tek değişkenli analizde; KS kullanımının TCT pozitiflik oranlarını anlamlı olarak azalttığı (OR=0.38, p=0.028) görülmekle birlikte, çok değişkenli analizde bu etki anlamlı değil, ancak anlamlılık düzeyine yakın bulundu. Sekiz mm eşik değeri kullanılarak belirlenen TCT ile yapılan çok değişkenli analizde, QFT-IT testine benzer şekilde, testin pozitiflik oranını anlamlı olarak etkileyen tek faktörün, risk faktörü varlığı olduğu görüldü. Risk faktörü olmasının, pozitiflik oranını yaklaşık üç kat arttırdığı saptandı (OR=2.93, p=0.026).

Tablo-21: Eşik değeri 8 mm alındığında, TCT'ini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analiziyle incelenmesi

Özellik	Tek değişkenli regresyon analizi		Çok değişkenli regresyon analizi	
	Odds oranı (%95 CI)	P değeri	Odds oranı (%95 CI)	P değeri
BCG ile aşılama	3.48 (0,99-12.30)	0,052	-	-
Anti-TNF kullanımı	2,30 (0,88-6.01)	0,088	-	-
DMARD kullanımı	0,47 (0,18-1.24)	0,127	-	-
KS kullanımı	0,38 (0,16-0.90)	0,028*	0,42 (0,17-1.01)	0,053
Risk faktörü varlığı	2,93 (1,13-7.59)	0,026*	2,93 (1,13-7.59)	0,026*

* İstatistiksel olarak anlamlı

Çalışma popülasyonunda üç olguda TB geçirme öyküsü mevcuttu. Bu hastaların üçünde de QTF-IT testi pozitif, TCT ise negatifti. Yalnız burada TCT'inde eşik değeri BCG skarı olanlarda 15 mm, olmayanlar da ise 10 mm olarak alınmıştı. Eğer beş mm olarak alınsaydı hastalardan ikisinde, 10 mm olarak alınsaydı birinde TCT pozitif kabul edilecekti. Hiçbiri son üç ay içerisinde KS almamıştı. İkinci olgu sulfasalazin (SS), üçüncü olgu MTX ve SS alıyordu. Bu hastaların test sonuçları Tablo-22'de verilmiştir. Üç olgunun 12 ay sonraki ölçümlerinde de QTF-IT testi pozitif, TCT'leri yine negatifti. İlk ikisinin TCT'nde bir mm artış, üçüncü de ise iki mm düşüş vardı.

Tablo-22: Geçirilmiş TB öyküsü olan olguların test sonuçları

Olgu	Yaş	Alt hastalık (süre)	TB tutulum (süre)	İmmüsupresif tedavi	TCT mm*	QTF-IT IU/ml**	Mitojen IU/ml
1 (Olgu 58)	55	RA (10 yıl)	Akciğer (5 yıl)	Almıyor	5 (-)	1.68 (+)	19.67
2 (Olgu 71)	53	AS (2 yıl)	Akciğer (10 yıl)	SS	4 (-)	7.56 (+)	18.61
3 (Olgu 74)	51	RA (20 yıl)	Lenf nodu (2 yıl)	MTX (10 mg/h) SS	12 (-)	6.36 (+)	17.21

* Eşik değer 15,10 mm ; ** Eşik değer 0.35 IU/mL

SS: Sulfasalazin, MTX: methotrexate

4.1.5. TCT ve QTF testi sonuçlarının kesin LTBE olduğu düşünülen grupla karşılaştırılması

LTBE tanısı için altın standart günümüzde hala mevcut değildir. Günümüze kadar TCT pozitifliği esas alınarak LTBE tanısı konulmasına rağmen, gerçekte bu testte de yalancı-pozitiflik ve yalancı-negatiflik olma ihtimalinden dolayı daha kuvvetli bir altın standart oluşturma düşüncesiyle vakalar arasından gerçek LTBE olma ihtimali yüksek olanlar ayrıldı. TCT ve QTF-IT testlerinin tanı değerleri bu grupla karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaya QTF-IT sonucu belirsiz olan olgunun verileri dahil edilmedi. Altın standart grubuna, kesin TB öyküsü olanlar, aktif TB'lu hasta ile ev içi ya da yakın temas öyküsü olanlar ve radyolojik bulguları geçirilmiş TB ve/veya primer TB ile uyumlu olanlar alındı. Bu grupta yer alan toplam 30 (%33) olgu tesbit edildi. Bunların test sonuçları Ek-1'de verilmiştir. LTBE olmadığı kabul edilen grupta ise 61 (%67) olgu yer alıyordu.

LTBE olduğu kabul edilen 30 hasta içerisinde QFT-IT testi 19 (%63) olguda, TCT ise 7 (%23) olguda pozitif. LTBE olmadığı kabul edilen 61 kişilik grupta, QFT-IT testi 47(%77), TCT ise 54 (%89) olguda negatifti. Yanlış pozitiflik oranı TCT'ne göre QFT-IT testinde daha yüksek (sırasıyla %11, %23) bulunmasına rağmen, yanlış negatiflik oranı, TCT'ne göre QFT-IT testinde daha düşük (sırasıyla (%77, %37) bulundu.

Bu değerlendirmeye göre QFT-IT testi LTBE-pozitif olguları; TCT ise, LTBE-negatif olguları daha iyi tahmin ediyor gibi gözükmesine rağmen, toplam doğruluk oranı QFT-IT testinde %70, TCT'inde %66 bulundu. LTBE olduğu kabul edilen grup ile aradaki uyum katsayısı; QFT-IT ile TCT'nden daha yüksekti. (sırasıyla $\kappa=0,394$; $\kappa=0,137$).

Yukarda anlatılan karşılaştırma bu çalışmada kullanılan birinci eşik değeri yaklaşımına göre yapılmıştı. Ancak diğer sonuçların farklı olabileceği ihtimalini araştırmak için diğer yaklaşımlara göre de negatif ve pozitif sonuçlar belirlendi ve bu sonuçlar da kesin LTBE grubuyla karşılaştırılarak, bunların da pozitif prediktif, negatif prediktif değerleri, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları ile toplam doğruluk oranları ve uyumları bulundu. Tablo-23'de tüm TCT yaklaşımları ve QFT-IT testi sonuçlarının tanı değerleri verilmiştir.

Tablo-23: TCT ve QFT testlerinin tanı değerleri

Test	Pozitif n PPD (%)	Negatif n NPD (%)	Yanlış Pozitif n (%)	Yanlış negatif n (%)	Toplam doğruluk oranı	κ	p
QFT	19 %63	47 % 77	14 %23	11 %37	% 73	0.394	<0,001
Eşik değeri 15, 10 mm	7 %23	54 %89	7 %11	23 %77	% 67	0.137	$\square$ 0,05
Eşik değeri 10 mm	21 %70	37 %61	24 %39	9 %30	% 64	0.272	<0,05
Eşik değeri 5 mm	26 %87	26 %43	35 %57	4 %13	% 57	0.232	<0,05

PPD : Pozitif prediktif değer, **NPD**: Negatif prediktif değer

TCT’nde eşik değeri düştükçe toplam doğruluk oranı düşüyordu (sırasıyla %67, %64, %57). QFT-IT testinin toplam doğruluk oranı (%73) tüm TCT yaklaşımlarından daha yüksekti. TCT’nde eşik değerini düşürdükçe yanlış pozitiflik oranı artıyor, yanlış negatiflik oranı düşüyordu. Klinik ve radyolojik olarak kesin LTBE düşünülen hasta grubu ile TCT yaklaşımlarının uyumları değerlendirildiğinde, eşik değeri BCG’den bağımsız 10 mm yaklaşımının (ikinci yaklaşım) uyum katsayısının diğer iki yaklaşıma göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($\kappa=0.272$). Üçüncü yaklaşıma göre uyum katsayısı $\kappa=0.232$ iken, birinci yaklaşıma göre $\kappa=0.137$ bulundu. QFT-IT testi sonuçlarının uyum katsayısı ise bu yaklaşımların hepsinden daha yüksekti ($\kappa=0.394$). Kesin LTBE olduğu düşünülen grupla karşılaştırıldığında, 10 mm yaklaşımının diğer iki TCT yaklaşımına göre uyum katsayısının daha yüksek bulunması, bu hastalık grubundaki TCT değerlendirmesinde en uygun eşik değerinin 10 mm’ye yakın bir değer olabileceğini akla getirmektedir. Bu nedenle en uygun eşik değerini bulabilmek amacıyla birkaç analiz daha gerçekleştirildi.

4.1.6. Romatolojik hastalığı olanlarda TCT’inde en uygun eşik değeri ne olmalı?

BCG’nin rutin olarak uygulandığı Fransa’da yapılan bir çalışmada TCT’inde eşik değeri 10 mm yaklaşımının bu hasta popülasyonunda daha uygun bir yaklaşım olduğuna işaret ediliyordu (51). Eşik 10 mm yaklaşımı, beş mm yaklaşımı ile aynı

kategoride tutulmak isteniyorsa (yani ≥ 10 mm pozitif olarak kabul edilecekse), bu iki grup arasında uyumun yüksek olması gerekirdi. Bu mantıkla eşik 10 mm yaklaşımı, diğer iki yaklaşımla ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Tablo-24: Eşik değeri 10 mm ile eşik 5 mm arasındaki uyum

		Eşik değeri 10 mm		Toplam n Toplam %
		Negatif n %	Pozitif n %	
Eşik değeri 5 mm	Negatif n	30 % 100	0 %0	30 %100
	Pozitif n	16 %26	45 %74	61 %100
Toplam n		46	45	91

* Konkordans %82 ($\kappa = 0,650$), $p < 0.001$

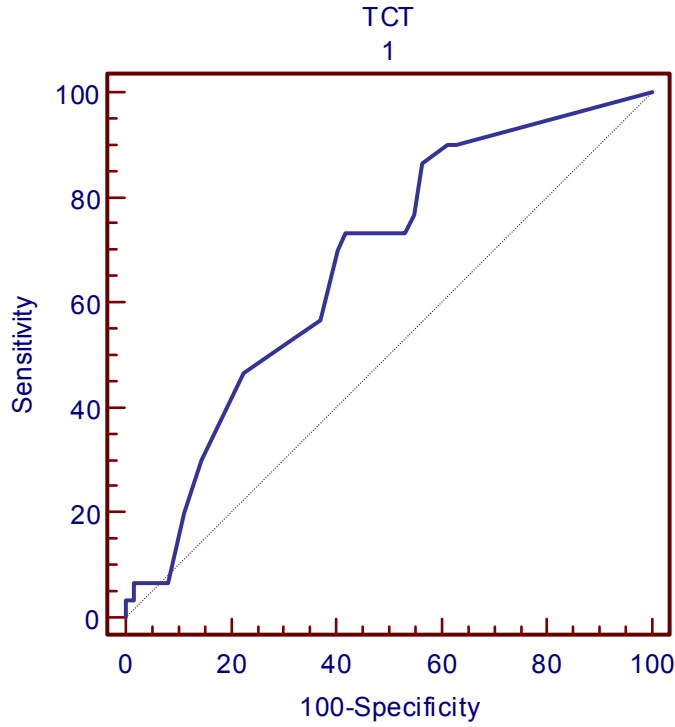
Beş mm yaklaşımıyla konkordans %82 ($\kappa = 0.650$, $p < 0.001$) bulunurken (Tablo-24), 15 mm yaklaşımı ile % 66 ($\kappa = 0.313$, $p < 0.001$) bulundu (Tablo-25). Eşik değeri 15 mm yaklaşımı ile eşik değeri beş mm yaklaşımı arasındaki uyum ise beklenildiği gibi diğerlerine göre oldukça düşüktü (konkordans %48, $\kappa = 0.164$, $p < 0.05$).

Tablo-25: BCG'den bağımsız eşik değeri 10 mm ile 15 mm arasındaki uyum

		Eşik değeri 10 mm		Toplam n Toplam %
		Negatif n %	Pozitif n %	
Eşik değeri BCG'lilerde 15, BCG'sizlerde 10 mm	Negatif n	46 % 60	31 %40	77 %100
	Pozitif n	0 %0	14 % 100	14 %100
Toplam n		46	45	91

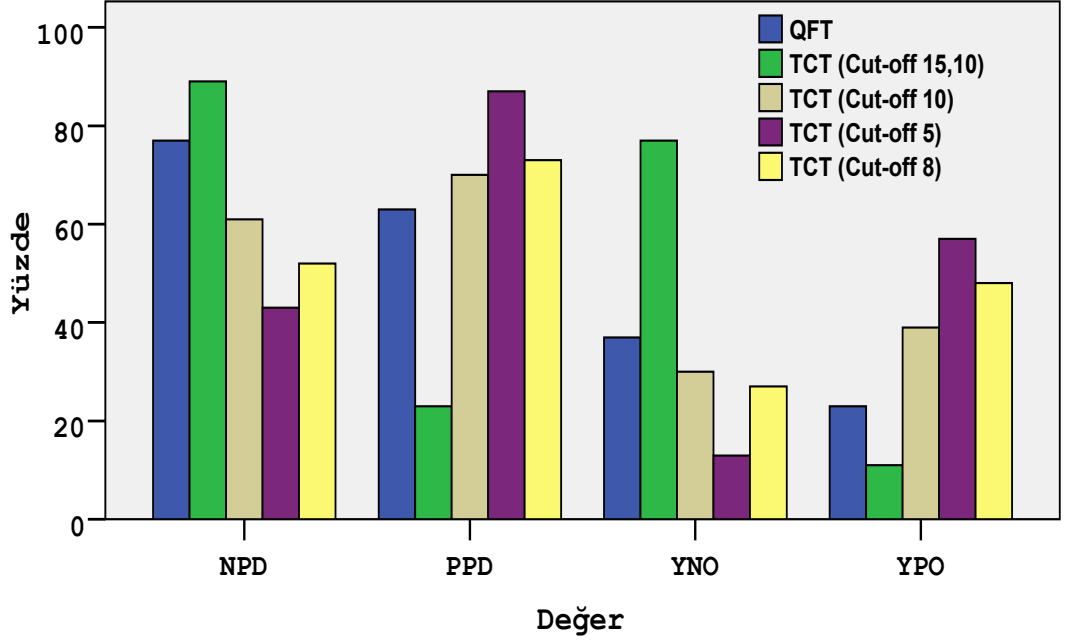
* Konkordans % 66 ($\kappa = 0,313$), $p < 0.001$

TCT’inde en uygun eşik değerini belirlerken 10 mm ve beş mm yaklaşımlarının daha uyumlu olması, eşik değerin muhtemelen ikisinin arasında bir değer olduğunu akla getiriyordu. Bu düşünceyle ROC eğrisi analizi yapıldı. LTBE tanısında ideal altın standart olmadığı için, bu analizde altın standarta en yakın olması muhtemel grup (aktif TB geçirenler, geçirilmiş TB’a ait radyolojik bulgusu olanlar ve aktif TB’lu hasta ile yakın teması olanların toplamı n=30) altın standart olarak alındı. ROC eğrisi analizinde, BCG ile aşılama prevelansının yüksek olduğu bölgede yaşayan ve romatolojik alt hastalığı olan bu grupta en uygun eşik değeri sekiz mm bulundu. Bu değerin duyarlılığının % 73, özgüllüğünün %58 olduğu tesbit edildi (Area under the ROC curve 0.67 bulundu) (Şekil-12).



Şekil-12: Romatolojik hastalığı ve LTBE olanlarda TCT’inin duyarlılığı ve özgüllüğü

BCG ile aşılama prevelansının yüksek olduğu bölgede yaşayan bu hasta popülasyonunda muhtemel en uygun eşik değerinin belirlenmesinden ve bu değere göre de pozitif ve negatif sonuçlar belirlendikten sonra, LTBE ihtimalinin yüksek olduğu 30 kişilik grupta karşılaştırılarak bu yaklaşımın da tanı değerleri belirlendi. Söz konusu tüm TCT yaklaşımları ve QFT-IT testinin tanı değerleri şekil-13’te verilmiştir.



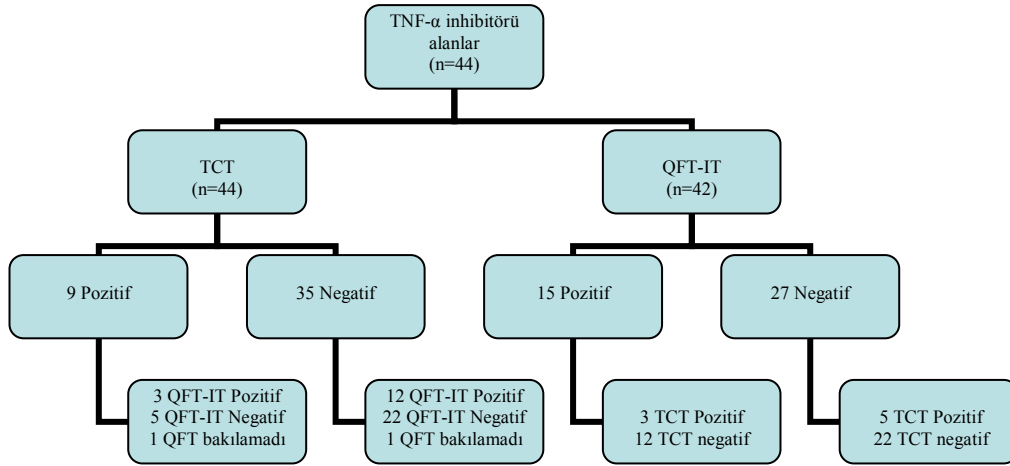
Şekil-13: Tüm TCT yaklaşımları ve QFT testlerinin tanı değerleri

NPD: Negatif prediktif değer; YNO: Yalancı negatiflik oranı,
PPD: Pozitif prediktif değer; YPO: Yalancı pozitiflik oranı

4.2. TNF- α İNHİBİTÖRÜ ALAN HASTALARIN 4. AYDAKİ KONTROLLERİ

Daha önceden TNF- α inhibitörü almakta olan olgular çalışmaya alınmalarından üç ay sonra, yeni başlanan hastalar ise ilacın başlanmasından üç ay sonra her iki test ve klinik parametrelerle tekrar değerlendirildi. Bu grupta 29 (%66) adalimumab, dokuz (%20) Etanercept, altı (%14) İnfliximab alan toplam 44 olgu bulunuyordu. İki olgunun kan örneğinden teknik aksaklıklar nedeniyle QFT-IT sonucu elde edilemedi. Diğer olguların test sonuçları Şekil-14'teki akış grafiğinde karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Hastaların QFT-IT test sonuçları çalışma sonuna doğru elde edilebildiği için, bu çalışmada LTBE kararı başlıca TCT, radyolojik bulgular ve TB'a maruziyet öyküsü esas alınarak verilmişti. TCT'ne göre sekiz hastada LTBE vardı ama hastaların 17'si (%39) LTBE tedavisi almaktaydı. TCT pozitif hastalardan, yaşının ileri olması ile birlikte KCFT bozukluğu öyküsü olan bir hasta dışında diğerleri LTBE tedavisi alıyordu (n=7, %16). Üç (%7) hastaya radyolojik nedenlerle bu tedavi başlanmıştı. Yedi (%16) hastada ise önceki hekimler tarafından farklı eşik değerleri kullanılarak başlanan tedaviye devam edilmişti.



Şekil-14: TNF- α inhibitörü alan hastaların 4. ay test sonuçları karşılaştırması

Bu grupta yer alan toplam 44 hastanın hiçbirinde aktif TB gelişmedi. Bu hastaların başlangıçtaki (sıfırıncı aydaki) radyolojik bulgularıyla, dördüncü ay kontrol bulguları arasında fark yoktu ($p>0.05$). Yine sıfırıncı ve dördüncü aylardaki QFT-IT ve TCT sonuçları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Yalnızca mitojen tüpündeki IF- γ düzeyinde sıfırıncı ay sonuçlarına göre dördüncü ay sonuçlarında anlamlı artış vardı ($p=0.003$, $p<0.05$).

4.2.1 Başlangıç testleri negatifken 4. ayda pozitif bulunan olgular

Genel olarak sıfır ve dördüncü ay TCT sonuçları arasında fark olmamasına rağmen, beş hastada TCT negatifken pozitif hale gelmişti (Tablo-26). Bunlardan yalnızca birisinde (üçüncü olgu) PPD konversiyonu düşündürecek kadar (10 mm) artış vardı. Bu olgu 27 yaşında AS olan bir erkek hastaydı. Hastanın ilk kontrolden bir ay önce dış merkezde yapılan TCT yedi mm olarak kaydedilmiş ve bu değer sıfırıncı ay değeri olarak alınmıştı. Dördüncü aydaki TCT ise 17 mm olarak ölçüldü. İlginç olarak hastanın dosyadaki kayıtları incelendiğinde TNF inhibitörü başlanmadan önceki yapılan iki TCT’inde sırasıyla 10 ve 16 mm değerler bulunduğu için bronkoskopi yapıldığı, lavaj ve idrar ARB incelemelerinin negatif olduğu ve kültürlerinde de üreme olmadığı görüldü. Sıfırıncı aydaki TCT’inin yanlış değerlendirilmiş olma ihtimali olmasına rağmen, hastanın ara sıra öksürük ve balgam çıkarma şikâyetleri olduğu için YÇBT elde edildi. YÇBT’de sağ akciğerde üst lobda kronik fibrotik değişiklikler ile sağ alt lob superiorda bronşektazik alanlar görüldü.

Bunun üzerine hastadan aralıklı olarak dört kez gönderilen balgam örneğinde ARB görülmedi ve kültürlerde mikobakteri üremesi olmadı. Hasta “AS akciğer tutulumu, LTBE ve bronşektazi” olarak değerlendirildi. LTBE tedavisi başlandı. Bu hastanın çalışma sonunda elde edilen her üç QFT-IT sonucu da negatifti (TCT’ne göre yanlış pozitiflik).

Tablo-26: Çalışmanın dördüncü ayında TCT pozitif bulunan olguların test sonuçları*

Olgu	Yaş	Alt hastalık (Süresi)	Kullanılan ilaçlar	TCT 0. ay mm	TCT 4. ay mm	QFT-IT 0. ay IU/ml	QFT-IT 4. ay IU/ml
1 (Olgu 8)	47	RA (20)	Adalimumab	11 (-)	15 (+)	0.11 (-)	0.14 (-)
2 (Olgu 9)	38	AS (20 yıl)	Adalimumab INH	13 (-)	15 (+)	0.39 (+)	-0.09 (-)
3 (Olgu 12)	27	AS (4 yıl)	İnfliximab MTX (10 mg/h)	7 [#] (-)	17 (+)	0.09 (-)	0.01(-)
4 (Olgu 30)	49	RA (1 yıl)	Adalimumab Deflazacort (6 mg /g)	4 (-)	11 [∞] (+)	0.57 (+)	0.20 [§] (-)
5 (Olgu 38)	62	RA (1 yıl)	Adalimumab INH	9 (-)	12 [∞] (+)	5.77 (+)	3.02 (+)

* TCT’inde eşik değeri 15.10 mm, QFT’nde eşik değeri 0.35 IU/mL

Olgunun daha önceki TCT sonuçları sırasıyla 10 ve 16 mm

∞ BCG skarı yok

§ Mitojen IF-γ düzeyi 1.41 IU/ml (0. ayda 10.07, 12. ayda 20.91)

Diğer olguların TCT negatiften pozitifte dönmesine rağmen bu olgulardaki reaksiyon artışı <10 mm idi. Bu hastalarda da klinik olarak aktif TB bulgusuna rastlanmadı. İki ve dördüncü olgularda dördüncü ayda TCT sonuçları negatiften pozitifte dönmesine rağmen, QFT-IT sonuçları pozitiften negatife dönmüş, 12. ayda ise tekrar QFT-IT testleri pozitif bulunmuştu. Dördüncü olgunun test sonucu belirsiz olmamasına rağmen, bu testteki mitojen IF-γ düzeyi 1.41 IU/ml bulunup, genel ortalmaya göre oldukça düşük olduğu görüldü. Dördüncü ayda QFT-IT yapılan olguların ortalama mitojen IF-γ düzeyi ise 16.73±5.29 (0.54-21.52) IU/ml idi. Sonraki testin (dördüncü ay) negatif gelme nedenin, muhtemelen test tüplerin iyi çalkalanmamış olması olabileceği düşünüldü. Bu hastada aktif TB bulgusuna rastlanmadı.

İki ve beşinci olgular zaten LTBE tedavisi almaktaydı. Klinik olarak aktif TB bulgusu olmadığı için bu tedaviye devam edildi. Birinci olgu ise yaklaşık 2.5 yıldır TNF- α inhibitörü alıyordu. Yaşının ileri olması ve KCFT bozukluğu öyküsü nedeniyle LTBE tedavisi verilmedi. Takip süresince bu olguların hiçbirinde aktif TB gelişmedi. Üçüncü ve dördüncü olguya ise sonradan LTBE tedavisi eklendi.

QFT negatifken pozitifleşen olgu sayısı dört idi. Bu olgular yukardaki hastalardan farklı olgulardı. Sonuçlarımız çalışma sonunda elde edildiği için LTBE kararını etkilememiştir. Bunlardan biri hariç diğerleri 12. ayda tekrar negatif bulundu. Takip süresince bunlarda da aktif TB gelişmedi.

Bu uyumsuz sonuçların sıklığı açısından TCT ve QFT-IT testi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$).

4.2.2 Başlangıç testleri pozitifken 4. ayda negatif bulunan olgular

Bu şekildeki uyumsuzluk TCT’inde beş (%11), QFT-IT testinde iki (%5) sıklıkta görülmüştü. Arada anlamlı fark yoktu ($p<0.05$). TCT’de dördüncü ayda negatifleşen beş olgudan üçünün TCT’leri 12. ayda tekrar pozitif bulundu. Bu beş olgunun dördünün, dördüncü aydaki QFT-IT sonuçları pozitif iken, birinde bu dönemde QFT-IT sonucu teknik nedenlerle (alınan kanın 12 saat içinde enkübe edilememesinden dolayı) elde edilememiştir. Bu olgunun ise 12. aydaki QFT-IT sonucu pozitif. Olguların tümü adalimumab kullanıyordu.

QFT-IT pozitifken, negatifleşen olgular ise yukarda Tablo-26’da bahsedilmiş olan, TCT negatif iken pozitif bulunan iki ve dört numaralı olgulardı.

4.3. OLGULARIN 12. AYDAKİ KONTROLLERİ

Kontrol grubundan bir hastada aktif TB gelişmesi ve anti-TNF tedavi grubundan sekiz kişinin birinci kontrolden sonra, bir kişinin de ikinci kontrolden sonra çalışmadan ayrılmaları nedeniyle 12. ay kontrollerinde toplam 82 hasta (43 anti-TNF tedavi grubundan, 39 kontrol grubundan) klinik parametreler ve her iki test ile değerlendirildi (Şekil-10). Bu hastaların hiçbirinde aktif TB düşündürülen klinik bulgu yoktu. Radyolojik bulgular açısından da sıfır ve dördüncü ay kontrolleri ile arada fark bulunamadı.

4.3.1. İlk değerlendirme ve 12. aydaki değerlendirme arasındaki farklar

Sıfırncı ay ile 12. ay test sonuçlarında genel olarak değişiklik olup olmadığına bakıldı. Ortalama TCT çapında hafif artış olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi ($p=0.20$). QFT-IT ve ortalama mitojen IF- γ düzeylerinde ise ilk değerlendirmeye göre 12. ayda anlamlı artış vardı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$). Mitojen IF- γ düzeylerindeki artışın anlamlılık düzeyi, anti TNF-tedavi grubunda, kontrol grubundakinden daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.05$)

QFT-IT ortalamasındaki artışın klinik olarak çok anlamı olmadığı için pozitifleşme durumuna bakıldı. QFT-IT başlangıçta negatifken sonradan pozitifleşen 10 (%12) olgu vardı. Bunlardan yedisi (%8) anti-TNF tedavi grubundan,  (%4) kontrol grubundandı. Bu hastaların hiçbirinde klinik olarak aktif TB bulgularına rastlanmadı.

TCT pozitifleşen sekiz kişi (%10) vardı. Bu hastalarda da klinik olarak aktif TB bulguları yoktu. Ancak TCT pozitifleşen sekiz hastanın hepsi de anti-TNF grubundandı. Bunlardan sadece ikisinde bu artış >10 mm idi (15 ve 11 mm). Bu hastalarda endürasyon çapındaki artışlar konversiyon gibi düşünülüp, aktif TB hastalığı araştırıldı. Aktif TB’u kuvvetle düşündüren semptom ve bulgu olmamasına rağmen, durumun hassasiyeti nedeniyle her iki hastadan da YÇBT elde edildi. Birinci olgunun YÇBT incelemesi normal, ikinci olguda ise mediastinal kalsifiye LN vardı. Bu hastalarda ekstra pulmoner TB bulguları da yoktu.

Olguların ikisi de RA hastasıydı ve ilk inceleme sırasında ikisine de henüz TNF- α inhibitörü başlanmamıştı. O sırada birisi DMARD ve KS, diğeri ise yalnızca KS tedavisi alıyordu. Hastaların her ikisinde de LTBE dşnlmş olmasına rağmen başlangıçta kullanılan tedavilere bağlı olarak TCT’inin olduğundan düşük çıkmış olabileceği ve hastalar TNF- α inhibitörü (adalimumab) almaya başladıktan ve diğer ilaçları azaltılıp ya da kesildikten sonra TCT’inin gerçek değerine dönmüş olabileceği düşünüldü. Bu hastaların başlangıçtaki ve 12. aydaki QFT-IT sonuçları da pozitifti. Bu bulgular da olguların baştan beri LTBE olduğu düşüncesini desteklemekteydi.

Buradaki önemli bir nokta da; bu hastalarda TCT’inde eşik değeri eğer sekiz mm alınsaydı, her ikisinin de başlangıç TCT’nin pozitif olarak yorumlanacak olmasıydı. Bu olguların test sonuçları Tablo-27’de verilmiştir.

Tablo-27: Onikinci ayda TCT’inde 10 mm’den fazla artış görülen hastalar

Olgu	Yaş	Başlangıçtaki İmmüsupresif (doz)	TCT 0.ay (mm)*	TCT 12.ay (mm)*	QFT-IT 0. Ay (IU/ml)**	QFT-IT 0. Ay (IU/ml)**
1 (Olgu 34)	67	SS (2x1000 mg) Metil-prednisolon 8 mg/G	8 (-)	23 (+)	4.97 (+)	6.30 (+)
2 (Olgu 38)	62	Prednisolon 10mg/G	9 (-)	20 (+)	5.77 (+)	5.26 (+)

* TCT’inde eşik değeri 15.10 mm, ** QFT’nde eşik değeri 0.35 IU/mL

TCT başlangıçta negatifken, pozitifleşen sekiz hastanın ikisinde QFT-IT testi de negatiften pozitive dönmüştü. Bunlarda endürasyon çapında artış yalnızca iki mm olduğu için anlamlı bulunmadı. Ancak QFT-IT testlerinde de aynı durum olduğu için hastalar yeniden değerlendirildi. AS tanısı olan bu iki erkek hasta da adalimumab kullanıyordu. İlk olgunun YÇBT incelemesinde sağ akciğer alt lob superiorda en büyük çapı 17 mm olan bir nodül mevcuttu. Balgamın direk incelemesinde ARB görülmedi ve kültüründe üreme olmadı. Dosya incelemesinde sıfırıncı aydan bir önceki incelemede, TCT endürasyon çapının 17 mm olduğu öğrenildi. Bu hasta radyolojik bulguları nedeniyle LTBE tedavisi de almaktaydı. Bu olguda baştan beri LTBE olmasına rağmen ilaçlara ya da hastalığın kendisine bağlı olarak ilk değerlendirme sırasındaki immüsupresyon nedeniyle, TCT sonuçlarında negatiflik ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü. Diğer hasta da tekrar inceleme sonucunda aktif TB bulgusu saptanmadı ve LTBE tedavisi başlandı. Bu hastaların test sonuçları Tablo 28’de verilmiştir.

Tablo-28: Onikinci aydaki kontrolde her iki testin pozitifleştiği hastalar

Olgu	Yaş	Başlangıçtaki İmmüsupresif (doz)	TCT 0.ay (mm)*	TCT 12.ay (mm)*	QFT-IT 0.ay (IU/ml)**	QFT-IT 12.ay (IU/ml)**
1 (Olgu 7)	30	SS (2x1000 mg) MTX (10 mg/h)	13 [∞] (-)	15 (+)	0.16 (-)	2.19 (+)
2 (Olgu 21)	29	Sulfasalazin (2x1000 mg)	13 (-)	15 (+)	-0.04 (-)	0.89 (+)

* TCT’inde eşik değeri 10 mm ** QFT-IT testinde eşik değeri 0.35 IU/mL

[∞] Çalışma öncesi TCT 17 mm

Başlangıçta pozitif iken, 12. ayda negatif sonuç gelmesi durumu TCT’inde dört, QFT-IT testinde iki olguda görülmüştü. Bu durum klinik olarak anlamlı bulunmadı. TCT’inde 70 (%83), QFT-IT testinde ise 69 (%82) olguda başlangıç ve 12. ay test sonuçları değişmemişti.

4.3.2. LTBE tedavisinin TCT ve QFT-IT testi sonuçlarına etkisi

Anti-TNF tedavi grubundan bazı hastaların birinci kontrolden sonra çalışmadan ayrılmaları nedeniyle INH tedavisi başlanan 19 hastadan 17 olgu 12. aydaki değerlendirmeye de katılabildi. Bu 17 olguda INH alımının test sonuçlarını etkileyip etkilemediğine bakıldı. Olguların sıfır-oniki aylar arasında ortalama TCT endürasyon çapında düşüş olmadığı gibi, aksine artış vardı (önce 7.8 ± 5.9 mm, sonra 8.28 ± 6.3). Fakat bu artış anlamlı değildi ($p=0.34$). Ayrıca tüm eşik değerlerine göre bakıldığında sıfır-12 aylar arasında, pozitiflik durumunda da anlamlı fark bulunmadı (eşik değeri 15 mm için $p=0.24$; 10 mm için $p=0.78$; 5 mm için $p=0.25$, 8 mm için $p=0.70$). Pozitiflik durumundaki değişikliklere bakıldığında; 15 mm eşik değerine göre TCT’nde iki (%12) olguda ve QFT-IT testinde bunlardan farklı bir (%6) olguda LTBE tedavisi ile reversiyon (başlangıçta pozitifken tedavi sonrası negatifleşme) olmuştu. INH tedavisi alan bu 17 kişide, tedavi öncesi ve sonrası pozitif olan olgu oranı; TCT’nde %30, QFT-IT testinde %59 idi. Tedavi öncesi ve sonrası negatif olan olgu oranı; TCT’inde %23, QFT-IT testi’nde %17 bulundu. Tedavi öncesi negatifken, sonrasında pozitifleşen TCT’inde altı (%35) olgu vardı. Bunlardan birinde >10 mm artış vardı ve bu olgunun tedavi öncesi ve sonrası QFT-IT testi pozitifti. QFT-IT testi tedavi sonrası pozitifleşen ise üç (%18) olgu vardı. Bunlardan birisinin tedavi öncesi QFT-IT testi sonucu indetermine idi. Bu olgunun tedavi öncesi ve sonrası TCT pozitifti. (Tablo-29)

Tablo-29: LTBE tedavisi öncesi ve sonrasında testlerdeki değişim

Değişim	TCT		QFT-IT	
	n	%	n	%
N-N	4	23	3	17
N-P	6	35	2+1*	12+6*
P-N	2	12	1	6
P-P	5	30	10	59
Toplam	17	100,0	17	100,0

* Tedavi öncesi QFT-IT testi indetermine; N: Negatif; P: Pozitif

4.3.3. Mitojen IF- γ düzeylerindeki değişim.

QFT-IT testinde pozitif kontrol mitojen tüpünde, IF- γ üretimini uyaran fitohemaglütinin bulunmaktadır. İmmunkompetan kişilerde kan örneğindeki lenfositler, fitohemaglütininle karşılaştıktan sonra IF- γ üretmektedir. Mitojen tüpündeki IF- γ miktarından, nil kontrol tüpündeki IF- γ (baz değer) düzeyi çıkarıldıktan sonra mitojen IF- γ düzeyi bulunmaktadır. Bu değerin <0.5 IU/ml olması testin indetermine (belirsiz) olarak yorumlanmasına neden olmaktadır. Bir bakıma bu değer, hastanın immun durumunun bir göstergesidir.

İmmun aracılı enflamatuvar hastalığı (İAEH) olan bu hasta popülasyonunda belirsizlik oranı yüksek bulunmamasına rağmen genel olarak mitojen IF- γ düzeyinde, zaman içerisinde değişim olup olmadığına bakıldı. Anti-TNF tedavi ve kontrol grubunun yer aldığı toplam 82 hastada başlangıçta ortalama mitojen IF- γ düzeyi 14.02 ± 5.25 IU/ml iken, dördüncü ayda 16.73 ± 5.33 ve 12. ayda bu değer ortalama 18.87 ± 7.64 bulundu. Sıfır-dördüncü aylar ve sıfır-12. aylar arası farklar anlamlıydı ($p=0.002$, $p<0.001$). Dört-12. aylar arasında ise fark anlamlı değildi ($p=0.091$). Bu artışın anti-TNF tedavi grubundan mı, yoksa kontrol grubundan mı kaynaklandığı araştırıldığında; anti-TNF tedavi grubunda anlamlı düzeyde ($p<0.001$) artış olduğu, kontrol grubunda ise artışın anlamlılık sınırında olduğu ($p=0.05$) olduğu görüldü. Artışın nedeni büyük oranda anti-TNF tedavi grubundan kaynaklanıyordu. Mitojen IF- γ düzeyindeki başlangıç değerine göre artış, anti-TNF tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ($p=0.04$). Başlangıçta ise bu iki grup arasında fark yoktu.

4.3.4. Aktif TB gelişme durumu

Takip süresi boyunca anti-TNF grubundan hiçbir olguda aktif TB gelişmedi. Yalnızca bir hastada meme tüberkülozundan şüphelenildi. Fakat TB tesbit edilmedi. Psöriyatik artrit nedeniyle etanercept alan, 51 yaşındaki bu kadın hastada, tedavinin altıncı ayında sol memede kitle ve sol aksillada çok sayıda hipoeoik lenfadenomegali tesbit edildi ve operasyona alındı. Operasyon materyalinin histolojik incelemesinde “kazeifikasyon göstermeyen kötü organize granülatöz iltihap” görülmüş fakat mikobakteriyel kültür için doku örneği gönderilmemişti. Patolojik preparatların EZN ile boyanması sonucunda da ARB görülmeydi. Hastanın

hem gelişinde, hem de şikâyetlerinin olduğu dönemde olmak üzere her iki TCT sıfır mm, her iki QFT-IT testi negatifti. Hastada iştahsızlık, halsizlik, zayıflama ve öksürük ortaya çıkmasından dolayı YÇBT elde edildi. Bilateral bazallerde buzlu cam manzarası ve mediastende ve her iki aksillada milimetrik lenf nodları vardı. Hastaya bronkoskopi yapıldı. Bronş lavajı ve akciğer dokusunda ARB negatifti. Lavaj ve doku kültürlerinde üreme olmadı.

Kontrol grubundan bir hastada aktif TB tespit edildi. Hasta 38 yaşında iki yıldır RA tanısı olan ve gelişinde SS 2x1000 mg, prednisolon 1x5 mg ve MTX 25 mg/hf dozunda (beş aydır) alıyordu. Halsizlik ve gece terlemesi şikâyetleri vardı. YÇBT incelemesinde, sağ akciğer üst lob anterior, orta lob ve alt lob superiorda minimal bronşektazik alanlar vardı. Hastanın gelişindeki ve şikâyeti arttığı dönemdeki değerlendirmelerinde, TCT sırasıyla 23 ve 21 mm, QFT-IT testi ise sırasıyla 13.07 (+) ve 17.29 (+) idi. Hastanın ilk değerlendirmesi esnasında yapılan bronkoskopik örneklerinin kültürlerinde üreme olmamıştı. Ancak ikinci değerlendirme sonrasında vermiş olduğu balgam örneğinin BACTEC kültüründe *M. tuberculosis* kompleks üremesi oldu. Hastaya aktif TB tedavisi başlanarak çalışmadan çıkarıldı. Bu iki hastanın test sonuçları Tablo-30’da verilmiştir.

Tablo-30: TCT ve QFT ile aktif TB tanısı dışlanan bir ve desteklenen bir hastanın test sonuçlarının karşılaştırılması

					İlk Değerlendirme		İkinci değerlendirme	
Olgu	Yaş	Alt hastalık	TB	Tedavi	TCT*	QTF-IT**	TCT*	QTF-IT**
1 (Olgu 1)	51	PA	meme TB?	sistemik tedavi almıyor	0 mm (-)	0,14 (-)	0 mm (-)	-0,02 (-)
2 (Olgu50)	38	RA	akciğer TB?	KS (7,5 mg/G) MTX (15 mg/h) SS (2x1000 mg)	23 mm (+)	13,07 (+)	21 mm (+)	17,29 (+)

* Eşik değeri 15 mm ** Eşik değeri 0.35 IU/mL

KS: kortikosteroid, Mtx: methotraxate, SS: Sulfasalazin

4.4. TESTLERİN MALİYET ANALİZİ

Şimdiye kadar klinik pratikte, IF- γ bazlı testlerin kullanılmasının maliyeti artıracığı yönünde bir görüş hâkim olmuştur. Bunun doğru olup olmadığını araştırmak amacıyla, bulunduğumuz ile en yakın il olan Nevşehir’den gelen bir hastayı baz alarak, testlerin maliyetinin klinik pratiğe yansımaları değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda; QFT-IT testinin maliyetinin bir miktar fazla olmasına rağmen, TCT’inin negatif gelmesi halinde ki; olguların en az yarısı beş mm eşik değeri alındığında bile negatif olduğundan, ikinci kez TCT için gelmekte, bu da TCT kolunda maliyetin bir buçuk katından fazla olmasına neden olmaktadır (Tablo-31).

Daha uzak illerden gelenlerde ise maliyet, yolculuk masraflarına bağlı olarak daha da artmaktadır. Olgularımızın genel olarak 40-49 yaş grubunda olduğu ve bu grubun ülkemizde, çalışan popülasyonu oluşturduğu düşünülürse, maliyet-etkinlik analizine hastaların ek bir iş günü kaybını da eklemek gerekecektir.

Tablo-31: Testlerin maliyet analizi

		QFT-IT		TCT		TCT negatifse		
Harcama kalemi		Birim Fiyat	Faktör	Toplam TL	Faktör	Toplam TL	Faktör	Toplam TL
Yolculuk		12.4*	X 2	24.8	X 4	49.6	X 8	99.2
Muayene		15.5	X 1	15.5	X 2	31	X 4	62
Test	QFT-IT	30 €	X 1	63	-	-	-	-
fiyatı	TCT	3	-	-	X 1	3	X 2	6
Toplam YTL		103.3		83.6		167.2		

*Nevşehir-Kayseri: 10 TL
Otogar-EÜTF: 2.4 TL

TARTIŞMA

TNF- α inhibitörleri, RA, AS, psoriatik artrit gibi immün aracılı enflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkin ajanlar olarak kullanılmaya başlanmışlardır. TNF- α 'nın, *M. tuberculosis*'in granülom içinde hapsedilmesi ve mikroorganizmaya karşı immün cevabın sürdürülmesinde temel sitokin olmasından dolayı, bu sitokinin inhibisyonu, yan etki olarak aktif TB hastalığının daha sık ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5, 6, 52). İlk kez Keane ve arkadaşlarının (6), infliximab alanlarda aktif TB görülme oranının fazla olduğunu, özellikle de bu TB vakalarının en sık ilk 12 haftada ve %98'inin ilk altı ayda görüldüğünü tespit etmeleri ve bunların yarıya yakınının da ekstrapulmoner TB olduğunun anlaşılması, bu TB vakalarının daha ziyade LTBE'nun aktivasyonu olduğunu düşündürmüş, böylelikle TNF- α inhibitörü kullanan ve yeni başlanacak hastalarda LTBE araştırması ve tedavisi büyük önem kazanmıştır. Gerçekten de anti-TNF- α tedavisi öncesinde, tedavi edilmemiş TB enfeksiyonu öyküsü ve LTBE araştırmasının klinik zorunluluk haline gelmesi sonrasında, bu hasta popülasyonunda TB insidansının düştüğü gösterilmiştir (5,52).

Bu aktif surveyans çalışmaları sırasında, tanı aracı olarak TB'a maruziyet öyküsü, radyolojik araştırma ve TCT gibi yöntemler kullanılmakla birlikte, bir altın standart olmadığı için LTBE tanısı koymada zorluk yaşanmaktadır. İmmün aracılı enflamatuvar hastalığı olan hasta popülasyonunda ise alttaki hastalığa ya da kullanılan

ilaçlara bağlı gelişen immunsupresyon nedeniyle TCT’inde yanlış negatiflik oranlarının artması, tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Yanlış negatiflik oranını düşürmek maksadıyla TCT’inde eşik değerinin düşük alınması ise zaten potansiyel hepatik yan etkileri olan ilaçları kullanan bu toplulukta, yine hepatatoksiste riski olan LTBE tedavisinin de gereğinden fazla kullanılması riskini doğurmaktadır. Ayrıca bu hastaların, BCG ile aşılama prevelansının yüksek olduğu bölgede yaşıyor olmaları, durumu daha da karışık hale getirmektedir. Bu problemi aşabilmek ümidiyle yeni piyasaya çıkan in-vitro kan testlerinin bu hasta popülasyonundaki LTBE araştırmasında tanı değerini inceleyen ve klasik yöntemlerle karşılaştıran veriler son zamanlarda oluşmaya başlamıştır. Bu çalışma, TB endemisinin ve BCG ile aşılama prevelansının yüksek olduğu bölgelerde TCT ve IF- γ bazlı testlerin karşılaştırıldığı üçüncü, bu grup İAEH olan toplulukta, TCT için uygun eşik değerini araştıran, literatürdeki tesbit edebildiğimiz ilk çalışmadır.

BCG ile aşılama prevelansının yüksek olduğu toplumlarda TCT’nin özgüllüğü düşmektedir. Buna ilaveten immunsupresif tedavi alan gruplarda TCT’nin duyarlılığı da düşmektedir. Ponce de Leon ve ark. (53), kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, RA’li hastalarda TCT endürasyon çapını anlamlı olarak daha düşük (kontrol grubunda 11.0 mm; RA hastalarında 3.73 mm; $p<0.001$) ve yalancı negatiflik oranını anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşlardır. Bu çalışmada ise anti-TNF tedavi ve kontrol grubunun yer aldığı 92 kişilik İAEH olan grupta ortalama endürasyon çapı literatüre göre daha yüksek bulunmuştur ($8,04\pm6,23$ mm). Her iki çalışmadaki hasta sayısı birbirine yakın (sırasıyla $n=106$, $n=92$), her iki topluluktaki BCG ile aşılama oranı benzer (%80, %86) ve Peru’da TB prevelansı daha yüksek (Peru’da 108/100000⁽⁵³⁾, Türkiye’de 28.5/100000⁽⁵⁴⁾) olmasına ve söz konusu çalışmada hiçbir hastanın immunsupresif tedavi almadığı belirtilmesine rağmen ortalama endürasyon çapı bu çalışmadakinden daha düşüktür. Her iki gruptaki ortalama TCT endürasyon çapı arasında fark olmasının muhtemelen dört nedeni olabileceği düşünülmektedir:

- 1- Türkiye’deki tekrarlayan BCG uygulamaları
- 2- Hastalarda tekrar eden TCT uygulamalarına bağlı booster etki
- 3- Uygulama farklılıkları
- 4- Çevresel non-tuberküloz mikobakterilerle sensitizasyonun her iki toplum arasında farklı olabileceği ihtimali (bizim toplumumuzda bu sensitizasyonun prevelansını ölçmek pek mümkün görünmemektedir).

Yakınlarda yapılan bir meta-analize göre hayatın ilk yılından sonra tekrar edilen BCG uygulamasının (bir yıl öncesine kadar bizim toplumumuzda olduğu gibi) kabaca vakaların %20'sinde pozitif TCT (≥ 10 mm) olmasına yol açtığı gösterilmiştir (55). Bu konuyu aydınlatmak amacıyla BCG skarının TCT sonuçlarını etkileyip etkilemediği incelendiğinde; BCG skarı olanlarda, olmayanlara göre ve aynı zamanda birden fazla skarı olanlarda daha az skarı olanlara göre anlamlı olarak endürasyon çapı daha büyük bulundu. Ayrıca lojistik regresyon analizinde de BCG uygulamasının TCT pozitiflik oranını yedi kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu üç bulgu önceki BCG skarının TCT'ini etkilediğini kanıtlamaktadır.

Bu çalışmada tekrarlayan TCT uygulamalarının, TCT endürasyon çapında artışa neden olduğu görülmekle birlikte (TCT tekrarlananlarda 9.1 ± 6.1 mm, ilk kez yapılanlarda 7.4 ± 6.2 mm, $p > 0.05$), bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Başlangıçta tedavi almayan altı (%7) hastanın TCT ortalama endürasyon çapı değerlerine bakıldığında, bu olgularda da hastalığa (İAEH) bağlı olarak endürasyon çapında düşüklük bulunmadı (9 ± 6.19 mm).

Tüm bu bulgular bizim hasta topluluğumuzda, Ponce de Leon ve arkadaşlarının (53) çalışma topluluğuna göre, ortalama endürasyon çapının daha yüksek bulunma nedeninin muhtemelen tekrarlayan BCG uygulamaları olduğunu göstermektedir. Zira Türkiye'de dört yıl öncesine kadar dört kez, bir yıl öncesine kadar da iki kez BCG aşısı rutin olarak uygulanmaktaydı. Bunun göstergesi olarak bizim topluluğumuzda birden fazla BCG skarı olan 36 (%39) olgu saptandı. Bunun yanı sıra, çalışma topluluğumuzdaki olguların %14'ünün BCG ile aşılammamış olması, birden çok aşılama olmasına rağmen, ülkemizde hâlâ BCG ile aşılama oranının %90'ın altında olduğunu göstermektedir.

Vasilopoulos ve ark. (55), çalışmalarında TCT+/Elispot- uyumsuzluğunun önceki BCG uygulaması ile ilgili olduğunu göstermişlerdi. Matulis ve ark. (56) ise BCG ile aşılama oranlarının benzer olduğu bir toplulukta (söz konusu çalışmada %83; bu çalışmada %86), BCG ile aşılama durumunun TCT'ini etkilediğini, ancak QFT-IT testini etkilemediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada da beş mm eşik değeriyle yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; BCG ile aşılama durumunun, TCT'ini anlamlı oranda etkilediği, QFT-IT testini ise etkilemediği gösterildi. Bu konuda bu çalışmada bulunan Odds (pozitif üstünlük) oranı, önceki çalışmadan daha yüksekti (%95 güvenlik aralığında, sırasıyla OR=7.15; OR=5.8).

Başlangıçta kullanılan tedavi rejimlerinin TCT endürasyon çapını etkileyip etkilemediğine bakıldığında, kullanılan kombine tedavi şekline göre gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Ancak TNF- α inhibitörleri, KS ve DMARD'ların test sonuçları üzerine etkileri ayrı ayrı incelendiğinde, KS alıyor olmanın, TCT ortalama endürasyon çapında anlamlı olarak düşmeye neden olduğu, ancak mitojen IF- γ düzeylerini etkilemediği gösterildi. Daha sonra testlerin pozitiflik oranı üzerine etki eden faktörleri incelemek için yapılan tek değişkenli analizde KS alımı anlamlı düzeyde, çoklu analizde ise anlamlılık düzeyine yakın derece TCT'inde pozitiflik oranlarını azalttığı görüldü. QFT-IT testinin ise pozitiflik oranını azaltmadığı tesbit edildi. Vasilopoulos ve ark. (55) RA'lı hastalarda TCT-/Elispot+ olma durumu ile ilgili tek faktörün KS kullanımı olduğunu belirtmişlerdi ancak bu uyumsuzluğun görüldüğü vaka sayıları azdı. Bizim çalışmamızdaki bulgular da, kortikosteroidlerin TCT üzerine olumsuz etkisi olduğunu doğrulamaktadır. Matulis ve ark. (56) ise benzer bir toplulukta yaptıkları çalışmada basit ve çoklu regresyon analizlerinde KS kullanımının her iki testi de etkilemediğini bildirmişlerdir. Bu farklı sonucun belki de kullanılan KS dozları ve sürelerine bağlı olarak elde edilmiş olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda günlük KS dozu yalnızca iki hasta 10 mg/G prednisolon eşdeğeri, diğerlerinde ise daha düşüktü.

Matulis ve ark. (56) yaptıkları çalışmada, TCT'lerinin TNF- α inhibitörü tedavisi almadan önce yapılmış olmasından dolayı, bu tedavinin TCT üzerine etkilerine bakamadıklarını bildirmişler ve TNF- α inhibitörlerinin QFT-IT pozitiflik oranlarını düşürdüğünü, ancak mitojen IF- γ düzeylerini etkilemediğini ve buna bağlı olarak testteki belirsizlik oranlarında artış olmadığını rapor etmişlerdir. Yine, Hamdi ve arkadaşlarının (57) yayınladıkları raporda, TNF- α inhibitörlerinin, mikobakteriyel antijenlerle olan CD4+ T lenfosit aktivasyonunu inhibe ettiğini ve ELISPOT ile ölçülen IFN- γ cevabının, anti-TNF tedavi alanlarda tedavi başladıktan sonraki 14. haftada anlamlı olarak azaldığını rapor etmişlerdi. Bizim çalışmamızda ise; anti-TNF tedavi kullanımı, her iki testin pozitiflik oranlarını azaltmadığı gibi, mitojen IF- γ düzeylerini de etkilemiyordu. Aksine anti-TNF tedavi alan grupta, hem dördüncü ayda bakılan, hem de 12. ayda bakılan mitojen IFN- γ düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu da; bu hasta grubunda, mitojene cevabın azalmadığını

göstermekte ve dolayısıyla bu hasta popülasyonunda, QFT-IT testindeki belirsizlik oranlarıyla ilgili kaygıları azaltmaktadır.

Mitojen IF- γ düzeylerindeki bu artış kontrol grubuna göre anti-TNF tedavi alanlarda daha belirgindi. Bunun nedeni araştırıldığında; bu gruptakilerin çoğunluğunun (25/43, %58) başlangıçta TNF- α inhibitörü almadığı, bunun yerine KS, DMARD gibi ilaçları kombine aldıkları görüldü. Bunların hepsinde TNF- α inhibitörü kullanımına geçilmesi ile birlikte diğer tedavilerin kullanımı azalmıştı. Bununla birlikte de mitojen IF- γ düzeyinde artış olmuştu. Bunun yanı sıra kontrol grubundaki hastalarda da hafif de olsa artış olması belki de zaman içerisindeki tedavi değişiklikleri ile ilgili olabilirdi. Hastaların zaman içerisindeki tedavi değişikliklerine ilişkin veriler olmadığı için bu konuda kesin bir yargıya varılamadı.

DMARD alımının ise yukarıda bahsedilen iki çalışmada her iki test sonucunu da etkilemediği bildirilmiş olmakla birlikte, bizim çalışmamızda QFT-IT testini etkilemediği, ancak TCT üzerine etkileri olduğu gösterildi. Başlangıçta yapılan analizlerde, DMARD kullanımının TCT’nde ortalama endürasyon çapını azalttığı, ancak bu etkinin anlamlılık sınırına yakın olduğu görülmüştü. Daha sonradan yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinin her ikisinde de, DMARD kullanımının, TCT pozitiflik oranını anlamlı bir şekilde azalttığı, buna karşın QFT-IT testini etkilemediği gösterildi. Bu bulgu literatürdeki bilgilerin aksine yalnızca KS’lerin değil, DMARD tedavisinin de TCT üzerine olumsuz etkisinin olduğunu göstermiş oldu. Bu çalışma popülasyonunda 66 olgu (%72) DMARD alıyor, bunların da 23’ü (%35) birden fazla çeşit DMARD kullanıyordu. Diğer çalışmalarda ise DMARD kullanan hasta oranı benzer olmakla birlikte, onlardaki birden fazla DMARD kullanım oranı bilinmemektedir. Çalışmamızdaki DMARD kullanımının, TCT üzerine olumsuz etkisinin görülme nedeninin, birden fazla DMARD kullanımı olabileceği düşünüldü. Ancak çalışmamızdaki DMARD ile ilgili kısıtlama, ilaç dozlarına ve kombinasyonlarına göre etkilerin ayrı ayrı incelenememiş olmasıdır. Bu nedenle TCT’ni en fazla etkileyen DMARD ya da DMARD kombinasyonları belirlenememiştir.

IF- γ bazlı deneylerin etkinliğini değerlendirirken, pozitif kontrol olarak kullanılan fitohemagglütinine cevaben üretilen IF- γ miktarına bakılmaktadır. Bu miktarın belli bir değerin altında olması, testin indetermine (belirsiz) olarak

değerlendirilmesine yol açmaktadır. Özellikle hücresel immünitesi zayıf olan hastalarda, belirsizlik oranları önem kazanmaktadır (58). QFT-IT testi ile HIV-pozitif hastaların değerlendirildiği bir çalışmada yüksek (%24) belirsiz sonuçları görülmüş, bunların da daha çok CD4+T-hücre sayısı 100'ün altında olan kişilerde görüldüğü bildirilmiştir (59).

İtalya'da yapılan bir çalışmada kanser kemoterapisi gören hastalarda, QTF-G testinde belirsizlik oranının, nisbeten immunkompetan olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunması (%36 ya karşı %9), İAEH olanlarda da belirsizlik oranının yükselip, yükselmeyeceği konusunda endişeler doğmasına neden olmuştur (60). Literatürdeki çalışmalara göre, İAEH olanlarda QuantiFERON®-TB Gold in-tube testinin belirsizlik oranları %1.5-10.3 (53,56,61,62,63,64) arasında değişmektedir (Tablo-32). Bu testin bir önceki versiyonu olan QFT-Gold (QFT-G) ile yapılan çalışmalarda belirsizlik oranları % 12.6'lara ulaşmaktadır (65,66). ELISPOT testi ile yapılan iki çalışmada belirsizlik oranı % 0 olarak bildirilmiş (55,67), bir çalışmada da % 5.8 bulunmuştur (63). Sonuç olarak IF- γ bazlı çalışmalarda belirsizlik oranları %0 ile %12.6 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda da yalnız bir hastada (%1.09) belirsizlik tesbit edilmiştir. Bu bulgu QFT-IT testinin İAEH olan hasta popülasyonunda literatürdeki en düşük belirsizlik oranı olup, ELISPOT ile yapılan iki çalışmaya çok yakın sonuçlardır.

Tablo-32: İAEH olanlarda QFT-IT ile yapılan çalışmalardaki belirsizlik oranları, BCG ile aşılama durumu ve QFT-IT ile TCT arasındaki konkordans*

Çalışma	Ülke	Vaka sayısı n	Belirsiz % (indetermine)	BCG %	κ
Çobanoğlu ⁽⁶¹⁾	Türkiye	68 vaka, 38 kontrol	10.3 5.3	100	0.14 -0,05
Pratt ⁽⁶²⁾	İngiltere	101	9.9	78.5	VY
Matulis ⁽⁵⁶⁾	İsviçre	142	6	83	0.16
Bocchino ⁽⁶³⁾	İtalya	69	2.8	69	0.57
⁽⁵³⁾ Ponce de Leon	Peru	101 vaka 93 kontrol	1.9 0	80.2 80.6	0.37 0.55
Bartalesi ⁽⁶⁴⁾	İtalya	398	1.5	4.1	0.55
Bu çalışma	Türkiye	92	1,08	86	0.31*

*TCT eşik değeri ≥ 5 mm alındığında

VY: Veri yok

Literatüre bakıldığında IF- γ bazlı testlerin, İAEH olan gruplardaki etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, bu testlerin TCT ile uyumu değerlendirilmiş ve testlerin sonuçlarının LTBE risk faktörleriyle birlikteliği araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, TCT ve IF- γ bazlı testlerin uyumu zayıf bulunmuş, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında da, bu uyumun daha da düşük olduğu görülmüştür (51,53,55,56,61,). İAEH olanlarda uyumsuzluğun daha da belirgin olmasının nedenleri, yine bu çalışmalar sonrası ortaya çıkan, aşağıdaki durumlar olabilir;

1- İAEH olanlarda, TCT endüasyon çapı, sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (53),

2-TCT-negatif/IF- γ bazlı test-pozitif sonuçlar, KS tedavisi ile ilişkilidir (55).

QFT-IT ve TCT arasındaki uyumun değerlendirmesinde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bulunan κ değerleri 0.14-0.57 (düşük-orta uyum) arasındadır (Tablo-32). Matulis ve arkadaşlarının (56) çalışmalarında, BCG ile aşılama prevalansının bu çalışmadakine benzer (%83) olduğu, İAEH olan bir toplulukta, uyum katsayısı $\kappa=0.16$ ve yine Türkiye’de (61), İAEH olanlarda yapılan benzer bir çalışmada $\kappa=0.14$ bulunmuştur. Matulis ve ark. (56), aradaki uyumun bu kadar düşük olma nedeninin, eşik değerinin beş mm olarak alınmasından dolayı yanlış pozitiflik oranlarındaki artış olabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle bu çalışmada pratikte kullanılan üç eşik değerine göre TCT pozitiflikleri ile QFT-IT arasındaki uyum ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu yaklaşımlara göre bulunan uyum katsayıları (κ değeri), yukarıda bahsedilen benzer iki çalışmada bulunanlara göre biraz daha yüksek olmasına rağmen, her üç yaklaşıma göre uyum yine zayıf olarak gözlenmiştir ($\kappa=0.21$, $\kappa=0.250$, $\kappa=0.317$). Yine ilginç bir şekilde eşik değeri yükseldikçe, uyum katsayısının düştüğü tesbit edilmiştir. Bunun nedeninin TCT’inde eşik değeri yükseldikçe, yanlış negatiflik oranlarındaki artmanın olabileceği düşünülmüştür. Gerçekten de daha sonra yapılan analizde, TCT ile altın standart olarak belirlenen grup karşılaştırıldığında, eşik değerini arttırdıkça yalancı negatiflik oranlarında artış olduğu görülmüştür (Şekil-13 bar grafiği).

Literatürde IF- γ bazlı testlerin ve TCT’nin, LTBE açısından risk faktörleri olup olmamasıyla korelasyonunu inceleyen iki çalışma mevcuttur. Bunlardan, 142 İAEH

olan olguda yapılan çalışmada QFT-IT, LTBE risk faktörleri ile TCT'ne göre daha yakından ilgili bulunmuştur. TCT ise, BCG ile aşılama durumuyla, QFT-IT'ne göre daha yakından ilgilidir (57). Diğer çalışmada TCT negatif, LTBE açısından risk faktörü olan olan yedi İAEH olan olguda, IF- γ bazlı testler pozitif bulunmuştur (63). Bizim çalışmamızda, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinin her ikisinde de, risk faktörü olması durumunun, TCT ve QFT-IT testinde pozitif sonuç gelme oranını anlamlı olarak arttırdığı (sırasıyla dört kat ve altı kat) görüldü. Ayrıca risk faktörü olmasının, eşik değeri sekiz mm olarak alındığında da, TCT sonuçlarındaki pozitiflik oranını anlamlı olarak artırdığı (üç kat) tespit edildi.

Hem basit regresyon analizinde hem de çoklu regresyon analizinde, BCG ile aşılama olmasının, pozitif TCT sonuçlarında belirgin artışa (yedi kat) neden olduğu görüldü. BCG ile aşılamanın QFT-IT testini ise etkilemediği gösterildi. Bu bulgu da literatürle uyumlu idi.

Sellam ve ark. (51) ülkemizde olduğu gibi BCG ile aşılamanın zorunlu olduğu Fransa'da, TNF- α inhibitörü alması planlanan ve bu nedenle LTBE araştırması yapılan hastalarda; TCT'ne göre ≤ 5 mm, altı-10 mm ve >10 mm olarak üç grup oluşturduktan sonra, in-vitro kan testi sonuçları açısından, bunların kendi aralarında fark olup olmadığına baktıklarında; ilk iki grup arasında fark görülmezken, bu iki grup ile üçüncü grup ayrı ayrı karşılaştırıldığında; arada anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar her bir eşik değerini, CFP-10 timidin incorporation deneyi ile mukayese ederek, beş mm eşik değerinin çok düşük olduğunu bu sebeple olduğundan fazla LTBE tanısı konmasına neden olabileceğini bildirmişler, eşik değeri olarak dokuz ya da 10 mm değerlerini önermişlerdir. Ayrıca 10 mm esas alınarak LTBE tedavisi verilmeyen 10 hastanın takiplerinde de aktif TB hastalığı gelişmediğini de bildirmişlerdir. Bu çalışmada da benzer şekilde pratikte kullanılan üç eşik değerine göre bulunan TCT sonuçları belirlendikten sonra, 10 mm eşik değeri esas alınarak bulunan sonuçların, beş mm ve 15 mm (BCG yapılmayanlarda 10 mm) eşik değerine göre bulunan sonuçlarla uyumuna bakıldı. Bu yaklaşımlar arasında beş ve 10 mm uyumunun, 10 ve 15 mm uyumundan çok daha fazla olduğu görüldü. On mm ve beş mm değerleri arasında iyi uyum (konkordans %82, $\kappa=0.650$, $p<0.001$) varken, 10 mm ve 15 mm değerleri arasında uyum düşük (konkordans %66, $\kappa=0,313$, $p<0.001$) bulundu. Ayrıca QFT-IT testi ile her bir eşik değerinin ayrı ayrı uyumunun

değerlendirildiği analizde; beş mm ve 10 mm yaklaşımlarının QFT-IT testi ile konkordansı (toplam doğruluk oranı) eşit (%63) bulundu. Bu iki bulgu sonrasında, Sellam ve arkadaşlarının (52) önerdiği gibi eşik değerini beş mm yerine 10 mm olarak almanın sonuçları çok fazla değiştirmeyeceği düşünüldü.

Şimdiye kadar bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda belirtildiği gibi LTBE tanısında bir altın standart olmamasından dolayı, bu yeni in-vitro kan testlerinin belli bazı topluluklarda duyarlılığı ve özgüllüğünü tam doğru olarak belirlemek mümkün olmamaktadır. Bu amaçla kullanılan en makul yaklaşım, pozitif sonuçların TB risk faktörleriyle birlikteliğini değerlendirmek ve farklı testleri karşılaştırırken de bu testlerin risk faktörleriyle uyumunu karşılaştırmaktır (64,68). Bu çalışmada da klinik ve epidemiyolojik olarak LTBE olma ihtimali yüksek olan olgular belirlenip, altın standart yerine kullanıldı. Her üç eşik değerine göre TCT sonuçları ve QFT-IT sonuçları bu grupla ayrı ayrı karşılaştırıldı. Değerlendirme sonrasında TCT yaklaşımları içerisinde, altın standart grubuyla en uyumlu olanın, 10 mm yaklaşımı olduğu görüldü ($\kappa=0.272$, $p<0,05$). QFT-IT testinin altın standart grubuyla uyumu ise hepsinden daha yüksekti ($\kappa=0.394$, $p<0,001$). Ancak verileri yorumlarken dikkat edilmesi gereken durum;

Buradaki κ değerlerinin niteliğinin (düşük, orta, yüksek) dikkate alınmaması gerektiğidir. Çünkü çalışmadaki altın standart olarak nitelendirilen grup muhtemelen gerçek LTBE olanları tam olarak yansıtmayacaktır. Bunda da muhtemelen LTBE ihtimali olmadığı düşünülen ama gerçekte LTBE olan olguların payı büyüktür. Burada önemli olan testlerin bu grupla uyumu arasındaki farktır. Bu karşılaştırmada en yüksek uyum QFT-IT ile olmuştur. Bulgularımıza göre bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisi de LTBE'nu tanımda QFT-IT testinin, tüm TCT yaklaşımlarından daha yüksek uyum göstermesidir.

Ayrıca, her ne kadar ideali yansıtmasa da, çalışmamızda LTBE olma ihtimalinin en yüksek olduğu olgulardan oluşan, altın standart olarak belirlenen grup ile karşılaştırılarak, TCT'inde immun aracılı enflamatuvar hastalığı olanlara göre en uygun eşik değer belirlenmeye çalışıldı. Buradaki amaçlardan birincisi, yeni klavuzlarda bu hasta popülasyonunda kullanılması önerilen beş mm eşik değerinin uygun olup olmadığını görmek, ikinci amaç ise in-vitro kan testlerini uygulamanın

mümkün olmadığı yerlerde kullanılmak üzere, TCT için en uygun eşik değerini belirlemektir. Bu amaçla yapılan ROC eğrisi analizinde, TCT için eşik değerinin sekiz mm olacağı tesbit edildi. Filipinler’de biyolojik ajan kullanımı öncesi TB taraması konusunda yayınlanmış kılavuzda, TCT eşik değeri olarak sekiz mm alınması önerilmiştir. Ancak yazarlar, bu değerin ülkelerinde immunkompetanlar için kullanılan değer olduğunu, bu popülasyonda çalışma yapılmadığını bildirmişlerdir (69). Sellam ve ark. (51), altın standart olarak, CFP-10 thymidine incorporation deneyini kullanarak yaptıkları karşılaştırmaya göre İAEH grubunda optimal TCT eşik değerinin dokuz ya da 10 mm olabileceğini belirtmişler ve beş mm’nin çok düşük bir değer olması nedeniyle aşırı LTBE tanısına yol açabileceğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada bulgular da onları desteklemektedir.

Çalışmamızdaki önemli bulgulardan bir diğeri ise; eşik değerinin beş mm yerine sekiz mm alınması ile, tekli ve çoklu regresyon analizlerinde, BCG ile aşılmanın TCT’ini daha az etkiler hale getirmiş olması idi. Çünkü eşik değeri sekiz mm ile tek değişkenli regresyon analizinde, BCG ile aşılma durumu, halâ yaklaşık üç buçuk kat oranında TCT pozitiflik oranını arttırmakla birlikte, bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildi (beş mm yaklaşımıyla yedi kat artış vardı ve anlamlı bulunmuştu). Muhtemel olarak eşik değerinin biraz daha yüksek tutulması bu etkiyi tamamen ortadan kaldıracaktır. Fakat bu kez de eşik değerinin artmasıyla birlikte, KS ve DMARD tedavisine bağlı yanlış negatiflik ortaya çıkma ihtimali artacaktır. Çünkü çalışmadaki bu lojistik regresyon modelinde, eşik değerinin sekiz mm olarak alınması sonucunda, KS’lerin tek değişkenli analizde, TCT pozitiflik oranını, anlamlı olarak olumsuz yönde etkilediği görülmüş (pozitiflik oranını 2-2.5 kat azaltmaktadır) fakat çok değişkenli analizde bu etki anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur. Eşik değerini arttırmak muhtemelen KS’lerin TCT üzerine olumsuz etkilerinin anlamlı hale gelmesine yol açacaktır.

Muhtemelen sekiz-10 mm arasında olan TCT eşik değerini, daha kesin olarak belirleyebilmek için, altın standart grubundaki örnek sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece gereksiz LTBE tedavisi yapılmayarak, hastalarda istenmeyen ilaç etkilerinin çıkmasının da önüne geçilmiş olacaktır.

Çalışma topluluğumuzdaki üç olguda daha önceden TB geçirme öyküsü vardı. Bu olguların üçünde de QFT-IT pozitif. TCT; 15 mm eşik değerine göre ise üçünde de negatif, 10 mm eşik değerine göre hâlâ hastalardan ikisinde negatif ve hatta eşik değeri beş mm olarak alındığında bile, yine bir olguda negatif idi. Bu bulgu da bu hastalarda QFT-IT testinin TCT'ne göre üstünlüğünü doğrulamaktadır.

LTBE tanısında altın standart hali hazırda olmadığı için, IF- γ bazlı testlerdeki pozitif sonuçların prognostik değerini görmenin en iyi yolunun, bu testlerin pozitif olduğu hastaları takip ederek, aktif TB gelişip gelişmeyeceğini görmek olduğuna dair görüşler vardır (58). Bu şekilde hastaların takip edildiği çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Tayvan'da adalimumab alan 43 RA hastasının iki yıl takip edildiği bir çalışmada başlangıçta TCT negatif olan dört hastada TB (hepsi de ekstrapulmoner TB) gelişmiş ancak bunların yalnızca ikisinde QFT-Gold testi bakılabilmiş ve ikisi de pozitif bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda 12 ay boyunca yapılan takipte anti TNF-tedavi alan 44 hastanın hiçbirinde aktif TB gelişmedi. Ancak kontrol grubunda yer alan ve iki çeşit DMARD ve KS kullanan bir hastada aktif TB gelişti. Bu hastaya TNF- α blokörü başlanmayacağı için LTBE açısından daha önce incelenmemiştir. Çalışmaya katıldığında TCT pozitif olduğu tesbit edilmiş ve daha sonrasında, başlangıçta ve sonradan alınan kan örneklerinde QFT-IT pozitif bulunmuştu. Bu çalışmadaki analizlerin ve bulguların ortaya koymuş olduğu en önemli bulgulardan biri de;

Ülkemizde ve dünyada, son zamanlarda klinik uygulamalarda TNF- α blokörü kullanacaklarda LTBE araştırmanın yanı sıra, bu ilaçları kullanan hastaların takibine de büyük önem verilmektedir (üç ayda bir göğüs hastalıkları değerlendirilmesi zorunlu kılınmıştır). Fakat birçok yerde, hastanemizde de olduğu gibi diğer immunsupresif ilaçlar verilirken, bu ilaçların TNF- α blokörleri kadar riskli olmadığı gibi yanlış bir yargının yerleşmiş olması nedeniyle, bu hastalar LTBE yönünden incelenmemekte ve daha fazla riske edilmektedir. Bu çalışmada da görüldüğü gibi, KS'lerin anlamlı olarak TCT endürasyon çapını düşürmesi, DMARD'ların ise TCT pozitiflik oranını anlamlı olarak azaltması, bunların hücrel immüniteyi azalttığından indirek kanıttır. Hastalığın kendisinin immunsupresif etkisi de eklendiğinde, bu hastalar da önemli oranda TB riski altına girmektedir. TB gelişen bu kontrol hastamız bu çalışmaya dahil olana kadar LTBE açısından incelenmemiştir. TB geliştiğinde kayıtlarından anlaşıldığı üzere hem TCT, hem QFT-IT pozitif. Bu nedenle bundan sonra yalnızca TNF- α inhibitörleri alacakları değil, diğer

immunsupresif ilaçları alması planlanan hastaları da, özellikle ülkemiz gibi TB prevelansının yüksek olduğu bölgelerde, LTBE açısından araştırmak mantıklı olacaktır. Bu bulgular ışığında önerimiz, İAEH tanısı konar konmaz hastada LTBE araştırması yapılmasının uygun olacağıdır. Bunu yaparken de, IF- γ bazlı testler hakkındaki veriler henüz yeni gelişmekte olduğundan, yine bir süre daha TCT ile beraber IF- γ bazlı testleri kullanmanın doğru olacağı yönündedir. İlk kez yapılan ve negatif bulunan TCT'lerini ise tekrarlamakta yarar vardır. İleride IF- γ bazlı testler ile ilgili veriler arttığı ve etkinliği yüksek bulunduğu takdirde, BCG aşılmasının yüksek olduğu bölgelerde TCT değil, IF- γ bazlı testler bu hasta grubunda rutin olarak kullanılabilir.

İsviçre'de yapılan bir çalışmada LTBE taramasında, önce TCT yapıp ardından ELISPOT testi ile doğrulama yapılmasının, sadece TCT ile yapılan taramadan daha ucuza mâl olduğu gösterilmiştir (71). Yazarlar, yüksek oranda negatif TCT olan gruplarda sadece ELISPOT testi ile tarama yönteminin, en iyi maliyet-etkin seçenek olabileceği görüşünü bildirmişlerdir. Yine Almanya'da yapılan bir temaslı taramasında, TCT ve QFT-G kombinasyonu ile TB taramasının, sadece TCT ile yapılan tarama ile karşılaştırıldığında, maliyette yalnız LTBE tedavisi yönünden değil aynı zamanda kontrol ve ek tetkikler yönünden belirgin tasarruf sağladığı rapor edilmiştir (72).

TNF- α inhibitörleri, ancak üçüncü basamak sağlık hizmetleri merkezlerinde verilebilmektedir. Hastanemiz bu konuda bölge referans hastanesidir. Her ne kadar bu biyolojik ajanların, yeni kullanıma girmesinden dolayı ihtiyatlı davranılmasını anlayışla karşılamak gerekirse de, üç ayda bir Göğüs Hastalıkları Kliniği tarafından TB yönünden her seferinde tekrar inceleme yapılması, zaten fiziksel aktiviteleri kısıtlı olan bu hasta grubundaki kişilerin yaşam kalitelerini kötü yönde etkilemektedir. En çok da TCT uygulaması ve tekrar değerlendirme amaçlı vizitler konusunda zorluk yaşanmaktadır. Bu çalışma popülasyonundaki olgularımızın %36'sı çevre illerden, %3'ü de daha uzak illerden olmak üzere toplam 36 (%39) olgu şehir dışından geliyordu. Bu durum göz önüne alındığında TCT'inin kontrollerde tekrarlanması pratik bir yaklaşım değildir. Ayrıca testin kendisi ucuz olmasına karşın iki vizit gerektirmesi nedeniyle toplam maliyeti artmaktadır.

Bulgularımıza göre özellikle il dışından gelen hastalarda, TCT ile kontroller, IF- γ bazlı testlere göre bir buçuk kat daha pahalıya mâl olmaktadır. Yine bu hasta grubunun 40-49 yaş arası çalışan hastalardan oluşması, en az iki gün işgücü kaybına

da yol açmaktadır. Bu nedenle hali hazırda özellikle ilk vizitte TCT negatif bulunan hastalarda, IF- γ bazlı testler, maliyeti daha düşük olacağı için tercih edilmelidir. Gelecekte ise IF- γ bazlı testlerle ilgili deneyimler artıp, standardizasyon oluştuktan sonra, İAEH tanısı olan hastalarda bu testlerin, TCT yerine kullanılması, gereksiz LTBE tanı ve tedavisini ortadan kaldıracaktır. Ayrıca bir başka çözüm olarak, TCT negatif olan hastalarda, kontrollerde klinik semptom ve bulgular aktif hastalığı telkin ederse, o takdirde TCT'ini tekrarlamak maliyet-etkinlik oranını arttıracak gibi gözükmektedir.

Kısa bir süre önce Chen ve arkadaşlarının (70) RA hastalarını iki yıl takip ederek, QFT-G ile TCT'nin karşılaştırdıkları çalışmada; başlangıçta iki aşamalı TCT yapılmadığı için, takipte konversiyon oranı yüksek (%37) bulunmuştur. Yazarlar bunun booster etkiye bağlı olarak mı ortaya çıktığı, yoksa gerçek konversiyon mu olduğu konusunu aydınlatmakta zorlanmışlar ve bu yüzden bu hastalarda TNF- α inhibitörü başlanmadan önce iki aşamalı TCT yapmak gerektiğini vurgulamışlardır. Bu yüzden biz de aynı karışıklığa meydan vermemek amacıyla, çalışma başlangıcında TCT negatif olanlara iki aşamalı test yaptık. Buna rağmen başlangıçta 26/92 hastada TCT endürasyon çapı sıfır mm idi.

Kılavuzlarda immunkompetanlarda tekrarlayan TCT önerilmemekte, yalnızca HIV-pozitif ve TCT-negatif hastalarda yıllık tekrar eden TCT uygulamasına olumlu bakılmaktadır. Bununla birlikte seri incelemelerde QFT-IT testinin daha uygun olabileceği de bildirilmiştir (71). Bu çalışmada tekrarlayan TCT yapılmasının başlıca nedenleri;

1-Anti TNF tedavi alanlardan başlangıçta TCT negatif olanlarda, dördüncü ve 12. aylarda pozitifleşme olduğu takdirde; bunun aktif TB gelişimine mi, yoksa booster etkiye mi bağlı olduğunu araştırmak (klinik bulgular aracılığıyla ayırım yapılmıştır),

2-INH tedavisi alan hastalarda QFT-IT testinde reversiyon olup olmadığını görmek ve eş zamanlı TCT ile karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda anti-TNF tedavi grubunda, bir yıllık takipte aktif TB gelişen hasta olmadı. Ancak gerek TCT'inde, gerek QFT-IT'inde konversiyon veya reversiyon şeklinde değişiklikler oldu. Bu değişiklikler, daha ziyade hastaların kullandıkları tedavilere ve alt hastalığın kendisine bağlı olarak, immunitedeki değişime bağlandı ve bu değişiklikler klinik bulgular ışığında her hastanın kendine

özel olarak yorumlandı. Çalışmamızda klinik olarak anlam ifade etmeyen sonuçların görülme sıklığı açısından QFT-IT testi ve TCT arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kısa bir süre önce Hatemi (73) ve arkadaşları, TNF- α inhibitörlerinin, TCT'ni suprese etmediğini, RA'li hastalarda %29 oranında booster fenomeni gözlemlendiğini rapor etmişlerdi. Bu çalışmada da daha önce TCT yapılanlarda endürasyon çapı daha büyük bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. LTBE tedavisi alan 17 olgunun bir yıllık takibinde ortalama TCT endürasyon çapında artış saptandı. Fakat bu fark anlamlı değildi. Tüm TCT eşik değerlerine göre pozitiflik oranlarında da anlamlı değişiklik saptanmadı. INH alan bir hastada (%6) karaciğer enzimlerinde yükselme oldu. Ancak tedaviye ara verilip tekrar başlanmasıyla yan etki tekrar etmedi.

Bu çalışmada 12. ayda TCT'inde 10 mm'den fazla artış olan iki hastada ilk önce konversiyon düşünülmesine rağmen, sıfırıncı ve 12. aylardaki QFT-IT testinin her ikisinin de pozitif olduğu görüldükten sonra, klinik ve laboratuvar incelemelerle de aktif TB bulgusuna rastlanmaması sonucunda, bu hastaların sıfırıncı ay TCT sonuçlarının immunsupresyona bağlı olarak, olması gerekenden düşük çıktığına karar verilmiştir. Bu bulgu, bu gibi hasta gruplarında QFT-IT testinin tekrarlanabilirliğinin daha uygun olduğunun bir göstergesidir. Seri incelemelerde QFT-IT testinin TCT'ne göre daha kullanışlı olabileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak TB ve BCG ile aşılama prevelansının yüksek olduğu bölgelerde yaşayan, İAEH olan hastalarda, düşük belirsizlik oranları, risk faktörleriyle ve geçirilmiş TB öyküsüyle uyumunun yüksek olması, BCG ile aşılama durumundan etkilenmemesi, tekrarlanabilirlik ve uygulamadaki kolaylıklar itibarıyla, QFT-IT testinin etkinliği, TCT'ne göre üstün bulunmuştur. Bu sebeple bu hastaların LTBE ve aktif TB açısından değerlendirmesinde, imkân olduğu takdirde, yeterli veri oluşana kadar TCT ile birlikte, daha sonra ise tek başına QFT-IT testinin kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca TNF- α inhibitörlerinin LTBE taramasında ve aktif TB'un takibinde kullanılan testleri etkilemediği, aksine kullanılan diğer konvansiyonel anti-romatizmal ilaçların test sonuçları üzerine olumsuz etkileri olduğu görüldüğünden, yeni İAEH tanısı alan tüm olguların LTBE açısından değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

SONUÇLAR

- EÜTF Göğüs Hastalıkları ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Romatoloji bölümlerinde takip edilen, İAEH olan olguların en çok 40-49 yaş grubunda olduğu ve yaş ortalamasının 43 ± 13 (19-67) olduğu bulundu.
- Bu toplulukta kadın/erkek oranı 1.3 idi.
- Ardışık olarak değerlendirilen bu toplulukta, İAEH olarak %61 romatoid artrit , %30 ankilozan spondilit, %7 psoriyatik artrit ve %2 juvenil romatoid artrit olan hasta değerlendirildi.
- %14 olguda hiç BCG skarı olmadığı, yarıya yakınında (%47) yalnızca bir BCG skarı olduğu, %4'ünde ise dört skar olduğu görüldü. BCG skar sayısı birden fazla olanların oranı %39 idi.
- Tekrarlayan BCG uygulamalarının TCT endürasyon çapında artışa neden olduğu görüldü. Ayrıca TCT endürasyon çapı, BCG skarı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Tekrarlayan TCT uygulamalarının, TCT endürasyon çapını arttırdığı görüldü. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Olguların İAEH tedavisinde, genellikle kombine tedavilerin kullanıldığı görüldü. En sık kullanılan tedavi rejiminin DMARD ile KS kombinasyonu olduğu tesbit edildi.
- Kullanılan tedavi kombinasyonuna göre, ortalama TCT endürasyon çapında ve mitojen IF- γ düzeylerinde farklılık bulunmadı.

- Tek başına bir ilaç grubunun etkisi incelendiğinde KS alıyor olmanın TCT’nde ortalama endürasyon çapında anlamlı olarak düşmeye neden olduğu, QFT-IT testindeki mitojen IF- γ düzeylerini ise etkilemediği görüldü.
- DMARD alımının QFT-IT testindeki mitojen IF- γ düzeylerini etkilemediği, buna karşın TCT pozitiflik oranında anlamlı olarak azalmaya neden olduğu saptandı.
- TNF- α inhibitörü alımının, QFT-IT ve TCT sonuçlarını etkilemediği görüldü.
- Olguların %57’sinde bir ya da daha fazla komorbid hastalık olduğu ve en sık görülen komorbid hastalığın HT olduğu tespit edildi.
- TCT ortalama endürasyon çapı 8.04 ± 6.23 (sıfır-23) mm bulundu. Olguların %28’inde iki aşamalı teste rağmen, sonuç 0 mm saptandı.
- Başlangıçta hiç immüsupresif tedavi almayanlarda TCT ortalama endürasyon çapı 9.00 ± 6.20 mm bulundu. Aynı grupta tedavi başladıktan 12 ay sonra ortalama endürasyon çapı 6.00 ± 5.18 mm bulundu Fakat aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü.
- Hastaların klinik, radyolojik değerlendirme ve TCT (eşik değeri 15,10 mm alınarak) sonuçlarına dayanarak, LTBE tedavisi verilmesi gereken olgu oranı %38 idi.
- QFT-IT testinde belirsizlik, yalnızca bir hastada (%1.09) görüldü.
- QFT-IT testi ile her üç TCT yaklaşımı arasındaki uyum düşük bulundu. TCT’nde eşik değerini arttırdıkça, uyum katsayısının daha da düştüğü görüldü.
- BCG ile aşı olmanın, TCT (eşik değer beş mm) pozitiflik oranını yedi kat artırdığı, ancak QFT-IT testini etkilemediği tespit edildi.
- Anti-TNF tedavi kullanımının her iki testin pozitiflik durumunu etkilemediği görüldü.
- DMARD ve KS kullanımının QFT-IT testi pozitiflik oranını etkilemediği, buna karşın DMARD kullanımının, TCT’indeki pozitiflik oranını azalttığı görüldü. KS kullanımının ise tek değişkenli regresyon analizinde TCT pozitiflik oranını anlamlı olarak azalttığı, buna karşın çok değişkenli analizde bu etkinin anlamlılık sınırına yakın olduğu saptandı.
- TB açısından her hangi bir risk faktörü olmasının TCT ve QFT-IT testlerinin her ikisinin pozitiflik oranlarını da arttırdığı görüldü. Risk faktörü varlığının;

QFT-IT testinde altı kat, beş mm eşik değerli TCT’nde dört kat, sekiz mm eşik değerli TCT’nde üç kat pozitiflik oranını arttırdığı tespit edildi.

- Aktif TB geçirmiş ve TB tedavisi almış üç olgunun hepsinde QFT-IT testi pozitif bulundu. TCT’nde ise sırasıyla 15, 10, beş mm eşik değerleri alındığında pozitiflik oranları 0/3, 1/3, 2/3 idi.
- LTBE olduğu kabul edilen ve altın standart olarak nitelendirilen hasta grubunda, QFT-IT testi %63 olguda pozitif iken, TCT ise 15,10 mm yaklaşımına göre %23 olguda, 10 mm yaklaşımına göre %70 olguda, 5 mm yaklaşımına göre %87, 8 mm yaklaşımına göre %73 olguda pozitif bulundu.
- LTBE olmadığı farzedilen grupta, QFT-IT testi %77 olguda, TCT ise %89 olguda negatif bulundu.
- Altın standarta göre toplam doğruluk oranı QFT-IT testinde %70, TCT’inde %66 idi.
- QFT-IT testinde toplam doğruluk oranı ve altın standart ile uyum katsayısı, TCT’indeki her üç eşik değeri yaklaşımının toplam doğruluk oranları ve uyum katsayılarından daha yüksek bulundu.
- Üç eşik değeri yaklaşımı içerisinde, 10 mm yaklaşımı ile altın standart arasındaki uyum katsayısının, diğer iki TCT yaklaşımın uyum katsayısından daha yüksek olduğu tespit edildi.
- TCT’inde eşik değeri düştükçe, yanlış pozitiflik oranının arttığı, yanlış negatiflik oranının düştüğü ve toplam doğruluk oranının düştüğü görüldü.
- TCT yaklaşımlarından beş mm ve 10 mm yaklaşımları arasındaki uyum iyi, 10 mm ile 15 mm arasındaki uyum düşük, beş-15 mm arasında ise daha da düşük bulundu.
- Altın standart ile yapılan ROC eğrisi analizinde, bu hasta popülasyonu için en uygun TCT eşik değerinin, sekiz mm olduğu saptandı.
- Bu toplulukta sekiz mm eşik değerinin duyarlılığı %73, özgüllüğü %58, ROC eğrisi altında kalan alan 0.67 bulundu.
- TNF- α inhibitörü alanların dördüncü aydaki kontrollerinde, mitojen IF- γ düzeylerinde düşüş olmadığı gibi, genel olarak artış tesbit edildi.
- Sıfıncı, dördüncü ve 12. aylardaki seri incelemeler sonucunda konversiyon-reversiyon şeklinde olan ama klinik olarak anlam ifade etmeyen sonuçların

görölme sıklığı açısından, TCT ve QFT-IT testi arasında anlamlı fark bulunmadı.

- QFT-IT testinin tekrarlanabilir olduğu ve seri incelemelerde TCT'ne göre daha kullanışlı olabileceği görüldü.
- Maliyet-etkinlik değerdendirmelerinde özellikle TCT sıfır mm olan gruplarda QFT-IT testinin maliyetinin, tekrarlayan TCT kontrollerinin maliyetinden daha fazla olmadığı görüldü.
- Bir yıl süreyle LTBE tedavisi alanlarda TCT endürasyon çaplarında düşüş ve QFT-IT testinde reversiyon (anlamlı değışiklik) olmadığı görüldü.
- Bir yıl takip sonrasında mitojen IF- γ düzeylerinde anlamlı artış tespit edilmekle birlikte, bu artışın anti-TNF tedavi alanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum, diğer birden fazla sayıda immunsupresif ilacın kullanıldığı kombine rejimlerle baskılanan immunitenin, tek başına veya sadece bir DMARD ile birlikte kullanılan anti-TNF tedavi ile tekrar düzelmesi olarak yorumlandı.
- Anti-TNF tedavi alanlarda gelişmeyip, kontrol grubundaki bir olguda aktif TB gelişmesi, İAEH tanısı alan her olguda LTBE araştırmasının gerekli olduğunu ve yine tedavi alırken aktif TB açısından takip edilmesinin yararlı olabileceğini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

1. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*. 2003;10: 45-65.
2. Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH (ed.) *Primer on the Rheumatic Diseases*, 2001; 209-217. Arthritis Foundation, Atlanta.
3. Ehlers S Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 37-42.
4. Askling J, For  d CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis rheum* 2005; 52: 1986-1992.
5. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127
6. Keane J et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-   neutralising agent. *N Eng J Med* 2001; 345: 1098-1104.
7. Ponce de Leon D, Acevedo-V  squez E, S  nchez-Torres A, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1360-1361
8. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV, STD and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. Atlanta, Georgia 2005. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Available from: URL <http://www.cdc.gov/tb/pubs/LTBI>

9. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium Tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60: 800-805
10. Selahattin Akkaynak. Tüberküloz. Ankara: Ayyıldız Matbaası A.Ş. 1986: 13-95
11. Kaufmann SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nature Reviews Immunology* 2001; 1: 20-30.
12. Alcais A, Fieschi C, Abel L, Casanova JL. Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J Exp Med* 2005; 202: 1617-1621
13. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007 from basic science to patient care. Available from: URL: <http://www.tuberculosis textbook.com>
14. Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, et al. The validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest* 1996; 109: 420-423.
15. Tanıl Kocagöz. Etkin tüberküloz tanısı için nerede, ne zaman, hangi inceleme? *Ankem Derg* 2007; 21: 261-265
16. Casal M, Gutierrez J, Vaquero M. Comparative evaluation of the mycobacteria growth indicator tube with the BACTEC 460 TB system and Löwenstein-Jensen medium for isolation of mycobacteria from clinical specimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997; 1: 81-84.
17. Shah S. Rapid diagnosis of tuberculosis in various biopsy and body fluid specimens by the AMPLICOR Mycobacterium tuberculosis polymerase chain reaction test. *Chest*. 1998; 113: 1190-1194.
18. Lang AM. Clinical evaluation of the Gen-Probe Amplified Direct Test for detection of Mycobacterium tuberculosis complex organisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2191-2194.
19. Marshall BG, Shaw RJ. Diagnostic Techniques: old and new. In: Wilson R (Ed). *Tuberculosis (European Respiratory Monograph)*. ERS Journal Ltd, 1997: 30-50.
20. Pang AJ, Chan HS, Chan CY, et al. A tuberculostearic acid assay in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 650-654.

21. Jasmer RM. A current approach to the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. PCCU 2004;15: 113-121 Available from: URL: http://www.chestnet.org/education/online/pccu/vol15/lessons19_20/lesson20.php
22. Lienhardt C, Azzurri A, Amedei A, et al. Active tuberculosis in Africa is associated with reduced Th1 and increased Th2 activity in vivo. Eur J Immunol 2002; 32: 1605-1613.
23. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med 1971; 285: 1506-1509
24. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 221-247
25. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara. Rekmay Ltd. Şti. 2003: 55-62
26. Uçan ES, Sevinç C, Abadoğlu Ö, Arpas S, Elldokuz H. Tüberküloz test sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. Toraks Dergisi 2000; 1: 25-29.
27. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Adv Tuberc Res 1969; 17: 29-106
28. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17: 968-975
29. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1376-1395
30. Tissot F et al. (2005) Influence of Bacillus Calmette Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? Clin Infect Dis 40: 211-217
31. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax 2002; 57: 804-809.
32. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the UK: code of practice 2000. Thorax 2000; 55: 887-901.

33. Ulrichs T, Munk ME, Mollenkopf H. Differential T cell responses to Mycobacterium tuberculosis ESAT6 in tuberculosis patients and healthy donors. Eur J Immunol 1998; 28: 3949-3958
34. Menzies D, Pai M, Comstock G. Metanalysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007;146: 340-354.
35. Lalvani A, Brookes R, Hambleton S, Britton WJ, et al. Rapid effector function in CD8+ memory T cells. J Exp Med 1997; 186: 859-865.
36. Mori T, Sakatani M, Yamagis 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
37. Çelik Ü, Kocabaş E. Tüberküloz Tanısında Yeni Bir Yöntem: İnterferon Gama Araştırmasına Dayanan Testler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2007; 55: 108-117
38. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. Lancet Infect Dis 2004; 4: 761-776
39. Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: Interferon- γ assays in the diagnosis of Mycobacterium Tuberculosis infection. Indian J Med Microbiol 2005; 23: 151-158
40. Mazurek GH et al. Guidelines for using the QuantiFERON TB-Gold test for detecting Mycobacterium Tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep. 2005; 54: 49-55
41. Centers for Disease Control and Prevention. Update adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52: 735-738
42. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel studies. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 827-830.
43. Jacobs M, Brown N, Allie N, et al. Tumor necrosis factor receptor 2 plays a minor role for mycobacterial immunity. Pathobiology 2000; 68: 68-75.

44. Hernandez-Pando R, Orozco H, Arriaga K, Sampieri A, Larriva-Sahd J, Madrid-Marina V. Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta, during the course of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunology* 1997; 90: 607-617.
45. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agent and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet* 2003; 3: 148-155
46. Manadan AM, Mohan AK, Cote TR, Siegel JN, Sequeira W, Block JA. Tuberculosis and etanercept. *Proceedings of American College of Rheumatology Conference*; October 2002; abstr 356.
47. Wolfe F, Flowers N, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis rates are not increased in rheumatoid arthritis. Presented at the American College of Rheumatology 65th annual scientific meeting; San Francisco, CA, USA; Nov 11–15, 2001 (abstr 318).
48. Remicade (infliximab) product monograph. Schering Canada. Compendium of pharmaceuticals and specialties. Toronto: Canadian Pharmacists Association: Webcom Ltd, 2002: 1443.
49. Enbrel (etanercept) product monograph. Wyeth Ayerst. Compendium of pharmaceuticals and specialties. Toronto: Canadian Pharmacists Association: Webcom Ltd, 2002: 569.
50. Arend SM, Bredveld FC, Van Dissel JT. TNF- α blockade and tuberculosis: better look before you leap. *Neth J Med*. 2003; 61: 111-118.
51. Sellam J, Hamdi H, Roy C, et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy, *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1610-1615.
52. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy, *Arthritis Rheum* 2004; 50: 372-379
53. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S et al. Comparison of an Interferon- γ assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol*. 2008; 35: 776-781

54. Gümüşlü F, Özkara ř, Özkan S, Baykal F, Güllü Ü. Türkiye’de Verem Savaşı, 2007 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara 2007: 21-33
55. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment, J Rheumatol 2008; 35: 1271-1276
56. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Godola D. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium Tuberculosis antigen-specific IFN γ assay. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 84-90
57. Hamdi H, Mariette X, Godot V, et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosisfactor antagonists. Arthritis Res Ther 2006; 8: R114
58. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. Autoimmunity Reviews 2008; 8: 147-152.
59. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al. Latent tuberculosis in HIV positive diagnosed by the M. Tuberculosis spesific interferon gamma test. Respir Res 2006; 7: 56.
60. Ferrara G, Losi M, D’Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: A prospective study. Lancet 2006; 367: 1328-1334.
61. Çobanoğlu N, Özçelik U, Kalyoncu U, et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers, Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 1177-1182.
62. Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience, Rheumatology 2007; 46: 1035-1036.
63. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 907-913

64. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009; 33: 586-593
65. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fakuda M, Miyashita N, Oka M. Clinicalevaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007; 30: 945-950
66. Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG, et al. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon- γ assay with delayed-tip hypersensitivity testing for detection of latent Mycobacterium tuberculosis: apilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 770- 775
67. Lalvani A, Millington KA T cells and tuberculosis: beyond interferon-gamma, *J Infect Dis* 2008; 197: 941–943.
68. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; 357: 2017-2021.
69. Lichauco JJT, Tankeh-Torres SA, Navarra SV, Dans FL. Philippine guidelines on the screening for tuberculosis prior to the use of biologic agents *APLAR Journal of Rheumatology* 2006; 9: 184-192
70. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy, *Arthritis Rheum* 2008; 59 : 800-806
71. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 45-50
72. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts *Eur Respir J* 2006; 28: 35-44
73. Hatemi G, Melikoğlu M, Fresko I, Masatlioglu S, Taşçılar K, Yazıcı H. Infliximab does not suppress the tuberculin skin test (purified protein derivative). *J Rheumatol* 2007; 34: 474-480

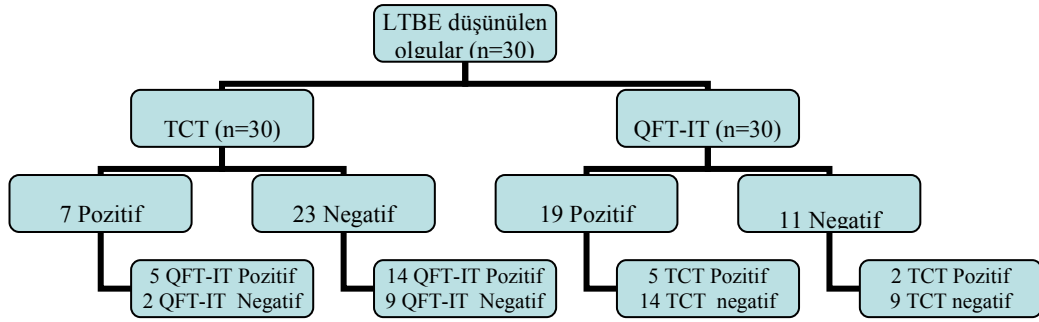
EK.1. LTBE olan hastaların 0. aydaki TCT ve QFT-IT testi sonuçları*

Olgu	TCT sonucu*	QFT-IT sonucu
Olgu 1	Negatif	Pozitif
Olgu 2	Pozitif	Pozitif
Olgu 3	Negatif	Negatif
Olgu 4	Negatif	Pozitif
Olgu 5	Pozitif	Negatif
Olgu 6	Pozitif	Negatif
Olgu 7	Negatif	Pozitif
Olgu 8	Negatif	Negatif
Olgu 9	Negatif	Negatif
Olgu 10	Pozitif	Pozitif
Olgu 11	Negatif	Pozitif
Olgu 12	Negatif	Negatif
Olgu 13	Negatif	Pozitif
Olgu 14	Negatif	Negatif
Olgu 15	Pozitif	Pozitif
Olgu 16	Negatif	Pozitif
Olgu 17	Pozitif	Pozitif
Olgu 18	Negatif	Pozitif
Olgu 19	Negatif	Pozitif
Olgu 20	Negatif	Pozitif
Olgu 21	Negatif	Negatif
Olgu 22	Negatif	Pozitif
Olgu 23	Negatif	Pozitif
Olgu 24	Negatif	Negatif
Olgu 25	Negatif	Negatif
Olgu 26	Negatif	Pozitif
Olgu 27	Negatif	Pozitif
Olgu 28	Negatif	Negatif
Olgu 29	Pozitif	Pozitif
Olgu 30	Negatif	Pozitif
Toplam pozitif	7/30 (%23)	19/30 (%63)
Toplam negatif	23/30 (%77)	11/30 (%37)

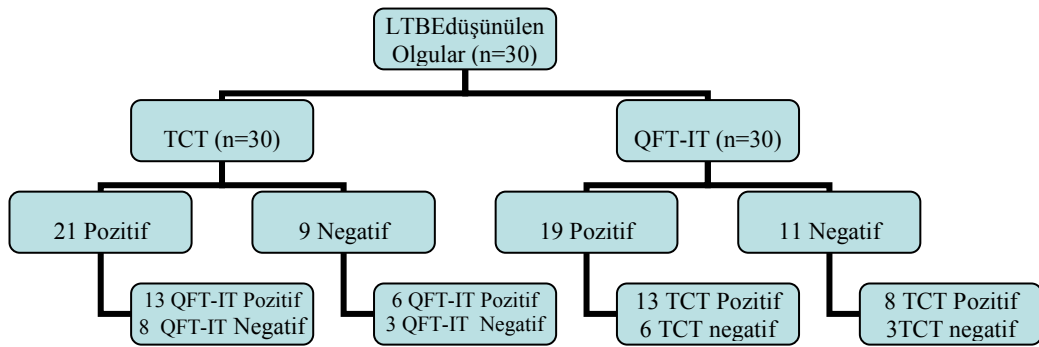
* Cut-off BCG skarı olanlarda olanlarda ≥ 15 mm, olmayanlarda ≥ 10 mm alındı.

EK.2. LTBE olan hastalarda, TCT ve QFT-IT testi arşılaştırılması

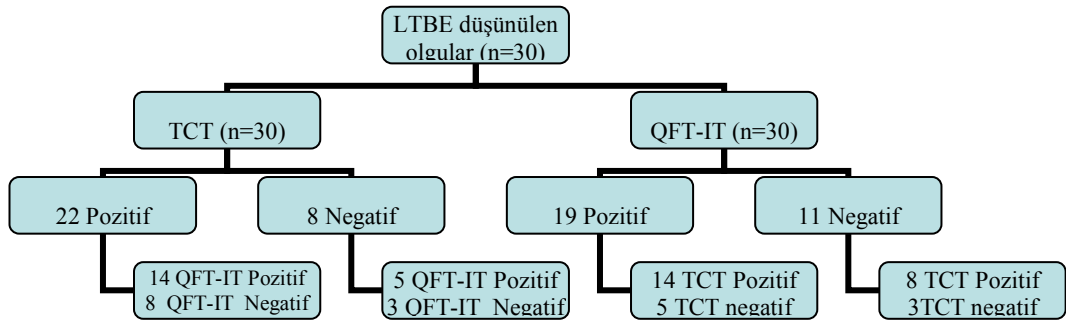
(Tüm TCT yaklaşımlarına göre)



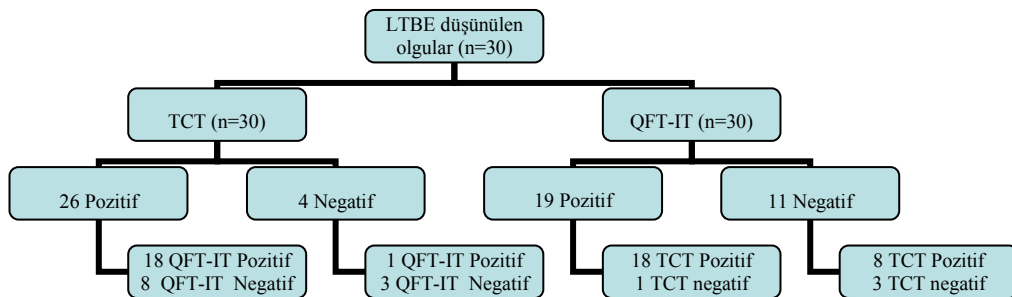
a) Eşik değeri BCG'li olanlarda ≥ 15 mm, olmayanlarda ≥ 10 mm alınırsa (1.yaklaşım)



b) Eşik değeri BCG'den bağımsız ≥ 10 mm alınırsa (2. yaklaşım)



c) Eşik değeri BCG'den bağımsız ≥ 8 mm alınırsa (3. yaklaşım)



d) Eşik değeri BCG'den bağımsız ≥ 5 mm alınırsa (3. yaklaşım)

Ek.3. Form-1

TAKİP FORMU-1

Dosya No:.....Tarih:.....

Hasta adı:.....

Adres:.....

.....

Tel 1:.....Tel 2:.....

.....Şu andaki romatolojik

.....hastalık ve süresi.....

Yaş.....

Meslek:..... Halen kullanmakta olduğ ilaçlar...

Memleket:.....(ne kadar zamandır?).....

Özgeçmiş.....

.....

.....

.....

.....

Komorbid hastalıklar

.....ROMOLOU nastanki.....

Soygeçmiş:

.....

.....

.....

.....

.....

BCG Skar Sayısı: Kullanılacak ilaç ve daha önceden

☐ Yok ☐ Evet, başladıysa süresi: _____

☐ 1 ☐ Infliximab (Remicade).....

□ 2 □ Etanercept (Enbrel).....

□ 3 □ Adalimumab (Humira).....

□ 4

Ek.4. Form-2**TAKİP FORMU-2**

SEMPATOMLAR	0. AY	4.AY	12. ay
Gece terlemesi			
Zayıflama			
İştahsızlık			
Halsizlik			
Öksürük			
Balgam			
Hemoptizi			
İdrarda renk değişikliği			
LN büyümesi			
Yan ağrısı			
Karın ağrısı, şişkinlik			
Eklem TB'na ait semptomlar			
Diğer			
FİZİK MUAYENE			
Ateş			
Solunum sistemi bulguları			
Diğer patolojik bulgular			
P-A AC grafi			
TCT			
QFT			
ADA			
CBC			
Sedimentasyon			
ARB (yayma)			
Kültür (varsa)			

Ek.5. Bulunan TCT değerlerinin eşik değeri olarak duyarlılık ve özgüllükleri

Eşik değeri (mm)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	+OİO	-OİO
≥0	100.0 (88.3-100.0)	0.0 (0.0-5.8)	1.00	
□0	90.0 (73.4- 97.8)	37.1 (25.2-50.3)	1.43	0.27
□2	90.0 (73.4- 97.8)	38.7 (26.6-51.9)	1.47	0.26
□4	86.7 (69.3- 96.2)	43.5 (31.0-56.7)	1.54	0.31
□5	76.7 (57.7-90.0)	45.2 (32.5-58.3)	1.40	0.52
□6	73.3 (54.1-87.7)	46.8 (34.0-59.9)	1.38	0.57
□7	73.3 (54.1-87.7)	51.6 (38.6-64.5)	1.52	0.52
□8*	73.3 (54.1-87.7)	58.1 (44.8-70.5)	1.75	0.46
□9	70.0 (50.6-85.2)	59.7 (46.5-71.9)	1.74	0.50
□10	56.7 (37.4-74.5)	62.9 (49.7-74.8)	1.53	0.69
□11	53.3 (34.3-71.6)	67.7 (54.7-79.1)	1.65	0.69
□12	46.7 (28.4-65.7)	77.4 (65.0-87.1)	2.07	0.69
□13	30.0 (14.8-49.4)	85.5 (74.2-93.1)	2.07	0.82
□14	20.0 (7.8-38.6)	88.7 (78.1-95.3)	1.77	0.90
□15	6.7 (1.0-22.1)	91.9 (82.2-97.3)	0.83	1.02
□16	6.7 (1.0-22.1)	95.2 (86.5-98.9)	1.38	0.98
□17	6.7 (1.0-22.1)	98.4 (91.3-99.7)	4.13	0.95
□18	3.3 (0.6-17.3)	98.4 (91.3-99.7)	2.07	0.98
□22	3.3 (0.6-17.3)	100.0 (94.2-100.0)		0.97
□23	0.0 (0.0-11.7)	100.0 (94.2-100.0)		1.00

+ OİO: Pozitif olma ihtimali oranı

- OİO: Negatif olma ihtimali oranı

* En uygun eşik değeri

Ek.6a. Olguların bireysel demografik ve epidemiyolojik verileri

Olgu	Yaş	Cins	TB riskli meslek	Memleket	TB öyküsü	TB maruziyeti	BCG skarı
1	51	Kadın	Yok	Sivas	Yok	Yok	2
2	31	Erkek	Yok	Mersin	Yok	Yok	1
3	29	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
4	40	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
5	44	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
6	63	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Var	0
7	30	Erkek	Var	K.Maraş	Yok	Yok	2
8	47	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
9	38	Erkek	Yok	Adana	Yok	Yok	1
10	26	Erkek	Yok	Aydın	Yok	Yok	2
11	37	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	3
12	27	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
13	45	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	0
14	26	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	4
15	30	Kadın	Yok	Niğde	Yok	Yok	4
16	48	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
17	46	Kadın	Yok	Mersin	Yok	Yok	0
18	49	Kadın	Yok	Erzurum	Yok	Yok	1
19	35	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	0
20	36	Erkek	Yok	Yozgat	Yok	Yok	1
21	29	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
22	41	Erkek	Yok	Yozgat	Yok	Var	1
23	30	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
24	24	Kadın	Var	Kayseri	Yok	Yok	2
25	31	Erkek	Yok	Kırşehir	Yok	Yok	4
26	59	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
27	28	Kadın	Yok	Yozgat	Yok	Yok	0
28	45	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Var	3
29	38	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
30	49	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	0
31	36	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
32	34	Kadın	Yok	Sivas	Yok	Yok	2
33	66	Erkek	Yok	Yozgat	Yok	Yok	0
34	67	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
35	31	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
36	26	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
37	37	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	3
38	62	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	0
39	37	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	3
40	25	Erkek	Yok	Nevşehir	Yok	Yok	2
41	46	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
42	40	Erkek	Yok	Nevşehir	Yok	Yok	2
43	19	Erkek	Yok	Nevşehir	Yok	Yok	1
44	54	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
45	32	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
46	54	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
47	31	Kadın	Var	Nevşehir	Yok	Var	2
48	60	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	0
49	55	Erkek	Yok	Nevşehir	Yok	Yok	1
50	38	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
51	58	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	0

Ek.6b. Olguların bireysel demografik ve epidemiyolojik verileri (devamı)

Olgu	Yaş	Cins	TB riskli meslek	Memleket	TB öyküsü	TB maruziyeti	BCG skarı
52	29	Kadın	Yok	Niğde	Yok	Yok	4
53	60	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Var	2
54	62	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
55	67	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
56	45	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Var	2
57	49	Kadın	Yok	Niğde	Yok	Var	1
58	55	Kadın	Yok	Sivas	Var	Yok	1
59	25	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
60	54	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
61	55	Kadın	Yok	Nevşehir	Yok	Var	1
62	54	Erkek	Yok	Erzincan	Yok	Yok	1
63	51	Erkek	Yok	Yozgat	Yok	Yok	1
64	50	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
65	60	Kadın	Yok	Kırşehir	Yok	Yok	1
66	43	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
67	49	Kadın	Yok	Nevşehir	Yok	Yok	1
68	34	Kadın	Yok	Nevşehir	Yok	Yok	3
69	60	Kadın	Yok	Nevşehir	Yok	Yok	1
70	47	Erkek	Yok	Sivas	Yok	Yok	1
71	53	Kadın	Yok	Kayseri	Var	Yok	0
72	52	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
73	33	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
74	51	Kadın	Yok	Niğde	Var	Var	1
75	24	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	3
76	55	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
77	42	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
78	41	Erkek	Yok	Yozgat	Yok	Yok	1
79	44	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
80	23	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	3
81	29	Erkek	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
82	41	Kadın	Yok	Nevşehir	Yok	Yok	2
83	42	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
84	54	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
85	32	Kadın	Var	Adana	Yok	Yok	1
86	64	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
87	54	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	2
88	67	Kadın	Yok	Niğde	Yok	Yok	1
89	61	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	0
90	59	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
91	43	Kadın	Yok	Kayseri	Yok	Yok	1
92	20	Kadın	Yok	Sivas	Yok	Yok	0

Ek.7a. Olguların başlangıçtaki bireysel klinik verileri

Olgu	Romatolojik hastalık(RH)	RH süresi (Yıl)	Kullanılan tedavi	Anti-TNF tedavi (ATS)	ATS süresi (Ay)	INH
1	PA	7	3	Etanercept	2	0
2	AS	3	9	Humira	0	2
3	PA	8	11	Humira	2	2
4	RA	3	1	Etanercept	0	4
5	RA	15	10	İnfliximab	0	0
6	RA	15	10	Etanercept	0	5
7	AS	10	9	Humira	0	5
8	RA	20	5	Humira	27	0
9	AS	20	2	Humira	0	2
10	AS	10	3	Etanercept	12	2
11	AS	20	8	Humira	0	6
12	AS	4	4	İnfliximab	5	5
13	RA	0	10	Humira	0	0
14	RA	3	5	Humira	18	2
15	RA	15	6	Humira	0	2
16	AS	25	8	Humira	0	0
17	RA	4	3	Humira	2	1
18	RA	7	6	İnfliximab	0	0
19	JRA	25	4	İnfliximab	3	0
20	AS	8	3	Etanercept	8	0
21	AS	8	2	Humira	0	0
22	AS	2	3	Etanercept	10	0
23	AS	9	8	Humira	0	0
24	JRA	8	5	Etanercept	54	0
25	AS	1	2	Humira	0	0
26	RA	10	6	Humira	0	0
27	RA	6	7	Etanercept	48	0
28	AS	15	2	Humira	0	5
29	RA	8	4	Humira	5	2
30	RA	1	10	Humira	0	0
31	AS	12	12	Humira	2	0
32	RA	13	7	Humira	24	5
33	RA	25	3	İnfliximab	18	5
34	RA	20	2	Humira	0	0
35	AS	11	6	Humira	0	0
36	PA	17	2	İnfliximab	0	0
37	AS	10	2	Humira	0	0
38	RA	7	1	Humira	0	4
39	AS	19	2	Etanercept	36	4
40	AS	3	10	Humira	0	0
41	AS	30	8	Humira	0	0
42	RA	2	1	Humira	0	5
43	AS	2	5	Humira	4	0
44	RA	8	7	Humira	17	0
45	RA	1	6	Kontrol	Kontrol	0
46	RA	12	6	Kontrol	Kontrol	0
47	PA	4	13	Kontrol	Kontrol	0
48	RA	12	10	Kontrol	Kontrol	0
49	RA	4	6	Kontrol	Kontrol	0
50	RA	2	10	Kontrol	Kontrol	0
51	RA	2	9	Kontrol	Kontrol	0
52	RA	1	10	Kontrol	Kontrol	0
53	RA	2	6	Kontrol	Kontrol	0
54	RA	20	10	Kontrol	Kontrol	0
55	RA	6	8	Kontrol	Kontrol	0
56	RA	22	1	Kontrol	Kontrol	0
57	RA	2	2	Kontrol	Kontrol	0
58	RA	10	8	Kontrol	Kontrol	0

Ek.7b. Olguların başlangıçtaki bireysel klinik verileri (devamı)

Olgu	Romatolojik hastalık(RH)	RH süresi (Yıl)	Kullanılan tedavi	Anti-TNF tedavi (ATS)	ATS süresi (Ay)	INH
59	RA	3	6	Kontrol	Kontrol	0
60	RA	5	6	Kontrol	Kontrol	0
61	RA	36	10	Kontrol	Kontrol	0
62	RA	3	6	Kontrol	Kontrol	0
63	RA	15	1	Kontrol	Kontrol	0
64	RA	12	10	Kontrol	Kontrol	0
65	RA	8	1	Kontrol	Kontrol	0
66	RA	5	10	Kontrol	Kontrol	0
67	RA	2	6	Kontrol	Kontrol	0
68	PA	1	6	Kontrol	Kontrol	0
69	RA	3	10	Kontrol	Kontrol	0
70	RA	7	6	Kontrol	Kontrol	0
71	AS	2	2	Kontrol	Kontrol	0
72	RA	16	6	Kontrol	Kontrol	0
73	RA	10	2	Kontrol	Kontrol	0
74	RA	20	9	Kontrol	Kontrol	2
75	AS	10	2	Kontrol	Kontrol	0
76	RA	3	6	Kontrol	Kontrol	0
77	AS	10	2	Kontrol	Kontrol	0
78	PA	3	10	Kontrol	Kontrol	0
79	AS	15	2	Kontrol	Kontrol	0
80	AS	4	2	Kontrol	Kontrol	0
81	AS	2	2	Kontrol	Kontrol	0
82	RA	6	1	Kontrol	Kontrol	0
83	RA	2	10	Kontrol	Kontrol	0
84	RA	13	6	Kontrol	Kontrol	0
85	AS	2	3	Humira	4	2
86	RA	24	5	Humira	7	3
87	RA	4	7	Humira	3	0
88	RA	6	3	Humira	2	0
89	RA	22	6	Humira	2	0
90	RA	18	12	Etanercept	48	0
91	AS	28	4	Humira	5	0
92	RA	3	4	Etanercept	12	2

Ek.7. Tablo açıklaması:

	Kullanılan tedavi	INH
0	-	Hiç almadı
1	Yalnızca KS	Daha önceden tam almış.
2	Yalnızca DMARD	Önce başlanmış, devam ediyor
3	Yalnızca anti-TNF	Önceden kısa süre alıp kesmiş
4	Anti-TNF+DMARD	Radyolojik nedenle eklendi
5	Anti-TNF+KS	TCT için eklendi
6	DMARD+KS	-
7	Anti-TNF+DMARD+KS	-
8	Hiç tedavi almıyor	-
9	2 çeşit DMARD	-
10	2 çeşit DMARD+KS	-
11	2 çeşit DMARD+anti-TNF+KS	-
12	2 çeşit DMARD+anti-TNF	-
13	3 çeşit DMARD	-

Ek.8a. Olguların TCT, QTF-IT sonuçları ve mitojen IF- γ düzeyleri

Olgu	TCT 0.ay	TCT 4.ay	TCT 12.ay	QTF-IT	QTF-IT	QTF-IT	Mitojen IF- γ	Mitojen IF- γ	Mitojen IF- γ
1	0	0	ÇA	,14	-,02	ÇA	13,74	20,11	ÇA
2	12	6	11	12,24	17,72	17,63	3,65	19,96	18,56
3	17	15	17	,11	VY	,22	13,24	VY	19,95
4	11	5	16	1,48	-,33	,76	5,57	19,62	19,10
5	0	0	0	,21	-,10	,02	6,10	18,73	19,39
6	13	5	10	4,71	3,89	18,03	18,81	13,19	7,10
7	13	15	15	,16	1,00	2,19	10,32	18,52	21,38
8	11	15	15	,11	,14	-,45	13,44	18,85	16,73
9	13	15	13	,39	-,09	,73	13,26	18,03	18,86
10	12	10	14	1,24	2,86	,45	12,95	2,86	18,42
11	15	11	11	-,01	2,98	,13	14,32	19,61	18,28
12	7	17	16	,09	,01	-,14	3,56	,54	17,35
13	0	0	0	,03	-,11	,10	14,28	13,15	19,10
14	15	15	7	-,10	-,01	2,96	13,92	18,52	21,39
15	5	2	8	9,62	8,84	5,06	6,64	18,66	4,56
16	0	0	0	,00	-1,42	-1,17	11,72	16,02	18,89
17	13	7	15	,39	,76	,09	4,86	17,86	18,97
18	0	0	0	-,07	,19	,27	11,66	17,29	18,71
19	0	0	0	,04	-,18	-,04	11,44	17,68	11,51
20	12	11	14	-,41	-1,93	,32	11,37	13,78	18,41
21	13	11	15	-,04	-,30	,89	12,42	17,87	19,65
22	10	10	12	,08	,13	,15	12,70	19,23	19,37
23	14	13	12	-,02	,28	,04	11,58	19,78	19,25
24	0	0	0	,01	-,03	-,01	3,85	18,00	18,35
25	8	12	11	-1,82	,07	,12	10,34	21,34	21,31
26	0	0	0	,05	-,01	-,05	13,43	19,88	18,25
27	0	0	0	,01	-,03	,02	12,34	19,56	17,62
28	18	10	12	1,50	,44	2,13	13,73	17,71	18,05
29	12	12	16	,78	,68	1,01	12,96	17,74	18,90
30	4	11	6	,57	,20	2,28	10,07	1,41	20,91
31	13	12	11	-,02	-,01	-,03	13,04	19,35	18,04
32	16	13	15	-,07	VY	1,14	-,12	VY	18,70
33	17	8	18	14,65	17,87	17,95	20,77	20,02	19,45
34	8	10	23	4,97	5,33	6,30	20,88	19,97	21,37
35	9	12	14	,01	-,27	,03	17,66	17,99	18,52
36	2	4	5	,05	-1,91	,10	19,59	16,03	21,43
37	14	13	11	,08	,07	2,85	21,52	21,52	21,31
38	9	12	20	5,77	3,02	5,26	20,16	17,72	20,33
39	10	14	15	-,50	,83	,00	20,80	18,16	18,74
40	13	13	13	-1,33	,07	2,82	17,40	18,26	17,35
41	14	7	0	5,64	2,03	6,45	19,69	18,32	21,52
42	15	13	15	1,71	1,17	,18	19,71	1,53	17,00
43	8	7	5	,16	,06	-,53	17,17	19,71	17,21
44	10	7	8	-,04	,21	,56	18,29	18,67	19,51
45	11	K	13	,02	K	-,04	13,22	K	19,37
46	0	K	5	,02	K	6,65	8,67	K	16,39
47	15	K	16	13,91	K	16,25	14,89	K	18,50
48	0	K	0	,10	K	-,62	4,50	K	17,37
49	13	K	12	11,54	K	20,68	10,60	K	21,70
50	23	21	ATB	13,07	17,29	ATB	13,74	20,36	ATB
51	0	K	0	-,06	K	,10	17,81	K	18,86
52	15	K	18	-,91	K	3,92	16,99	K	13,69
53	13	K	11	,61	K	-,04	19,06	K	18,25
54	5	K	11	2,38	K	-,99	18,29	K	17,13
55	6	K	7	2,18	K	1,34	16,94	K	21,18
56	10	K	9	,22	K	,01	19,46	K	20,99
57	10	K	12	13,46	K	16,48	18,02	K	18,68
58	5	K	6	1,56	K	1,68	19,67	K	18,75

Ek.8b. Olguların TCT, QTF-IT sonuçları ve mitojen IF- γ düzeyleri (devam)

Olgu	TCT 0.ay	TCT 4.ay	TCT 12.ay	QTF-IT 0.ay	QTF-IT 4.ay	QTF-IT 12.ay	Mitojen IF- γ	Mitojen IF- γ	Mitojen IF- γ
59	0	K	0	,01	K	-,06	18,44	K	17,66
60	0	K	0	,00	K	,00	18,00	K	18,17
61	0	K	0	,06	K	,05	21,49	K	19,14
62	12	K	7	17,52	K	18,99	18,77	K	19,39
63	5	K	4	,90	K	5,04	9,37	K	14,51
64	0	K	0	-,17	K	,89	17,66	K	17,79
65	7	K	6	,62	K	,93	18,70	K	21,50
66	0	K	0	,01	K	-1,72	18,32	K	14,88
67	14	K	10	-,10	K	-,25	20,16	K	19,31
68	6	K	7	,01	K	-3,43	17,90	K	15,05
69	0	K	0	,00	K	,04	14,27	K	17,96
70	0	K	0	-2,77	K	-,09	15,93	K	17,47
71	4	K	5	8,34	K	7,56	18,61	K	18,40
72	4	K	5	-,51	K	-,06	19,57	K	18,07
73	4	K	0	-,08	K	1,14	2,61	K	17,65
74	12	K	10	4,62	K	6,36	12,79	K	17,21
75	10	K	9	,39	K	1,12	7,13	K	19,28
76	0	K	0	,00	K	,01	10,40	K	9,40
77	8	K	9	-,15	K	,03	17,75	K	18,18
78	22	K	19	7,48	K	7,60	19,66	K	18,41
79	11	K	8	,16	K	,00	13,41	K	21,48
80	12	K	11	,00	K	,05	12,64	K	14,20
81	0	K	4	,02	K	,15	16,30	K	17,80
82	0	K	0	,23	K	,16	16,38	K	18,44
83	0	K	0	,05	K	-,36	3,38	K	21,17
84	7	K	6	,12	K	-,58	11,60	K	12,86
85	14	ÇA	ÇA	,08	ÇA	ÇA	13,44	ÇA	ÇA
86	16	ÇA	ÇA	14,60	ÇA	ÇA	14,67	ÇA	ÇA
87	13	ÇA	ÇA	,03	ÇA	ÇA	10,81	ÇA	ÇA
88	15	ÇA	ÇA	4,95	ÇA	ÇA	12,32	ÇA	ÇA
89	0	ÇA	ÇA	,73	ÇA	ÇA	13,14	ÇA	ÇA
90	12	ÇA	ÇA	2,36	ÇA	ÇA	14,85	ÇA	ÇA
91	0	ÇA	ÇA	,00	ÇA	ÇA	13,47	ÇA	ÇA
92	0	ÇA	ÇA	,00	ÇA	ÇA	8,50	ÇA	ÇA

Ek.8.Tablo açıklaması

K : Kontrol hastası

VY : Veri yok

ATB : Aktif tüberküloz gelişti

ÇA : Çalışmadan ayrıldı

Ek.9a. Olguların radyolojik verileri

Olgu	AC Grafi 0.ay	AC Grafi 4.ay	AC Grafi 12.ay	YÇBT başlangıçta	YÇBT takipte
1	4	4	ÇA	0	5
2	4	4	4	0	1
3	3	3	4	0	5
4	1	1	1	1	0
5	3	4	4	0	0
6	1	1	1	4	3
7	4	4	4	3	0
8	3	3	3	0	0
9	1	1	1	3	0
10	3	3	3	1	0
11	4	4	4	2	0
12	4	4	4	1	4
13	4	4	4	4	0
14	1	4	4	1	0
15	1	1	1	3	0
16	3	3	3	0	1
17	3	3	3	0	0
18	3	3	3	1	0
19	3	3	3	1	0
20	3	3	3	1	0
21	3	3	3	1	0
22	3	3	3	1	0
23	1	4	4	1	0
24	3	3	3	1	0
25	4	3	3	4	0
26	4	4	4	0	0
27	3	3	3	0	0
28	4	4	4	1	0
29	4	4	4	1	0
30	4	4	4	0	4
31	3	3	3	0	0
32	3	3	3	0	0
33	3	3	4	1	0
34	4	4	4	1	0
35	4	4	4	0	0
36	3	4	3	0	1
37	3	3	3	0	0
38	4	4	4	0	3
39	4	1	4	3	3
40	3	3	3	0	0
41	4	3	3	2	0
42	3	3	3	1	0
43	3	3	3	0	0
44	4	4	4	0	1
45	3	K	3	1	0
46	4	K	4	3	3
47	4	K	3	3	0
48	4	K	4	4	4
49	2	K	2	0	0
50	4	4	ATB	4	ATB
51	4	K	4	4	0
52	3	K	3	0	0
53	4	K	4	4	0
54	4	K	4	3	0
55	1	K	1	0	0
56	3	K	3	0	0
57	2	K	2	0	0
58	2	K	2	2	0
59	3	K	3	0	0

Ek.9b. Olguların radyolojik verileri (devamı)

Olgu	AC Grafi 0.ay	AC Grafi 4.ay	AC Grafi 12.ay	YÇBT başlangıçta	YÇBT takipte
60	2	K	2	2	0
61	4	K	4	0	4
62	3	K	3	4	0
63	4	K	3	1	0
64	4	K	4	0	0
65	4	K	4	4	0
66	4	K	4	1	0
67	4	K	3	0	0
68	3	K	3	0	0
69	4	K	4	1	0
70	3	K	4	0	0
71	4	K	4	2	0
72	4	K	4	0	0
73	4	K	4	0	0
74	3	K	4	0	0
75	3	K	3	0	0
76	4	K	4	1	0
77	4	K	4	0	0
78	3	K	3	1	0
79	3	K	3	1	0
80	3	K	3	1	0
81	3	K	3	1	0
82	3	K	3	0	0
83	3	K	3	1	0
84	3	K	3	0	0
85	1	ÇA	ÇA	0	ÇA
86	4	ÇA	ÇA	4	ÇA
87	4	ÇA	ÇA	4	ÇA
88	1	ÇA	ÇA	3	ÇA
89	4	ÇA	ÇA	4	ÇA
90	1	ÇA	ÇA	0	ÇA
91	3	ÇA	ÇA	0	ÇA
92	3	ÇA	ÇA	0	ÇA

Ek.9. Tablo açıklaması

K : Kontrol hastası

VY : Veri yok

ATB : Aktif tüberküloz gelişti

ÇA : Çalışmadan ayrıldı

Değer	Açıklama
0	Yok
1	Normal
2	Geçirilmiş TB bulguları (apikal fibrotik çekintiler, plevral kalınlaşma vb)
3	Primer enf bulguları (ghon kompleksi ve mediastinal kalsifiye LN vb)
4	Diğer

Ek.10a: Olguların sedimentasyon ve ADA değerleri

Olgu	Sed 0.ay	Sed 0.ay	Sed 0.ay	ADA 0.ay	ADA 0.ay	ADA 0.ay
1	35	36	ÇA	57	31	ÇA
2	51	4	4	14	15	9
3	7	10	2	21	9	25
4	45	83	13	11	23	17
5	85	56	35	14	39	22
6	84	14	23	13	47	2
7	37	2	4	14	30	25
8	42	38	86	38	31	10
9	15	5	12	30	30	16
10	9	9	19	6	29	34
11	35	9	15	VY	12	10
12	54	79	26	36	18	18
13	99	67	119	10	13	23
14	30	10	37	34	20	24
15	89	90	94	26	23	25
16	51	48	19	53	42	30
17	100	87	48	12	43	11
18	51	32	21	24	20	19
19	55	33	103	20	28	31
20	7	11	5	31	20	24
21	10	2	6	19	12	15
22	20	9	25	16	18	15
23	62	5	8	17	22	32
24	34	51	56	20	21	22
25	13	10	8	17	29	46
26	57	33	56	35	46	35
27	11	2	63	26	8	9
28	10	2	72	10	18	15
29	3	2	9	19	14	14
30	40	10	30	23	28	29
31	15	8	13	20	30	18
32	13	18	7	14	15	21
33	26	13	6	21	29	20
34	35	9	13	53	44	44
35	82	6	91	18	18	20
36	52	32	9	15	17	25
37	78	23	43	21	14	9
38	75	55	89	23	22	35
39	19	4	13	40	9	33
40	32	16	3	16	11	24
41	5	11	5	20	16	21
42	54	35	12	27	17	19
43	14	24	76	22	39	24
44	60	10	19	20	17	14
45	65	K	30	35	K	22
46	20	K	9	21	K	20
47	54	K	49	15	K	8
48	55	K	86	21	K	24
49	45	K	71	8	K	16
50	26	30	ATB	15	26	ATB
51	77	K	46	36	K	34
52	30	K	24	17	K	23
53	46	K	72	34	K	21
54	24	K	8	14	K	22
55	62	K	52	17	K	36
56	49	K	28	19	K	17
57	49	K	26	14	K	8
58	74	K	60	22	K	19
59	20	K	21	12	K	15

Ek.10b: Olguların sedimantasyon ve ADA değerleri (devamı)

Olgu	Sed 0.ay	Sed 0.ay	Sed 0.ay	ADA 0.ay	ADA 0.ay	ADA 0.ay
60	91	K	33	17	K	35
61	26	K	24	50	K	16
62	86	K	31	18	K	18
63	82	K	90	85	K	78
64	12	K	8	35	K	24
65	80	K	60	40	K	50
66	48	K	57	14	K	18
67	18	K	39	19	K	22
68	9	K	13	15	K	12
69	76	K	35	19	K	17
70	47	K	22	30	K	16
71	54	K	48	30	K	25
72	13	K	19	24	K	22
73	70	K	90	23	K	25
74	31	K	35	12	K	10
75	14	K	10	20	K	21
76	99	K	80	60	K	50
77	9	K	12	12	K	13
78	88	K	14	8	K	18
79	22	K	19	20	K	22
80	9	K	20	40	K	25
81	13	K	25	14	K	22
82	44	K	32	14	K	19
83	28	K	57	17	K	19
84	14	K	5	46	K	11
85	60	A	A	21	A	A
86	50	A	A	22	A	A
87	51	A	A	28	A	A
88	93	A	A	40	A	A
89	59	A	A	28	A	A
90	13	A	A	33	A	A
91	26	A	A	29	A	A
92	12	A	A	18	A	A

Ek.10: Tablo açıklaması

K : Kontrol hastası

VY : Veri yok

ATB : Aktif tüberkuloz gelişti

A : Çalışmadan ayrıldı

Sed : Sedimantasyon

ADA : Adenozindeaminaz

Ek.11a: Olguların lökosit, hemogloblin ve platelet değerleri

Olgu	Lk 0	Lk 4	Lk 12	Hb 0	Hb 4	Hb 12	Plt 0	Plt 4	Plt 12
1	1	2	ÇA	1	1	ÇA	1	2	ÇA
2	1	2	3	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	2	1	2	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	2	2	2	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	2	2	2	1	1	1
13	1	1	1	1	2	2	3	3	3
14	1	1	1	1	1	1	1	3	1
15	1	1	1	2	2	2	3	3	3
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	3	1	1	2	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	2	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	2	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	3	3	2	2	1	1	1	1
22	1	1	3	1	1	1	1	1	1
23	1	1	3	1	1	1	1	1	1
24	3	1	3	2	2	2	3	3	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	3	3	3	2	2	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	2	1	1	1
28	1	1	1	2	1	2	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30	3	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	2	2	1	1	1	1
33	1	1	1	2	2	2	1	1	1
34	1	1	1	2	1	1	1	1	1
35	1	1	1	2	1	2	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	2	2	2	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	3	1	1	1	2	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	3	1	2	2	2	1	1	1
43	1	1	3	2	2	2	1	1	1
44	1	3	1	2	1	1	1	1	1
45	1	K	1	1	K	1	1	K	1
46	1	K	1	1	K	2	1	K	1
47	1	K	2	2	K	1	1	K	1
48	3	K	1	2	K	2	1	K	1
49	1	K	1	2	K	1	1	K	1
50	1	1	ATB	1	1	ATB	1	1	ATB
51	1	K	1	1	K	1	1	K	1
52	1	K	1	2	K	2	3	K	1
53	1	K	1	1	K	1	1	K	1
54	1	K	1	1	K	1	1	K	1
55	1	K	1	2	K	2	1	K	1
56	1	K	1	2	K	1	1	K	1
57	1	K	1	2	K	1	1	K	1
58	1	K	1	1	K	2	1	K	1

Ek.11b: Olguların lökosit, hemoglobin ve platelet değerleri (devamı)

Olgu	Lk 0	Lk 4	Lk 12	Hb 0	Hb 4	Hb 12	Plt 0	Plt 4	Plt 12
59	1	K	1	2	K	1	1	K	1
60	1	K	1	1	K	1	1	K	1
61	1	K	3	1	K	1	1	K	1
62	1	K	3	2	K	1	1	K	1
63	1	K	2	3	K	1	1	K	1
64	1	K	1	1	K	1	1	K	1
65	2	K	1	1	K	1	1	K	1
66	1	K	1	2	K	1	1	K	1
67	1	K	1	2	K	1	1	K	1
68	1	K	1	1	K	1	1	K	1
69	3	K	3	1	K	1	1	K	1
70	3	K	1	1	K	1	1	K	1
71	1	K	1	1	K	2	1	K	1
72	2	K	1	1	K	1	1	K	1
73	1	K	1	2	K	2	1	K	1
74	1	K	1	1	K	2	1	K	1
75	1	K	1	2	K	1	1	K	1
76	1	K	1	2	K	2	1	K	1
77	1	K	1	1	K	1	1	K	1
78	1	K	1	2	K	1	1	K	1
79	1	K	1	1	K	1	1	K	1
80	1	K	1	1	K	1	1	K	1
81	1	K	1	1	K	1	1	K	1
82	1	K	1	1	K	1	1	K	1
83	1	K	1	2	K	2	3	K	3
84	1	K	1	1	K	1	1	K	1
85	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA
86	2	ÇA	ÇA	2	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA
87	3	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA
88	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA
89	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA
90	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA
91	1	ÇA	ÇA	2	ÇA	ÇA	3	ÇA	ÇA
92	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA	1	ÇA	ÇA

Ek.11: Tablo açıklaması

Değer	Açıklama
1	Normal
2	Normalin altında
3	Normalin üstünde

K : Kontrol hastası
VY : Veri yok
ATB : Aktif tüberküloz gelişti
ÇA : Çalışmadan ayrıldı
Lk : Lökosit
Hb : Hemoglobin
Plt : Platelet

	Normal değerler	Birim
Lk	4.8-10.8	10 ³ hcr/μL
Hb	Erkek 14-18	g/dl
	Kadın 12-16	
Plt	130-400	10 ³ hcr/μL

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araştırma görevlisi Dr Songül SOMUNCU'ya ait “TNF- α inhibitörü alan hastaların tüberküloz açısından QuantiFERON-TB Gold in-tube ve tüberkülin cilt testi ile değerlendirilmesi” adlı çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : / / 2009

İmza

Başkan İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza