

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**HASTANE ÇALIŞANLARINDA LATENT
TÜBERKÜLOZ İNFEKSİYONU TANISINDA
TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ İLE
QUANTİFERON-TB GOLD TESTİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatih Mehmet İLBASMIŞ

2018

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HASTANE ÇALIŞANLARINDA LATENT TÜBERKÜLOZ
İNFEKSİYONU TANISINDA TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ İLE
QUANTİFERON-TB GOLD TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatih Mehmet İLBASMIŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

ELAĞIĞ

2018

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa KILMAZ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa KILMAZ

Danışman Prof. Dr. Zülal ASÇI TORAMAN

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mustafa KILMAZ

Prof. Dr. Zülal Asçı Toraman

Prof. Dr. Yusuf Yah-pogulları

Prof. Dr. Mustafa KILMAZ

Prof. Dr. Zülal Asçı Toraman

Prof. Dr. Yusuf Yah-pogulları



ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Fatih Mehmet İLBASMIŞ

2018

İmza

Danışman: Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof.Dr.ZülalAŞÇI TORAMAN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Mustafa YILMAZ'a, Anabilim Dalımızın değerli Öğretim Üyeleri Prof.Dr.Adnan SEYREK ve Prof..Dr.Yasemin BULUT'a, tez süresince değerli bilgilerinden faydalandığım hocam Prof.Dr.Gamze KIRKIL'a, eğitim süresince benden desteğini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Oğuzhan HANCI, Mesut BELHAN, M.Fatih TURSUN, Gökhan ÖZDEMİR'e, Merkez Laboratuvarında çalışan değerli arkadaşlarıma, çalışmamın kan alma kısmında bana yardımcı olan ablalarım Hemşire Hatice ÇATALTARLA, Hemşire Ülkü YEŞİLÇINAR ve Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi hemşirelerinden Buke HEKİM hemşire hanıma, çalışmamın laboratuvar ayağında bana yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı personeli ile değerli bilgilerinden faydalandığım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Prof.Dr.Bekir Sami KOCAZEYBEK hocama, her konuda desteğini esirgemeyen değerli aileme ve her zaman yanımda var olan değerli eşim Duygu İLBASMIŞ'a teşekkürlerimi borç biliyorum.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1.Genel Bilgiler	9
3.1.1. Tüberküloz Patogenezi	11
3.1.2. Tüberküloz İnfeksiyonlarında Doğal İmmünite	12
3.1.3. İnfeksiyonun Erken Evresinde Tüberküloz Patogenezi	12
3.1.4. Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu	15
3.1.5. Tüberkülozda Hücresel İmmünite	17
3.1.5.1. Sitokinler	17
3.1.5.2. CD4 ⁺ T Hücreleri	18
3.1.5.3. CD8 ⁺ T Hücreleri	18
3.1.5.4. Diğer T Hücreleri	19
3.1.6. Spesifik Antijenler Ve Patogenezdeki Roller	20
3.1.7. Sağlık Çalışanlarında Tüberküloz İnfeksiyon Riski	21
3.1.8. Tüberkülozda Tanı Yöntemleri	23
3.1.8.1. Bakteriyolojik Tanı	23
3.1.8.1.1. Direkt Mikroskopik İnceleme	24
3.1.8.1.2. Kültür	25
3.1.8.1.2.1. Katı Besiyerleri	26
3.1.8.1.2.2. Hızlı Kültür Yöntemleri	26
3.1.8.2. Serolojik Tanı Yöntemleri	27

3.1.8.3. Moleküler Yöntemler	31
3.1.8.3.1. Nükleik Asit Hibridizasyon Yöntemleri	31
3.1.8.3.2.Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemleri	31
3.1.8.3.2.1. Nükleik Asitte Hedef Bölgenin Çoğaltılması	32
3.1.9. Tüberkülin Cilt Testi	33
3.1.10. Quantiferon –TB Gold Testi	38
3.1.11. Tüberkülozdan İlaçla Korunma	42
4. GEREÇ ve YÖNTEM	47
4.1. Tüberküloz Cilt Testinin Uygulanışı	47
4.2. Quantiferon -TB Gold Testinin Uygulanması	47
4.2.1.Birinci Basamak	47
4.2.2. İkinci Basamak	48
4.2.3.Uygulama	48
4.2.4. İstatistiksel Değerlendirme	50
5. BULGULAR	51
6. TARTIŞMA	64
7. KAYNAKLAR	77
8. ÖZGEÇMİŞ	84

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Tüberkülin Cilt Testi Reaksiyonu Ölçümü	36
Tablo 2.	T-hücreleri tarafından salınan IFN- γ miktarının ölçümü üzerine dayandırılan testler ve bu testlerin özellikleri	39
Tablo 3.	Tüberkülin Cilt Testi ve RD1 bazlı IFN- γ Testinin Performans ve İşlevsel Özellikleri.	40
Tablo 4.	Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na Göre Koruyucu İlaç Tedavisi Uygulaması.	43
Tablo 5.	Çalışma gruplarının BCG, TCT, QFT ve akciğer grafisi sonuçları.	52
Tablo 6.	Çalışma gruplarının görevlerine göre TCT karşılaştırması.	55
Tablo 7.	Çalışma gruplarının görevlerine göre TCT değerlerinin karşılaştırılması.	56
Tablo 8.	Çalışma gruplarının görev şekline göre QFT-G testi karşılaştırılması.	57
Tablo 9.	Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testi değerlerinin karşılaştırılması.	58
Tablo 10.	Quantiferon-TB Gold testi pozitif-negatif grupları ile çalışma süresi karşılaştırılması.	59
Tablo 11.	TCT pozitif negatif grupları ile çalışma sürelerinin karşılaştırılması.	60
Tablo 12.	BCG aşı sayısı ile TCT değerinin karşılaştırılması	61
Tablo 13.	BCG aşı sayısı ile QFT-G testi değeri karşılaştırılması.	62
Tablo 14.	TCT grubuna göre çalışma sürelerinin karşılaştırılması.	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	<i>Mycobacterium</i> 'ların sınıflandırılması	9
Şekil 2.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> bakterisinin hücre duvar yapısı	11
Şekil 3.	Tüberkülozda konak cevabı ve granülom formasyonu	14
Şekil 4.	Tüberküloz enfeksiyonunda T hücrelerinin rolleri	20
Şekil 5.	Tüberküloz enfeksiyonunun tüm fazları	20
Şekil 6.	Antijen tanıma ve gama IFN salınımı	30
Şekil 7.	Tüberkülin Cilt Testi ve IFN- γ Araştırmasına Dayanan Testlerin Çalışma Prensipleri	42
Şekil 8.	Çalışma gruplarının görev dağılımları.	51
Şekil 9.	Görev şekline göre TCT karşılaştırması Meslek grupları ile TCT değeri karşılaştırmasını gösterir grafik.	55
Şekil 10.	Görevlerine göre TCT değerlerinin karşılaştırılması.	56
Şekil 11.	Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testi karşılaştırılması.	57
Şekil 12.	Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testi değerlerinin karşılaştırılması.	58
Şekil 13.	TCT pozitif – negatif grupları ile çalışma süresi karşılaştırılması.	59
Şekil 14.	TCT pozitif negatif grupları ile çalışma sürelerinin karşılaştırılması	60
Şekil 15.	BCG aşı sayısı ile TCT değerinin karşılaştırılması.	61
Şekil 16.	BCG aşı sayısı ile QFT-G testi değeri karşılaştırılmasını gösterir grafik.	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ARB	: Asido Rezistan Basil
BCG	: Bacille Calmette-Guerin
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFP-10	: Culture Filtrate Antigen
CL	: Korelasyon
ÇİD-Tbc	: Çok İlacı Dirençli Tüberküloz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ELİSPOT	: The Enzyme-Linked Immuno Spot
ESAT-6	: Early Secreted Antigenic Target
EZN	: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
Fas-Fas L	: Fas-Fas Ligand
GAD	: Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
Hİ	: Hücresel İmmünite
IFN-γ	: İnterferon Gama
İL	: İnterlökin
INH	: İsoniazide
İNOS	: İnducible Nitric Oxide Synthase
LAM	: Lipoarabinomannan
LJ	: Lövenstein-Jensen
LTBI	: Latent Tüberküloz İnfeksiyonu
LZR	: Ligaz Zincir Reaksiyonu
MCP-1	: Monocyte Chemotactic Protein 1
MGIT	: Mycobacterium Growth Indicator Tube
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NALC	: N-Asetil-L-Sistein

NaOH	: Sodyum Hidroksit
NKT	: Natural Killer T Hücreleri
NTM	: Non-Tüberküloz Mikobakteri
PPD	: Purified Protein Derivative
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
QFT-G	: Quantiferon TB-Gold In Tube Test
RNA	: Ribonükleik Asit
SGOT	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TB	: Tüberküloz
TCT	: Tüberkülin Cilt Testi
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
Th	: T Yardımcı Hücreler
TMA	: Transkripsiyon Bazlı Amplifikasyon

1. ÖZET

Tüberküloz (TB), geçmişten günümüze infeksiyon hastalıklarında daima önemli bir yere sahip olmuştur. Son zamanlarda giderek artan küresel çabalara rağmen TB olgularının sayısı hızla artmaktadır. Tüberküloz için bilinen ilk tanı testi tüberkülin cilt testi (TCT)'dir. Fakat TCT, tanıda bazı yönleriyle kısıtlılık göstermektedir. Son yıllarda, TCT'ne oranla daha spesifik sonuç veren çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda, latent tüberküloz infeksiyonu tanısında TCT ile Quantiferon-TB Gold in Tube (QFT-G) testinin tanısal değeri hastane çalışanlarında araştırılarak bu iki testin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Latent tüberküloz infeksiyonu tanısında TCT ile QFT-G testini karşılaştırmak amacıyla hastane çalışanlarında yapmış olduğumuz bu çalışmamıza, Fırat Üniversitesi Hastanesinde çalışan 71 gönüllü sağlık çalışanı dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm sağlık çalışanlarına anket formu düzenlenmiştir. Çalışma grubuna, daha önce TCT yaptırıp yaptırmadıkları sorgulanmış ve Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşısı skar sayıları ile birlikte anket formuna kaydedilmiştir. Ayrıca akciğer filmleri çektirilmiştir. Bu çalışma grubundan, QFT-G testi için üretilmiş yüzeyi antijenle kaplanmış özel tüplere kan örnekleri alındıktan sonra, TCT olan Purified Protein Derivative (PPD) uygulanmıştır.

Çalışmamızda TCT'leri, 0-4 mm, 5-14 mm, 15 mm üzeri olmak üzere üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. TCT'nin 15 mm üzerindeki QFT-G pozitiflik oranı %12,67 olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Bu sonuç, TCT endurasyon çapının, QFT-G testi pozitif olma olasılığı ilgili bir bağlantısının olmadığını gösteriyor.

Quantiferon-TB Gold testinin, avantajları ve dezavantajları dikkate alındığında, BCG aşılması ile TCT sonucuna göre ülkemizde olduğu gibi rutin aşılanmaların uygulandığı topluluklarda, numune toplama kolaylığı, sonuçların kısa sürede elde edilmesi ve hastayla bir kez karşılaşılması gibi avantajları dikkate alınarak hastane çalışanlarında olduğu gibi TCT'ne alternatif olarak kitle taramalarında kullanılabilir olacağı sonucuna varılmıştır.

Aktif hastalık oluşturma olasılığı yüksek olan vakaların tespit edilmesinde QFT-G testi ile TCT pozitif kontrol gruplarının karşılaştırıldığı uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tüberkulin cilt testi, QuantiFERON-TB Gold testi, latent tüberküloz enfeksiyonu, tüberküloz.

2. ABSTRACT

COMPARISON OF TUBERCULIN SKIN TEST AND QUANTIFON TB GOLD TEST IN DIAGNOSIS OF LATENT INFECTION IN HOSPITAL STAFF

Throughout human history, tuberculosis have had an important place in infectious diseases. In recent years despite a growing global effort, the number of new tuberculosis cases are rapidly increasing. Tuberculin skin test is the first known immunological diagnostic tool in tuberculosis. However, tuberculin skin test has limitations in diagnosis with some aspects. As a result of studies in recent years, compared to the tuberculin skin test, studies which more specific results are made.

In our study, we aimed to investigate tuberculin skin test and Quantiferon TB Gold test in the diagnosis of latent tuberculosis infection in hospital employees and to compare the efficacy of these two tests. In our study, 70 volunteer health workers were taken from Firat University Hospital employees. A questionnaire form was created for all health care workers who enrolled in the study. Tuberculin skin testing initially be questioned and was recorded in the form. Number of Bacille Calmette-Guerin scar from the study participants was recorded and chest X-rays were taken. First, blood samples have been taken to special tubes that surface coated with antigen and produced for Quantiferon kits, then tuberculin skin tests were applied to employees.

There wasn't a statistically significant correlation between enduration diameter of Quantiferon TB Gold test and tuberculin skin test in a positive direction at % 18. (Spearman correlation coefficient 0.433, $p < 0.01$). In our study,

we evaluated tuberculin skin tests with separating groups as over 0-4 mm, 5-14 mm, 15 mm. Tuberculin skin test which was over 15 mm, Quantiferon TB Gold positive rate has been found 18% ($p < 0.01$). So, this shows us there isn't an association between induration diameter of tuberculin skin test and positive QuantiFERON TB Gold test.

In communities where re-immunization has been applied according to routine Bacille Calmette-Guerin vaccination and tuberculin skin test results like our country, we might suggest Quantiferon TB Gold test as an alternative tuberculin skin test for mass screening like hospital staff taking into consideration disadvantages and advantages of this test as easy of sample collection, obtain results in a short time and to be encountered once the patient.

For use Quantiferon TB Gold test in clinical practice and to reveal cases which have higher possibility of creating active disease, it should be standardized, cost reduction and compared long term studies should be done with tuberculin skin test as positive control.

Key Words: Tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB Gold-inTube, latent tuberculosis infection, tuberculosis.

3. GİRİŞ

Sağlık sektöründe görev yapan sağlık personelleri, gerek hastanelerde gerekse hastane dışındaki birimlerde sağlık hizmeti veren kuruluşlarda çalışan geniş bir kitleyi oluşturmaktadır (1). Sağlık çalışanlarının, hastane kaynaklı infeksiyonlardan etkilenmeleri, bulundukları topluma, görev yaptıkları sağlık kuruluşlarına ve etkilendikleri mikroorganizmaların özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Solunum yolu ile bulaşan infeksiyonlar sağlık çalışanlarında iş gücü kaybına neden olan etkenler arasında önemli bir yere sahiptir. Diğer mesleki gruplarla karşılaştırıldığında, sağlık personelinin hasta ile temas veya solunum yolu ile bulaşabilen tüberkülozla karşılaşma oranı daha yüksektir. Tüberküloz hastası ile temas halinde olmak tüberküloz infeksiyonunun oluşması için yeterlidir ve hastane çalışanları bu bakımdan büyük risk altındadırlar (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 yılında yayınladığı küresel raporda, 2015 yılında Çin, Hindistan ve Afrika kıtasından 17 ülkenin de dahil olduğu 90 ülkeden elde edilen veriler neticesinde, tüberkülozda yeni olgu sayısının 10.4 milyon olup hastalık nedeniyle 1.8 milyon kişi (Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile infekte) yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (3).

Yapılan tahminlere göre kayıt altına alınan olgu sayısı sırayla 1990 yılında 7.6 milyon ve 3.7 milyon, 2010 yılında ise 8.8 milyon ve 5.8 milyon olarak bildirilmiştir. Buna göre olgu sayısı %65 olup bu olguların tedavi başarısı ise %87 olarak kayıtlara geçmiştir. Ayrıca Avrupa kıtası %67 tedavi başarısı ile diğer dünya ülkeleri arasında ortalamanın altında kalmıştır. Çoklu ilaca dirençli tüberkülozlu hasta (ÇİD-TB) sayısının 2010 yılında 290.000 olduğu ve bu

olguların ancak altıda birinin (elli üç bin) kayıt altına alınarak tedavi edildiği bildirilmektedir (4).

Türkiye'de tüberküloz verileri, 2005 yılından beri DSÖ tarafından benimsenmiş ve önerilmiş olan Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) Stratejisi'nin tüm unsurları uygulanarak toplanmaktadır. Bu stratejinin yurt genelinde %97,6 oranında yapıldığı bildirilse de bu süreçte ciddi aksaklıkların olduğu ve gerçek manada doğrudan gözetimli ilaç içirilmediği bilinmektedir. Türkiye'de 2009 yılında toplam 17.402 hasta kayıt altına alınmıştır. Bu hastalardan 10.519 kişi erkek (%60,4), 6.883'ü (%39,6) kadın olarak belirtilmiştir. Toplam prevalans 100 binde 24 olarak bildirilmektedir. Toplam 17.402 hastadan 15.943'ü ilk defa tüberkülozla infekte olmuş yeni hasta, geri kalan 1.459'u ise daha önceden tedavi görmüş hasta olarak bildirilmiştir (5). Bu olgulardan akciğer tüberkülozuna yakalanan bireylerin %88,5'ine bakteriyolojik yönden tetkik yapılmış; mikroskopik pozitiflik oranı %70, kültür pozitiflik oranı ise %77,9 olarak bildirilmiştir. Kültür pozitif olan hastaların ilaç duyarlılık testlerinde, 4.320 hastanın %19'unda en az bir ilaca direnç, %5,1'inde ise ÇİD-TB saptanmıştır (5).

Prevalans, DSÖ tarafından tüberküloz kontrol programlarının başarı göstergesi olarak tanımladığı indikatörlerden biridir. Türkiye'de yapılan araştırmalar neticesinde 2009 yılında tüberküloz prevalansı 25.10^{-4} olarak bildirilmektedir. Elde edilen bu veriler ışığında DSÖ'nün 2015 yılı için hedeflediği ve 1990 yılına göre prevalansı yarıya düşürme hedefine ulaşmıştır. Diğer başarı indikatörlerinden olgu bulma oranı ve tedavi başarısına bakıldığında ise sırayla bu oranlar %81 ve %91 ile hedeflenenin üstünde bulunmuştur (5).

Türkiye’de tüberküloz insidans hızı 2002 yılından 2011 yılına kadar geçen sürede 33.10^{-4} ’den 24.10^{-4} ’e kadar inmiştir. Türkiye’nin bulunduğu DSÖ Avrupa Bölgesi’nde ise 2011 yılı tüberküloz insidans hızı 42.10^{-4} olarak bildirilmiştir. Tüberküloz nokta prevalans hızı baz alındığında Türkiye’nin 2002 yılından 2011 yılına kadar geçen sürede 38.10^{-4} ’den 24.10^{-4} düşmüştür. Kayıtlara göre Türkiye’nin içinde yer aldığı DSÖ-Avrupa Bölgesi’nde ise 2011 yılı tüberküloz nokta prevalans hızı 56.10^{-4} olarak görülmektedir. Türkiye’de tüberkülozun 2011 yılı insidans hızı ve nokta prevalans hızı 24.10^{-4} , mortalite hızı ise $0,72.10^{-4}$ olarak değerlendirilmiştir. Türkiye’nin 2011 yılı tüberküloz için vaka bulma hızı %85 olarak verilmiştir. Bu oranlar ülkelerden bildirilen tüberküloz olgu sayıları ve diğer bazı parametrelerin kullanılmasıyla hesaplanmaktadır. Türkiye için bildirilen vaka bulma hızı değeri (%85) DSÖ’nün hesapladığı tahmini olgu sayısı ile kayıtlı olgu sayıları arasındaki farkı yansıtmaktadır (6).

2010 yılı için, Türkiye’de varolan yeni yayma pozitif olgularda tedavi başarı oranı %91 iken önceden tedavi almış olgularda başarı oranı %69 olarak bildirilmiştir. Türkiye, yeni yayma (+) olgularda %91 tedavi başarı oranı ile DSÖ Avrupa Bölgesinde bulunan 53 ülke içerisinde 4. sırada yer almıştır (6).

Tüberkülozda erken ve doğru tanı hastalığın kontrol edilmesinde ve tedavi sürecinde çok önemlidir. Özellikle infeksiyonu kontrol altına almada, toplumdaki latent tüberküloz infeksiyonu olan olguların ortaya çıkarılması büyük önem arz etmektedir. TCT, altın standart bir test olmadığından tüberkülozun tanısında yıllar boyunca tüberküloz kültür yöntemi kullanılmıştır. TCT, latent tüberkülozla infekte kişilerde bugün için hala önemini koruyan bir tanı aracı olarak kullanılmasının nedeni, aktif hastalık riskini öngörebilmesinden

kaynaklanmaktadır. TCT yapılarak tanısı konmuş latent tüberkülozlu olguların tedavisi, aktif hastalık oluşma riskini %90 oranında azalttığı bildirilmektedir (7).

Tüberkülozun tanısı, genellikle Asido Rezistan Basil (ARB) boyama yöntemi kullanılarak yapılmaktadır. Hızlı sonuç elde edilmesi için alınan uygun balgam örneklerinin dekontaminasyon işlemlerinden sonra uygun bir şekilde boyanması gerekmektedir. Fakat klinik materyalde bakteri miktarı az ise yalancı negatiflik ile sonuçlanabilmektedir. Akciğer tüberkülozu ilerlemiş hastalardan tanı için gerekli olan uygun balgam örneği alınabilirken, akciğerde minimal lezyonları olan, ekstrapulmoner tüberkülozlu olan veya özellikle çocuklar gibi uygun örnek veremeyen olgularda tetkik için örnek almak kolay değildir. Tüberküloz tanısı için kullanılan altın standart yöntem kültürdür. Fakat kültür yönteminde sonuç alabilmek için uzun süre beklemek gerekmektedir. Tüberkülozun tanısı kullanılan diğer bir yöntem ise bronkoskopi ile histopatolojik incelemenin yapılmasıdır (7).

2005 yılında ABD’de yayınlanan *Mycobacterium tuberculosis*’in Bulaşmayı Önlemeye Yönelik Kurallar isimli bildirmede Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centersfor Disease Control and Prevention-CDC) bu gibi Sağlık Bakım Kurumlarında çalışan personellerde tüberküloz için QFT-G testini önermişlerdir (8)

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada, hastane de görev yapan sağlık çalışanlarında, TCT ve QFT-G testi kullanılarak latent tüberküloz sıklığının ölçülmesi, bu testlerin arasındaki uyumun belirlenmesi ve bunların latent tüberküloz risk faktörleri ile korelasyonunun saptanması amaçlanmıştır.

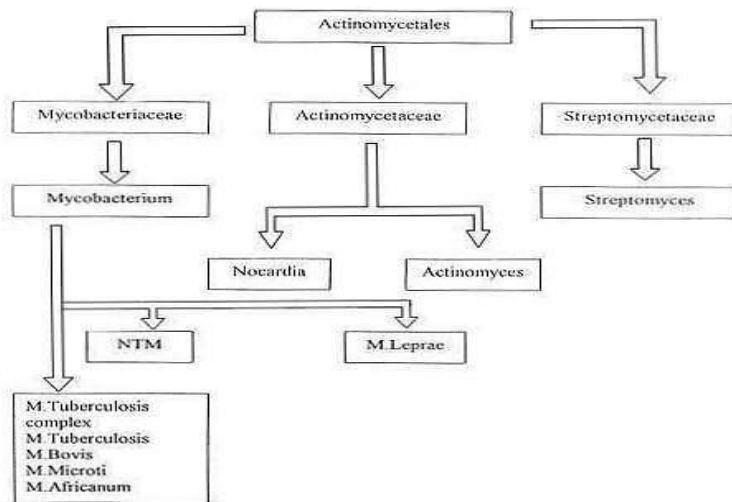
3.1. Genel Bilgiler

Mycobacterium ismi, Yunan dilinde fungus ‘fungus’ (myces) ve ‘küçük çubuk’ (bakterion) kelimelerinin türetilmesiyle meydana gelmiştir. İsimde yer alan fungus, sıvı (broth) besiyerlerinde bu mikroorganizmanın büyüme paterninin mold benzeri olmasından kaynaklanmaktadır (9).

Tüberküloz, “*Mycobacterium tuberculosis complex*” denilen *M.africanum*, *M.microti*, *M.tuberculosis*, *M.bovis* gibi bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, dokulara yerleşerek enfeksiyona neden olan ve bunun sonucunda oluşan granülomlar ile teşhis edilen, çeşitli klinik görünümde olan, kronik bir bakteriyel enfeksiyondur. Tüberküloz hastalığına neden olan türlerinden sıklıkla %97-99 oranla *M.tuberculosis* basili sorumludur (10).

M. tuberculosis basili ilk defa 1882 yılında Robert Koch adında bir bilim adamı bulmuştur. Koch basili diye adlandırılan bu basile, geliştirdiği patolojik yapıya göre bu bilim adamının ismi verilmiş olup bakterinin boyaya vermiş olduğu tepkiye göre de ARB olarak adlandırılmıştır(11).

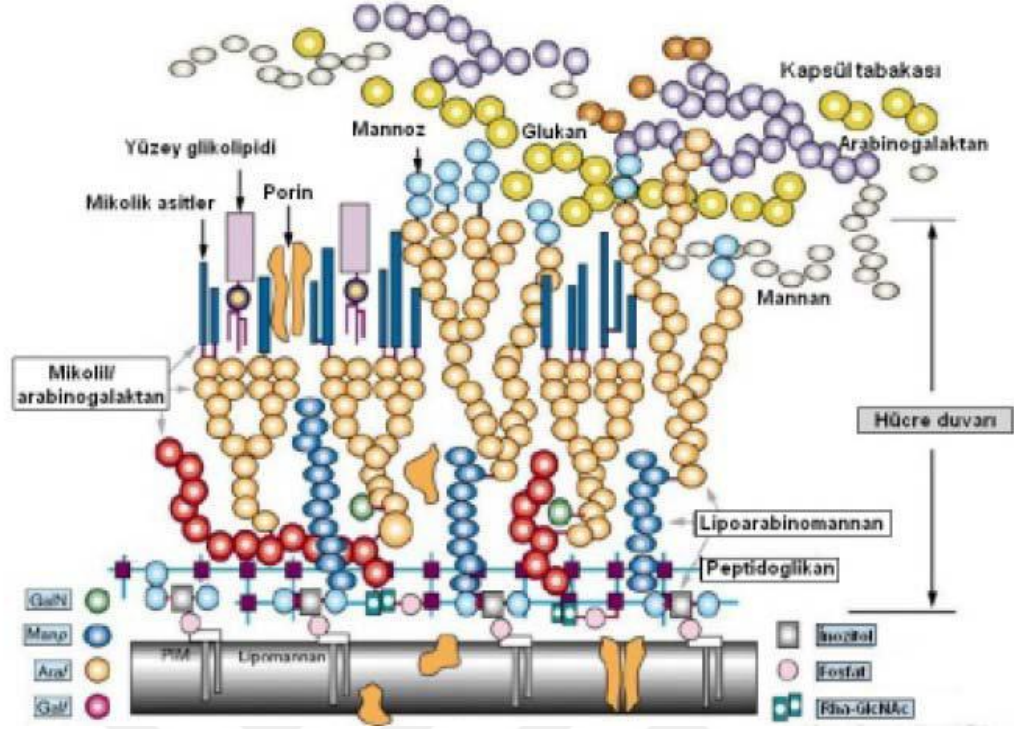
Mycobacterium’ların sınıflandırılması Şekil 1’de gösterilmiştir:



Şekil 1. *Mycobacterium*’ların sınıflandırılması (12).

Yapısal olarak incelendiğinde tüberküloz basilinin uzunluğu 2-4 µm, genişliği 0.3 µm ile 0.6 µm arasında, düz veya eğri basiller şeklinde görülmektedir. *Mycobacterium* türlerini diğer basillerden ayıran en önemli farkı hücre duvarının kalın olmasıdır. Bu özellik sayesinde aside dirençli basil olarak adlandırılan mikobakteriler %95 etil alkol ve %3 hidroklorik asit (asit-alkol) tarafından dekolorize edilememektedirler. Hücre duvarındaki yüksek lipid düzeyi aside direncin esas nedenidir. *M.tuberculosis* basilinin duvar yapısı incelendiğinde, birbirine kovalent bağlarla bağlı üç büyük molekül göze çarpmaktadır. Bu moleküller; peptidoglikan, arabinogalaktan ve mikolik asitlerdir. Bu üç yapının hücre duvarının plazma membranına bağlantı noktası bir lipopolisakkarid olan lipoarabinomannan (LAM)'dır (13). Mikolik asitin içeriğine bakıldığında beta-hidroksi yağ asidi çeşidi olduğu, hücre duvarında fazla miktarda yer aldığı ve hücre duvar ağırlığının %50'den fazlasını oluşturduğu bilinmektedir. Hücre duvarının dış yüzeyi glikolipidile mikolik asit tabakasının birleşmesi sonucu oluşmuştur. Kord faktör (trehaloz 6-6'dimikolik asit) formasyonunun oluşumunda glikolipid bileşenleri önemli yer alırlar (14). Mikobakterilerde, kemotip-IV peptikoglikanlar hücre duvarının en önemli özelliği olup basile şeklini veren, hücre duvarına bütünlük kazandıran ve sert yapının oluşmasını sağlayan yapıdır. Bu tabakanın üzerinde arabinogalaktan tabakası bulunur. Arabinogalaktan, arabinoz ve galaktozdan oluşan bir polisakkariddir (15).

Mycobacterium tuberculosis bakterisinin hücre duvarı ve içeriği Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin hücre duvar yapısı (12).

M. tuberculosis'in üremesi yavaş olup, bölünme süresi 15-20 saat arasındadır. Kolonilerin görünür hale gelecek şekilde büyümesi için en az 3 haftalık bir sürenin geçmesi ile birlikte genellikle standart kültür ortamlarında bu süre 4-6 haftadır. Elverişsiz koşullara karşı oldukça dayanıklı olup uzun süre canlı kalabilen bir özelliğe sahiptir (16).

3.1.1. Tüberküloz Patogenezi

M. tuberculosis basilleri, havada basil içeren damlacıkların solunması sonucu alveollere kadar ulaşır. Buraya gelen basiller ilk aşamada yok edilebilir, edinsel immünite ile basillerin çoğalması durdurulabilir veya enfeksiyonu takiben çoğalarak tüberküloz oluşturabilirler (17). Çevresel koşullar, tüberküloza maruz kalma süresi ve sıklığı, solunum yoluyla havada asılı bulunan *M. tuberculosis* taşıyan damlacıkların akciğere gidip yerleşmesi sonucu bireylerin kaç tanesinin

infekte olacağı yoğunluğunu belirler. İnfeksiyonun başlangıcında bazı kişiler *Mycobacterium* bakterilerini azda olsa bronş veya alveoler düzeyde uzaklaştırır. Tüberkülozun %90'ından fazlasında akciğere basil yayılmadan ilk immün cevap ile sınırlandırılarak klinik tüberküloz oluşumu engellenir. Hastalığın meydana gelmesi, konağın gösterdiği direnç ile basilin patojenitesi arasındaki dengeye bağlıdır. Tüberküloza karşı konağın göstermiş olduğu immün yanıtta doğal ve edinsel bağışıklık birlikte hareket etmektedir (18).

3.1.2. Tüberküloz İnfeksiyonlarında Doğal İmmünite

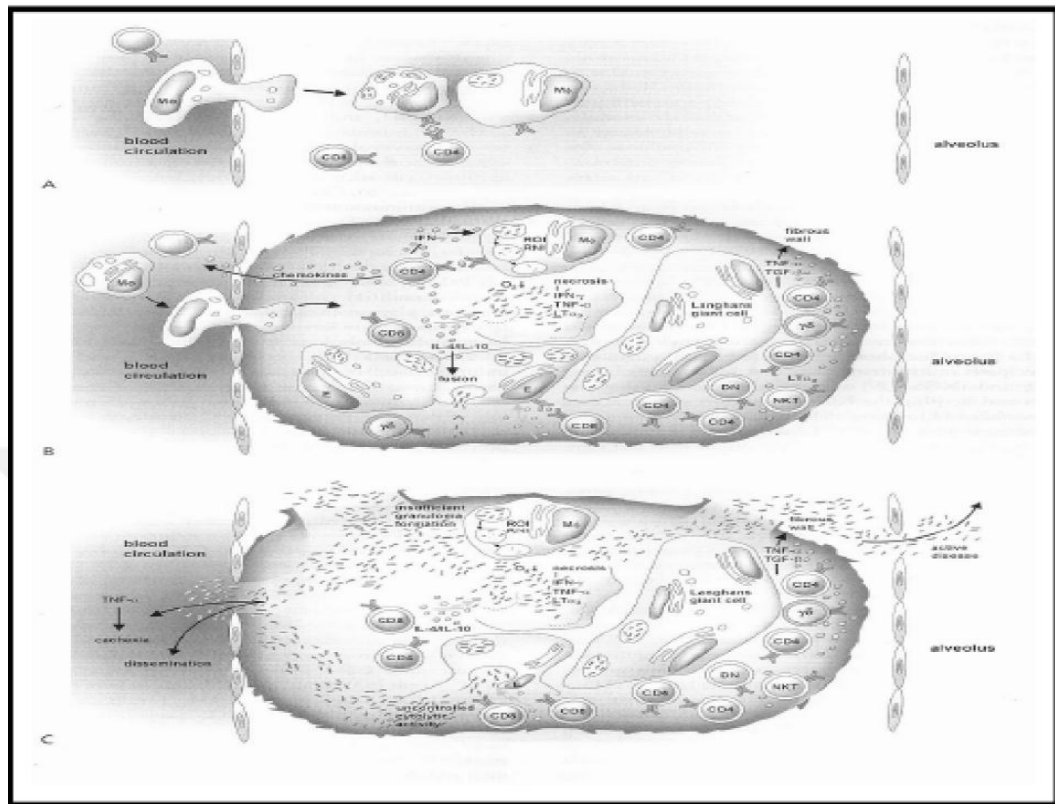
M. tuberculosis basilleri akciğer alveollerine ulaştıktan sonra, doğal immünitinin elemanları tarafından elimine edilebilir veya uygun koşullar sağlandığında burada üreyerek klinik görünümünü oluşturabilirler. Konak tarafından gösterilen doğal immünite; solunum yolundaki engeller, fagositoz, fagositik hücrelerden salınan oksijen ürünleri ve reaktif nitrojen, inflamatuvar hücrelerin salgıladıkları sitokinler, makrofajların yapısının değiştirmesi, genetik faktörler ve apoptoz rol oynamaktadır (19).

3.1.3. İnfeksiyonun Erken Evresinde Tüberküloz Patogenezi:

Alveolar makrofajlara ulaşan basiller fagosite edilirler. İmmün sistemle karşılaşan basiller, makrofajlarda yer alan fagolizozomlarda üreyerek çoğalır ve burada metabolizmasını azaltarak dormant hale geçerler (20). *M.tuberculosis*'in fagosite edilmesi alveollerde yer alan çeşitli reseptörler aracılığıyla yapılmaktadır. Patojenin üzerinde yer alan ve farklı kalıpları algılayan bu reseptörler fagositozun hangi reseptör aracılığıyla gerçekleştiği ve buna karşı verilen immün yanıtı da etkiler. *M.tuberculosis* Fc reseptörü ile opsonize İmmünglobülin G (IgG) fagosite

edildiğinde makrofajın üzerindeki antimikrobiyal yapılar aktifleşirken, kompleman reseptör 3 (CR3) aracılığıyla fagositozda immün cevap oluşmamaktadır. İnfekte makrofajlar içindeki fagozomlar erken evrede sabitlenerek fagolizozoma dönüşememekte ve nedeni tam olarak bilinmeyen bu aşamda basiller parçalanmamaktadırlar. Böylelikle içinde tüberküloz basili taşıyan makrofajlar, basillerin vücuda yayılmalarını önlerler. Tüberküloz infeksiyonu başlangıcından sonra konakta yaklaşık bir ay içerisinde hücresel immün yanıt ve aktive olmuş C5a, interlökin-8 (IL-8), Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP-1) gibi faktörler aracılığıyla dolaşımdan gelen CD4⁺ yardımcı T hücre (Th) ve CD8⁺ sitotoksik T hücre ile granülom oluşur (21). Doku makrofajı, epiteloid ve multinükleer gibi formlara dönüşen infekte makrofajlar buraya gelen T hücreleri aktifleştirecek olan sitokini salgırlar. Granülom yapısı; nekrotik doku, hücre debris ve ölü basillerden oluşan kazeöz nekrozun merkezde olmasıdır. Hücre dışında yer alan *M.tuberculosis* basilleri nekrozun granülom membranı ile merkezi arasında yer alır. *M.tuberculosis*'in burada yaşayabilmek için düşük oksijen içeren ortama adapte olma ve enerji kaynağı olarak lipidin kullanılması gibi stratejiler geliştirmesi son yapılan çalışmalar neticesinde ortaya çıkmıştır. Kazeöz merkezde bu lipitlerden bolca bulunur. Alveoler makrofajların fagositte ettiği ve yok edilemeyen *M.tuberculosis* basillerinin çoğalması ve infeksiyonun ilerlemesi granülom oluşumu sayesinde engellenir (22). T hücre ve makrofajların aktive olması bu dönemde dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gereken bir husustur. İnfekte hücre apoptozu veya aşırı miktardaki sitotoksik aktivite granülomun bütünlüğünün bozulmasına ve bunu sonucunda da *M.tuberculosis* basillerinin lezyondan yayılmasına neden olabilir (23).

Tüberkülozda konak cevabı ve granülom formasyonu Şekil 3'te gösterildiği gibidir.



Şekil 3. Tüberkülozda konak cevabı ve granülom formasyonu (23).

Basilin, primer infeksiyon bölgesinde sınırlı kalmasının nedeni patojen ile hücrel immünite arasında kurulan dengeden kaynaklanmaktadır. Bu nedenden dolayı basil elimine edilemez. Yıllar sonra immünite aleyhine bozulan bu dengenin malnütrisyon, steroid tedavisi, HIV, yaşlanma vs. gibi durumlar neticesinde *M.tuberculosis*'in tekrar aktive olmasına yol açarak ve basilin akciğerin tamamına veya vücuttaki organlara yayılmasıyla reaktivasyonuna neden olarak sekonder tüberkülozu meydana getirebilir. Akciğer tüberkülozunun ilk infeksiyondan kavite oluşumuna kadar ki immünopatogenezi beş ayrı aşamada evrelendirilmektedir (17,18):

•**Evre I:** İnfeksiyonun başlangıç evresi (Tüberküloza neden olan basillerin alveolar makrofajlarca fagosite edilmesi).

•**Evre II:** Birlikte yaşam, basillerin üremesi, granülomun meydana geldiği evre (10,24,25).

•**Evre III:** İnfeksiyonun kontrol altına alındığı evre: *M.tuberculosis* basillerinin solunmasından 2-6 hafta içerisinde etken olan mikroorganizma için vücut tarafından geliştirilen immün cevabın oluştuğu, primer infeksiyon ve **Ghon odağı**'nın meydana geldiği evredir. Tüberkülin testi bu aşamada pozitifleşir. Bu pozitifliğin oluşmasına Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık (GAD) reaksiyonu aracılık etmektedir (26).

•**Evre IV:** Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık (GAD) ile Hücresel İmmünite (HI) arasında etkileşimin meydana geldiği evre.

•**Evre V:** Kavite oluşumunun ve erimenin (Likefaksiyon) meydana geldiği evre: Konak tarafından *M.tuberculosis* antijenlerine karşı meydana gelen GAD reaksiyonu ve hücresel immünite gibi immünolojik yanıtlar hastalığın tipini belirlemektedir (27,28).

3.1.4. Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık, antijenlere karşı konak tarafından oluşan bir yanıt olup, uzun olmasıyla birlikte yavaş devam etmektedir. Burada yer alan makrofaj hücreleri patojene ait antijenik peptitleri Major Histocompatibility Complex II (MHC-II) molekülleri vasıtasıyla Th1 sunar. CD4⁺ Th1 lenfositleri, antijene özgü aktive olmasından dolayı, tekrar aynı antijenle karşılaşıldığında, MCP-1, İnterferon gama (IFN-γ), Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF-α)

(lenfotoksin), Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) gibi inflamasyon mediatörlerin salınımı gerçekleşir. Bu şekilde zamanla granülomatöz tip reaksiyon gelişmesine neden olan GAD reaksiyonu meydana gelmektedir. GAD pasif olarak aktarılamadığından bu olayı hücresele immün yanıtı takip etmektedir (25). PPD reaksiyonu bir çeşit GAD reaksiyonu olup, GAD'tan, glikolipit (kord faktörü) ve LAM gibi antijenleri de kapsama alanı içerisine alır. Konakta oluşan hücresele immün ve GAD yanıtları, buradaki tüberküloz bakterilerinin replikasyonlarını aynı miktarda inhibe ederler. Hücresele immün cevap, fagositozla yakaladıkları basillerin yok edilmeleri için makrofajları aktiveleştirerek, GAD ise aktive olmamış makrofajlar üzerinde bulunan ve üzerinde basil içeren bu şekilde komşu dokuları parçalayıp basillerin burada çoğalması için uygun hücre içi ortamı ortadan kaldırarak sağlar. HI'nin makrofaj aktivasyonunu sağlaması için GAD reaksiyonu sonucu oluşan nekroz konağa zaman kazandırır. HIV nedeniyle immünitesi baskılanmış kişilerde GAD reaksiyonu sırasında meydana gelen nekrotik bölgeden içeri giren antijenler, aktive olmamış veya aktivitesi zayıf olan yerel makrofajlar tarafından fagosit edilir, fakat sindirilemezler. GAD yanıtının tekrarlanmasıyla ancak makrofajların basilleri durdurması gerekmektedir. Bu yanıt tekrar ettikçe kazeöz nekrozlar genişleyerek primer tüberkülozun oluşumu gerçekleşir. *M.tuberculosis* basilleri akciğerden diğer organlara lenfo-hematojen yolla yayılım gösterir ve akciğer damarlarının duvarında oluşan kazeöz odağın açılması ile miliyer ve disemine tüberküloz gelişir. Konakta meydana gelen GAD reaksiyonu buradaki dokuları yıkarak, kazeöz nekrozuna, erimeye ve kavite oluşumuna da neden olur. Tüberküloz

vakalarında görülen akciğerdeki hasarlar (kazeifikasyon, likefaksiyon ve kavitasyon), konaktaki GAD yanıtının oluşmasıyla meydana gelmektedir (29).

Primer enfeksiyonun, kişinin hücresel bağışıklığı tarafından ilerlemesinin durdurulmasıyla akciğer lenf ve kan yoluyla organizmada bulunan diğer doku ve organlara giden basillerin meydana getirdikleri küçük kazeoz odaklar makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Fibröz kapsülle çevrilen ve büyük olan kazeöz odaklar bu şekilde izole edilir (tüberküloma) (28).

3.1.5. Tüberkülozda Hücresel İmmünite

3.1.5.1. Sitokinler

M. tuberculosis enfeksiyonuna karşı immünitesi güçlü bireylerin çoğu, efektif olarak enfeksiyonu kontrol altına alırlar. Bu olayın gerçekleşmesi, sitokinlerin immün cevabı etkin olarak kordinasyonu ile meydana gelir. Kemokin ve proinflatuar sitokinler, lökositlerin mikobakteriyel odağa migrasyonunu ve granümatöz reaksiyonun başlamasını sağlarlar. İnfekte makrofaj ve dendritik hücreler, interlökin 12 (IL-12)'yi salgılayarak erken evrede tüberküloz basillerinin enfeksiyonunun kontrolünde rol oynamaktadırlar. IL-12; IL-10 ve IL-4'ün azalmasına, Th1 hücrelerinden interferon gama salınımına neden olur. Interlökin-12, Interlökin-12 reseptörü veya IFN- γ 'da defekt meydana gelmiş hastalar BCG disseminasyonuna ve *M. avium* enfeksiyonuna daha yatkındırlar. IFN- γ , TNF- α başta olmak üzere, TGF- β , lenfotoksin- α 3 granülom formasyonunun oluşmasında ve devamlılığında önemli rol oynamaktadırlar (30). IFN- γ ve TNF- α ortak hareketiyle, makrofajları aktiveleştirir ve bunlardan İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz (İNOS) salınımı, oksidatif moleküller ve reaktif nitrojen metabolitleri

meydana getirerek mikobakterinin neden olduğu infeksiyonu sınırlı hale getirirler. TNF- α seviyesinin düşmesi genel olarak konak ve patojen arasındaki dengenin bozulma riskini artırmaktadır. Bir diğeri görevi ise kemokin reseptörlerinin oluşumunu ve kemokin salınımını regüle etmektir (31).

3.1.5.2. CD4⁺ Th Hücreleri

Tüberkülozun meydana geldiği her aşamada CD4⁺ T hücreleri görev almaktadır. IFN- γ ve reaktif nitrojen metabolitlerinden bir miktar bağımsız olarak granülom içerisindeki tüberküloz basillerini kontrol eden bu hücreler CD8⁺ Tc ve CD4⁺ Th sayılarını granülomun yapısal bütünlüğü ile doğru orantılı olarak artmasını sağlar ve bu görev CD4⁺ Th hücrelerinin infeksiyonun kontrolündeki önemini göstermektedir. İmmün sistemi baskılanmış HIV(+) hastaların tüberküloz infeksiyonuna yakalanma riskine sahip olmaları bu nedenle aktif tüberküloz infeksiyonunun artması günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla görülmektedir (32,33).

3.1.5.3. CD8⁺ Tc Hücreleri

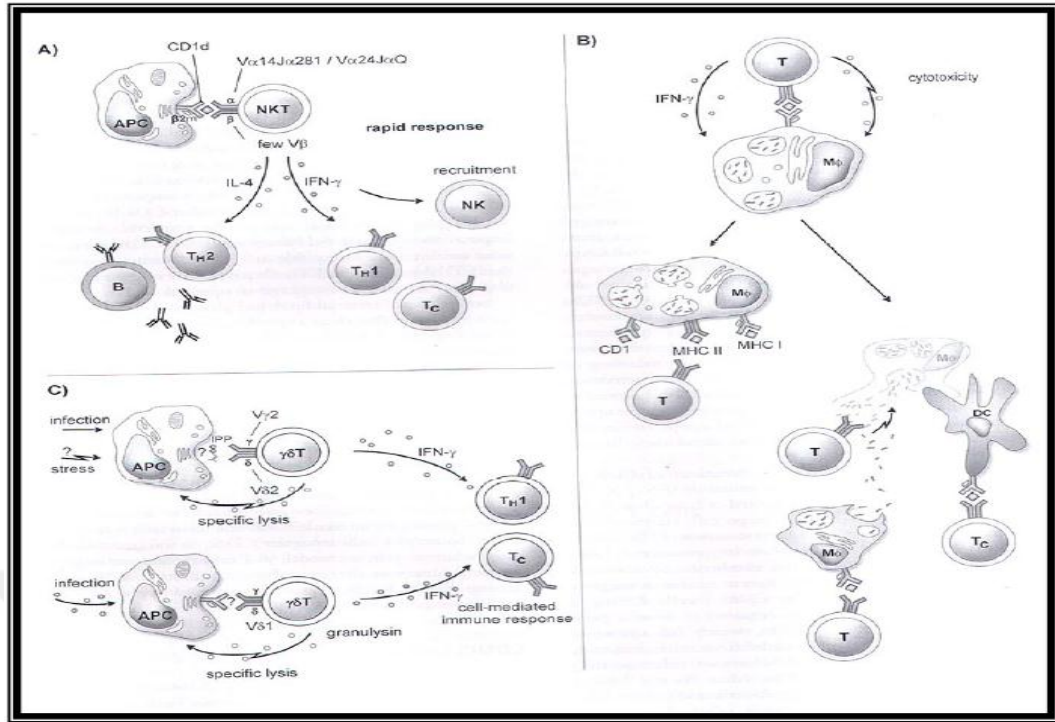
CD8⁺ Tc lenfositlerin CD4⁺ Th lenfositlere ek olarak *M.tuberculosis*'e karşı immün cevapta rol oynadığı bilinmektedir. IFN- γ gibi CD8⁺ Tc hücrelerinin iki rolü vardır; sitokinleri oluşturmak ve bakterinin direkt ölümüne yol açmak için infekte hücrenin parçalanmasını sağlamak. CD8⁺ Tc hücreleri lizis yapabilmeleri için hedef hücrelerde perforin ve granzimle veya Fas-Fas Ligand etkileşimi yapmaları gerekir. Mikobakteri yüklerini lizise uğrayarak boşaltan makrofajlar vasıtasıyla açığa çıkan basiller de dendritik hücreler ve aktive olmuş makrofajlar

ile ortadan kaldırılırlar. Son yapılan çalışmalarda, CD8⁺ Tc hücrelerinin *M.tuberculosis* basillerini direkt olarak yok ettiği bildirilmektedir (34).

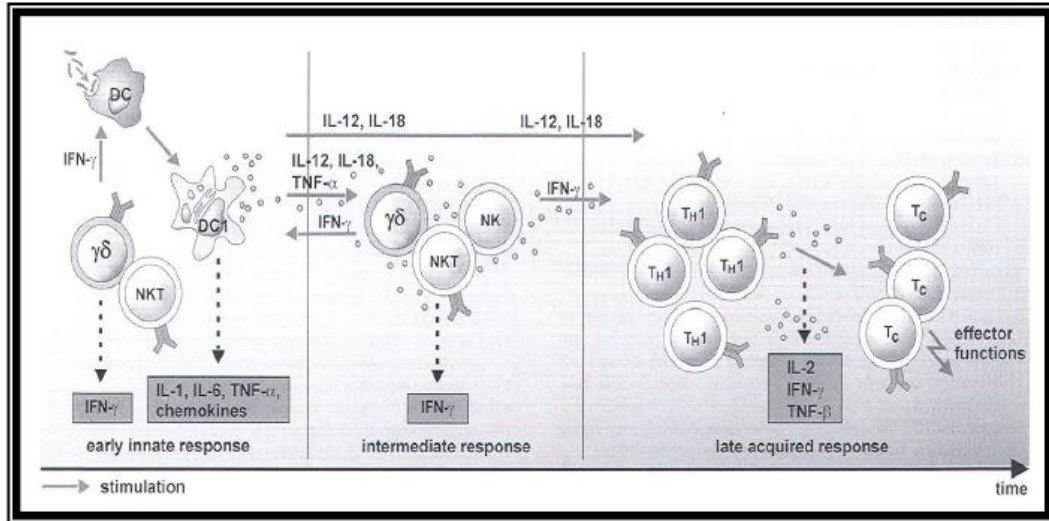
3.1.5.4. Diğer T Hücreleri

Major Histocompatibility Complex (MHC) antijenlerin sunumu sistemi, CD1 moleküllerinin glikolipid ve lipid antijenlerini sunmasıyla tamamlanır. CD1 ailesi antijen sunan moleküllerden oluşmuştur ve MHC'nin dışında yerleşmiş genlerde kodlanmaktadır. Tüberküloz enfeksiyonunda, profesyonel antijen sunan hücrelerde, hücresel düzeyde immün yanıtta görev alan Grup 1 CD1 molekülleri (CD 1a, CD 1b ve CD 1c) bulunur ve glikolipid, lipid yapısındaki antijen yapıları (LAM gibi...) özgün T hücrelerine sunum yaparlar. Bu moleküller antijen sunulan T hücre sitotoksik aktivite ve IFN- γ salınımı gibi birçok efektör mekanizmaya yol açabilmektedir. Bir diğer grup olan ve birçok hücrede bulunan Grup 2 CD1 (CD1d,...) molekülleri Natural Killer T (NKT) hücreleri ile etkileşime girer. Tüberküloza karşı oluşan immünitedeki rolü henüz net olarak bilinmese de CD1d-kısıtlı NKT hücrelerinin erken immün yanıtın regülasyonunda ve granülomun oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Gama, delta (Γ, δ) T hücreleri, mikobakteriye karşı verilen immün yanıtın erken ve hızlı safhasında yer alırlar (35).

Tüberküloz enfeksiyonunda T hücrelerinin rolleri ile tüberküloz enfeksiyonun tüm fazları şekil 4 ve şekil 5'te gösterilmiştir (17):



Şekil 4. Tüberküloz enfeksiyonunda T hücrelerinin rolleri (17).



Şekil 5. Tüberküloz enfeksiyonunun tüm fazları (17).

3.1.6. Spesifik Antijenler ve Patogenezdaki Roller

M. tuberculosis ve *M. bovis* kültür süzüntülerinde gösterilen, *M.tuberculosis* kompleksine karşı özgül antijen olan MPT64, Harboe ve arkadaşları tarafından ilk kez bulunmuş olup bu antijen 24 kDa ağırlığındadır.

Orta düzeyde lenfosit cevabına yol açan MPT64 antijeni ile TB hastalarında düşük oranda cevap alındığı yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. MPT64 patch testinin yüksek doz kullanılmasıyla sağlıklı birey ile hasta ayırımında %100 özgüllük ve %98,1 duyarlılığa sahip olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. BCG'nin bazı suşlarında da bu antijenin var olmasından dolayı tanı açısından sorun yaşanmaktadır (35,36).

Yakın geçmişte, Early Secreted Antigenic Target 6 (ESAT-6) adı verilen moleküler ağırlık bakımından düşük olan bir antijen kültür süzüntülerinden izole edilmiştir. Antijenin; BCG suşlarında olmadığı, *M.tuberculosis* Kompleks'te bu antijeni kodlayan genin bulunduğu ve *M.kansasii*, *M.marinum*, *M.szulgai* ve *M.flavescens* dışındaki diğer tüberküloz basillerinde bulunmadığı saptanmıştır. İlerleyen aşamalarda bu genin promotor bölgesi bulunmuş ve diğer bir antijen olan Culture Filtrate Protein 10 kDa, (CFP-10) aynı gen tarafından kodlandığı tespit edilmiştir. Bu genin bulunduğu diğer mikobakteri türleri içinde sadece *M.kansasii*'nin, bu antijenlerin tüberküloz tanısında kullanılması söz konusu olduğunda tüberküloz benzeri hastalığa neden olduğu da bilinmektedir. Fakat bu durum az da olsa infeksiyon oluşmasına neden olabilmektedir. ESAT-6/CFP-10: ESAT-6 ailesinden olan bu proteinler *M.tuberculosis* kültür süzüntüleri içinde üretilen küçük moleküllerdir. Mikobakteri ile infekte olan hastaların çoğunluğunda tanımlanan bu iki molekül immün baskılayıcı proteinlerdir (37,38).

3.1.7. Sağlık Çalışanlarında Tüberküloz Enfeksiyon Riski

1882 yılından beri sağlık çalışanlarının tüberküloz enfeksiyonuna yakalanma riski birçok bilim adamı tarafından dikkate değer bir konu olarak ele alınmıştır. Tüberküloz hastalığının, ayaktan veya tedavi sürecinde olan tüberküloz

hastalarından hastanede yatan diğer hastalara ve burada çalışan sağlık personellerine bulaşma riski taşıdığı 1950'li yıllardan sonra ortaya konmuştur. Heimbeck tarafından ilk olarak 1928 tarihinde TCT'i negatif olan hemşirelik bölümünde okuyup mezuniyet aşamasında olan 220 öğrencinin %95'inde konversiyon saptandığını ve bunlarında %22'sinde klinik tüberküloz ortaya çıktığını kanıtlamıştır (39). Tüberkülozun hastane içerisinde bulaşı hala günümüzde bir risk faktörü olarak dikkat çekmektedir. Risk faktörünün büyüklüğü prevalansa, hastane hizmetlerinden yararlanan hasta sayısının oranına, sağlık kuruluşunun şekline, sağlık hizmetlerinde görev alan meslek gruplarına, çalışılan birime ve tüberküloz enfeksiyon kontrol etkinliklerine bağlıdır. Tüberküloz bulaşı, laringeal tüberkülozu olan hastalardan, efektif tedavi görmemiş kişilerden yada yeterli derecede izolasyon koşullarına sahip olmayan ortamlardan gerçekleşir. İmmün yetmezlik tanısı konmuş veya bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerin ve çalışanların içinde yer aldığı bölgelerde daha dikkatli olunmalıdır. ÇİD-TB, sağlık çalışanlarında bildirilen tüberküloz salgınlarının başında yer almaktadır. Bu tür durumlarda ölüm oranı %43-93 olup tüberkülozun tanısından ölümle sonuçlanana kadar geçen zaman 1-4 ay kadar olabilmektedir. Tanı süresinin uzaması, tüberküloz ilaçlarına olan direncin zamanında farkedilmemesi ve hasta için gerekli olan etkin tedavide geç kalınması bu salgınlardaki önemli faktörlerin başında olduğunu göstermektedir. Bunların başlıca nedeni ise bulaşıcılığın uzun sürmesi, yapılan izolasyonun geç ve yeterli derecede olmaması, uygun solunumsal koruyuculuğun eksikliği, izolasyonda yapılan hatalar, havalandırmanın yetersiz olması ve disiplinsizliklerdir (40).

Ülkemizde tüberkülozla infekte olan kişilerin büyük bir kısmı tespit edilememekte, tespit edilen kişiler ise yeterince gözlem altına alınamamakta ve etkili şekilde tedavi edilememektedir. Koruyucu tedavi hakkında yapılan çalışmalarda yetersiz kalmaktadır. Ayrıca yine ülkemizde yapılan kontrol çalışmaları, motivasyon ve desteklerini büyük oranda kaybetmiştir. Toplumun, çalışanların ve hekimlerin eğitiminde yeterli derecede başarı kaydedilememiştir. Son yıllarda ülkemizin içine bulunduğu sosyo-ekonomik, siyasi ve kültürel anlamda değişimlerin meydana gelmesi neticesinde tüberküloz sorunu giderek ağırlaşmış, ülkemizde uygulanan verem savaş programı bu gelişimleri karşılamada yetersiz kalmıştır (41).

İlerleyen dönemlerde tüberküloz hastalığının meslek hastalığı olarak görülmesine ilave olarak bu meslek gruplarında çalışan kişilerde ÇİD-TB suşlarının varlığının ortaya çıkması kaçınılmaz olacaktır (42).

3.1.8. Tüberkülozda Tanı Yöntemleri

3.1.8.1. Bakteriyolojik Tanı

Tüberküloz varlığının bakteriyolojik tanı açısından avantajlı olmasının nedenleri, spesifik klinik ve radyolojik bulgularının ve doğru sonuç alma bakımından uygulaması kolay, ucuz serolojik ve moleküler tanı yöntemlerinin bulunmamasından, dünyada vazgeçilmez yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır (43).

Tüberkülozun bakteriyolojik olarak incelenmesi, gönderilen numunelerin direkt bakısı ve kültürü olmak üzere iki farklı şekilde yapılmaktadır. Direkt

bakının maliyeti az, hızlı sonuç alınan bir yöntem olması bakımından tüberküloz tanısında önemli yer almaktadır (43).

3.1.8.1.1. Direkt Mikroskopik İnceleme

Mycobacterium türlerinin aranması için gerekli olan numuneler mide açlık sıvısı, diğer solunum materyalleri (lavaj çeşitleri, transbronşial biyopsi gibi), idrar, balgam, beyin omurilik sıvısı (BOS), dışkı, doku örnekleri ve diğer vücut sıvılarıdır (44).

Balgam, tüberkülozun tanısında en fazla kullanılan materyaldir. Hastadan 3 gün ard arda, sabahın erken saatlerinde, steril olan, ağzı geniş, kapağı sıkıca kapatılabilen plastik kutularda numuneler alınmaktadır. Buradan numuneler hızlıca çalışılacak birime ulaştırılmalıdır. Direkt numuneden preparat hazırlanabileceği gibi, numuneler dekontaminasyon işlemi yapıldıktan sonra santrifuj edilip (homojenizasyon) alttaki çökelti kısmından da hazırlanabilir. BOS gibi steril vücut sıvılarında dekontaminasyon yapılmamaktadır (16). Kimyasal ajanlara dayanıklı olan mikobakterileri, diğer mikroorganizmalardan ayırabilmek için dekontaminasyon işlemi yapılmaktadır. Burada en çok kullanılan yöntem, N-asetil-L-sistein %2 NaOH (NALC-NaOH) olarak adlandırılan yöntemdir. Disulfid bağlarını koparan NALC mukolitik etkiye, NaOH ise dekontaminasyon işlemi yapmaya yarar. Lamlar üzerine hazırlanan preparatlar boyama işlemine tabi tutulur. ARB boyamada kullanılan yöntemler karbolfuksin ve florokrom boyama olarak ikiye ayrılır. Karbolfuksin yöntemleri; Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) ve Kinyoun yöntemidir. Auramin-0 ile boyanarak floresan mikroskopta incelemenin yapıldığı yöntem florokrom yöntemi olarak bilinir (44).

Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yönteminde; hazırlanan preparat alevde tespit edilir, üzerini kaplayacak biçimde karbolfuksin olarak adlandırılan boya dökülür. Boyayı kaynatmayacak şekilde 3-4 dakika boyunca ısıtıp, boya dökülür, üzerine %5'lik asit-alkol kullanarak dekolorizasyon yapılır. Yıkama işi için distile su kullanılarak üzerine metilen mavisi adı verilen boya dökülür 20-30 saniye beklenir, distile su ile yıkanır ve lamlar kurumaya bırakılır. 100X objektifle immersiyon yağı kullanılarak preparatlar değerlendirilir. Mikroskop incelemesinde mikobakteriler, zıt boyama sonucunda mavi zemin üzerinde kırmızı basiller halinde gözlemlenir. Direkt balgam mikroskopisinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar en önemli sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Yanlış pozitif sonuçlara neden olan balgamdaki yemek artıkları, boyama esnasındaki kalıntılar, saprofit olarak yaşayan ve aside dirençli olan bakteriler, nokardia, cam poleni, iplikçik, lamdaki çizikler, başka balgamdan bulaşma, atipik mikobakteriler, immersiyon yağı ile bulaşma, kullanılmış lam ve diğer mikroskopik incelemede kullanılan materyallerin kullanımı sonucu gibi çeşitli nedenlerle hatalı sonuçlar çıkabilmektedir. Yetersiz balgam toplanması, alınan örneklerin ve boyanmış preparatların uygun olmayan şekillerde saklanması, tam homojenize edilmemiş balgamda uygun bölgelerden örnek alınmaması, boyamanın uygunsuz olarak yapılması, preparatı değerlendirmede yanlış negatif sonuçlar karşımıza çıkabilmektedir (45).

3.1.8.1.2. Kültür

Tüberküloz tanısında kullanılan yöntemlerden olan kültür, tanıda kullanılan testler içerisinde altın standart olarak kullanılan tanı çeşidi olarak

karşımıza çıkmaktadır. Kültür yönteminde katı besiyerleri ve hızlı kültür yöntemleri olarak iki kısma ayırabiliriz (46,47,48).

3.1.8.1.2.1. Katı Besiyerleri

A- Yumurtalı besiyerleri: Görünümü opak olan besiyerlerinin içerisinde patates unu, gliserol, tuz, tam yumurta veya patates sarısı bulunmaktadır. Günümüzde en sık görülen besiyerleri Löwenstein-Jensen (LJ) besiyeridir. Bunun dışında Petragani ve American Trudeau Society gibi besiyerleri de bulunmaktadır (49).

B- Agar bazlı besiyerleri: En çok tercih edilenlerin başında Middlebrook 7H10 ve Middlebrook 7H11 agar yer almaktadır (49).

3.1.8.1.2.2. Hızlı Kültür Yöntemleri

Sıvı besiyerleri hızlı kültür yöntemlerinin en başında yer alır. Klasik kültür yöntemlerine göre katı besiyerlerinde tanı sıvı kültürler ile mikobakterilerin saptanmasına nazaran daha uzun zaman süresince ve duyarlılığı daha düşük seviyede yer almaktadır (50).

Otomatize kültür yöntemleri: Otomatize kültür yöntemleri, içerisinde Middlebrook 7H9 sıvı besi yerinin olduğu şişeler kullanılarak, Mycobacterium Growth İndicator Tube (MGIT) 960 Sistemi (BD Biosciences, MD, ABD) adı verilen cihazın da yardımıyla yapılan tüberküloz kültürü işlemidir. Çalışma prensibi, şişenin taban kısmında yer alan floresan veren bir maddenin organizmaca şişenin içindeki oksijenin tüketilmesine bağlı olarak serbest kalan oksijenin ve sonuçta açığa çıkan fluoresanının tam otomatize sistemler tarafından her 60 dakikada devamlı surette okunması ile gerçekleşir. BACTEC 460TB

Sistemi (BD Biosciences), Middlebrook7H12 (BACTEC 12B) veya Middlebrook 7H13 (BACTEC 13A) sıvı besi yeri ile karbon kaynağı olarak C¹⁴ işaretli palmitik asit içeren radyometrik bir sistemdir (51,52).

3.1.8.2. Serolojik Tanı Yöntemleri

Serolojik tanıda klinik örneklerde bulunan mikobakteriyel antijenlerin varlığı ile bu antijenlere karşı oluşan antikorların varlığının gözlemlenmesine yönelik yapılan çalışmalardır. Yapılan bu çalışmalar içinse immunodiffüzyon, pasif hemaglutinasyon, ELİSA floresan antikor, solid faz radyoimmunoassay gibi yöntemler geliştirilmiştir. Seroloji, diğer hastalıklarda yüksek tanı değerine sahip olduğu halde, tüberkülozun tanısında diğer serolojik testler gibi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntemin geliştirilmesi amaçlansa da bu çalışmalar henüz yeterli seviyeye ulaşamamıştır. Testin özgüllüğü açısından ortaya çıkan problemlerin başında, infeksiyon geçirilmesi ile hastalığın var olup olmadığı konusunda ayrımın yapılamamasıdır. BCG ile aşılanmış bireylerde aşıyla birlikte meydana gelen serolojik reaksiyon sorun oluşturmaktadır. Geliştirilecek bir serolojik testin yarar sağlayacağı gelişmekte olan ülkelerde, serolojik inceleme açısından özellikle büyük anlam taşımaktadır. Latent tüberküloz infeksiyonu bu gibi ülkelerde yaklaşık olarak nüfusun yarıya yakınında var olup bu kişiler insan *M.bovis* BCG aşısı ile aşılanmıştır. Diğer bir önemli konu ise diğer infeksiyonlar ile tüberküloz infeksiyonunun birbirinden ayrılması sürecidir (53).

Tüberkülozun serolojik tanısında kullanılacak olan antijenin tanınması tek başına tüberkülozun tanısında yeterli bir parametre olmayabilir. Bu durumda üç farklı konu daha karşımıza çıkmaktadır (53):

1-Antijen kokteylleri: Tüberküloz esnasında serum içinde görülen ve immün sistem tarafından algılanan tek bir antijen veya yoğun olarak görülen bir antijen kombinasyonunun olmaması sebebiyle, antijen kokteylleri serolojik tanı testlerinde kullanılmalıdır. Çeşitli hastalarda, çok az miktarda antikor üretilen immün sistemi baskılanmış hastalar da dahil, farklı şekilde immün yanıtlar oluşur. Burada TB olgularının yakalanma şansını artıran antijen kombinasyonlarının var olmasıdır (54).

2- Katı faz: Katı (solid) faz kullanılan ve kokteyl esasına dayanan bu testlerde, kokteyl içerisinde yer alan her bir antijenin serolojik aktivitesinin tespit edilmesi sağlanır. Kaynağı nitrosellüloz olan metotlar geliştirilerek bu amaca ulaşılması sağlanmaktadır (54).

3-Özgül antijen: Çapraz reaksiyon sonucu gelişen yalancı pozitif test sonuçlarını önlemek için, antijenlerin *M.tuberculosis* basiline (veya *M.tuberculosis* kompleksi) spesifik olması gerekmektedir. Bir başka deyişle, heterojen antikor topluluğunu karşılamak için çok sayıda antijen seçilmelidir. Panellerdeki seroaktivitesi incelenen antijenler arasında; 38kd PhoS ve 14 kd alfa kristali en fazla bulunan türlerdir. Ayrıca diğer antijenler (ESAT-6, MPT64, MPT63, 19 kd lipoprotein, MTSA-10), duyarlılığı arttırmaktadır (54).

Tüberkülozun immunolojik tanısında kullanılan testler;

a-Antijen tespitine dayanan testler: Mikobakterinin hücre duvarında bulunan LAM, doğal mikobakteri enfeksiyonu sırasında antikor yanıtını indükleyen bir lipopolisakkarittir (55).

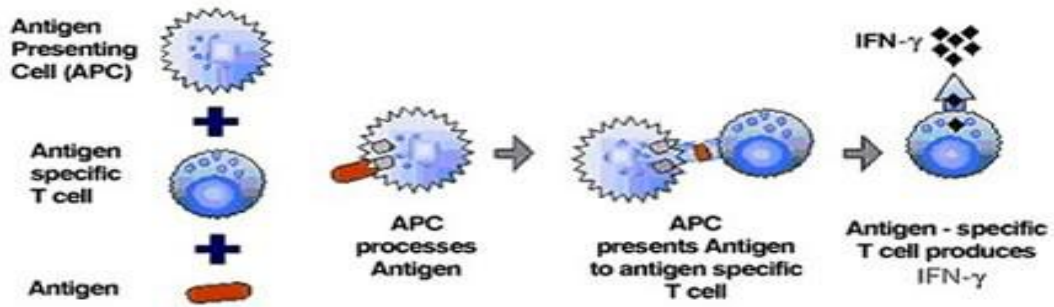
b-Antikor tespiti dayanan testler: Monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanılarak hastaların serumunda bulunan mikobakteri antijenlerine karşı oluşan antikorlar tespit edilebilir. Ancak bu testlerde ortamda bulunan mikobakterilere karşı çapraz reaksiyonlar gelişebilir. Bunun sonucunda da yanlış pozitiflik gibi hatalı sonuçlar da karşımıza çıkabilmektedir (55).

c-İnterferon Gama (INF- γ) üretiminin ölçülmesi: *M.tuberculosis* 'e karşı duyarlılaşmış T lenfositleri doğru bir şekilde tespit etmek amacıyla in vitro kan testleri ve in vivo cilt testleri geliştirilmiştir. Periferden alınan kandan elde edilen lenfosit hücreleri, laboratuvar şartlarında uyarıldıktan sonra ELİSA yöntemi kullanılarak duyarlı hale getirilen T lenfositlerden salınan INF- γ üretimi ölçülür. Yapılan TCT sonucuna göre, TB tanısında kullanılan yayma ve kültür yerine kanda INF- γ tespiti yapan testlerin (CSL/QUANTİFERON TB testi) kullanılabileceği belirtilmiştir. Buna göre; tüberküloz şüphesi olan kişinin tam kanında yer alan T lenfositlerce salınımı gerçekleştirilen INF- γ miktarları ölçülür. INF- γ düzeyinin ELİSA yöntemiyle ölçülmesi sonucu ortaya çıkan verilerle infekte bireyden ve çalışmada TCT'si pozitif olan kontrol olgularının sonuçları arasında birbirine çok yakın değerler elde edildiği görülmüştür. Bu testin duyarlılığı %90 özgüllüğü de %95-98 olarak saptanmıştır. Ayrıca plevra tüberkülozunda ise bu testin duyarlılığı %85,7 ve özgüllüğü ise %97,1 olduğu plevra biyopsisi ve kültür ile doğrulanmıştır. İmmün sistemi baskılanmış yani HIV (+) ve HIV (-) hasta sonuçları da benzerlik göstermektedir. BCG aşılarında etkileşim rekombinant antijenler kullanılarak engellenmiştir (51,55).

Tüberkülin Cilt Testi gibi interferon gama uyarıcılarına, ESAT-6 ve CFP-10 gibi antijenleri de eklemek mümkündür. ESAT-6, tüberkülozlu hastalarda T

lenfositleri tarafından üretilen ve özgülüğü yüksek olan $\text{INF-}\gamma$ 'nın uyarılmasında büyük öneme sahip bir antijendir. Basilin genomunda yer alan ve RD ile gösterilen farklı gen bölgeleri mevcuttur ancak *M.bovis* genomunda RD bölgeleri görülmemektedir. Tüberküloza oluşan immün yanıt sırasında ortaya çıkan ESAT-6'nın salınımında rol oynayan bu RD1 bölgesidir. TB hastalarında var olan T lenfositler ESAT-6 antijenini tanıırken, aşılama yapılmış veya aşılanmamış insanların T lenfositlerince tanınamamaktadır. Tedavi sürecine girmemiş hastalara göre tedavisi yapılmış hastalarda kandaki $\text{INF-}\gamma$ miktarı artar ve bu artışın da tüberküloza karşı bağışıklık yanıtının var olduğu anlamına gelmektedir. Bundan dolayı, tüberküloz enfeksiyonlu hastaların takibinde fayda sağlayabilir (51,55).

Antijen tanıma ve $\text{INF-}\gamma$ salınımını gösteren Şekil aşağıdaki gibidir:



Şekil 6. Antijen tanıma ve $\text{INF-}\gamma$ salınımı(12).

Tüberküloz varlığı henüz tespit edilmemiş hastalarda seroloji yöntemi hızlı tanı koymada büyük avantaj sağlar. Akciğer grafisinde bulgular dokuda meydana hasardan sonra görülürken hastalığın erken safhasında üretilen antikorlar serolojik olarak önceden tespit edilebilir. Küçük çocuklarda alınması zor olan balgam numunesine karşın bu hastalardan alınan kandan elde edilen serumun daha çok tercih edilebileceği bir gerçektir. Akciğer dışı tüberküloz tanısında da kullanılır. BCG aşısı sonucu meydana gelen hücresel yanıtlardan da etkilenmemesi önemli

bir avantajdır. Geliştirilen serolojik kitler, BCG aşısından etkilenmediği için humoral yanıt sonunda üretilen antikorları çok rahat tespit etmektedir. Serolojik tanı kitlerinden bazılarında kantitatif sonuçlar elde edilmektedir. Tedavi sürecindeki titre değişimleri hastaların izlenmesinde kullanılabilir (51,55).

3.1.8.3. Moleküler Yöntemler

Tanıda kullanılan yöntemde genellikle nükleik asit üzerindeki hedef bölgenin çoğaltılması prensibi amaçlanmaktadır (56).

3.1.8.3. 1 Nükleik Asit Hibridizasyon Yöntemleri

Bu yöntemlerde, örnekte bulunan hedef nükleik asit dizisine komplementer olan bir prob vasıtasıyla hibridize edilmesi amaçlanmaktadır. Bu spesifik işaretli proplar, mikobakterilerin kromozomal DNA veya ribozomal RNA'larına bağlanarak bunların tür düzeyinde belirlenmesini sağlamaktadır. Özgüllüğü çok yüksek olan bu yöntemlerin duyarlılığı fazla yüksek değildir. Propların örneğe yeterli düzeyde bağlanması için numunede fazla miktarda nükleik asitin olması gerekmektedir (56).

3.1.8.3. 2.Nükleik Asit Çoğaltma Yöntemleri

Nükleik asit çoğaltma yöntemlerinde, basile ait nükleik asitte bulunan özgün bir bölgenin ölçümü yapılabilecek seviyeye gelene kadar çoğaltılması esasına dayanmaktadır. Target adı verilen bu diziyi çoğaltmak için o bölgeye özgün primer ve enzimler kullanılarak tüberküloz varlığının saptanması amaçlanmaktadır (17).

Bu yöntemler kullanılarak numunede çok az miktarda bulunan mikroorganizmanın saptanabilmesi mümkündür. Dezavantajları dikkate

alındığında, örnekte bulunan inhibitörlerden etkilenebilmesinden dolayı kontaminasyon olma olasılığı yüksektir. Bu iki yöntemin birbirinden farkı ise çoğaltma yöntemlerinde görülen sorunların hibridizasyon yöntemlerinde görülmemesidir (24).

3.1.8.3.2.1. Nükleik Asitte Hedef Bölgenin Çoğaltılması

I. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi, çoğaltılması istenen DNA parçasının, replikasyon yapılabilmesi için gerekli olan materyallerle beraber, üç farklı ısıda bir siklus içerisinde tutulması esasına dayanır. Burada denaturasyon, birleşme ve replikasyon aşamalarından geçildikten hedef DNA çoğaltılmış olur. PZR ile *M.tuberculosis*'in, idrar, plevral sıvı, balgam, BOS, biyopsi materyali ve apse içeriği gibi klinik örneklerde saptanması mümkündür. Yapılan araştırmalarla PZR ile klinik örneklerde bulunan 10 kadar basilin saptanabilmesi mümkün hale gelmiştir. Yüksek duyarlılığa sahip olan bu yöntemde yalancı pozitif sonuçların çıkması kaçınılmazdır. Örneklerde bulunabilecek bakteri ya da eski PZR ürünlerinin varlığı, PZR'ın hazırlanması sırasında bazı önemli sorunlar çıkabilmektedir. Güvenilirliğin yüksek olması için çalışılan materyallerin yanında kontrol amaçlı mutlaka bir negatif ve bir pozitif kontrol grubu bulunmalı, sonuçlar diğer klinik tetkik ve laboratuvar bulgularıyla beraber değerlendirilmelidir. Çoğaltılan ürünlerin, otomatize PZR sistemleri ve real time PZR yöntemleri geliştirilmesiyle birlikte elektroforez yapılmaksızın saptanmasına olanak sağlamıştır (57).

II. Transkripsiyon Bazlı Amplifikasyon (TMA):

İzotermal bir RNA amplifikasyon yöntemi olan Transkripsiyon Bazlı Amplifikasyon (TMA), tanıda kullanılabilen bir yöntem olup, RNA'yı çoğaltmak için polimeraz ve revers transkriptaz enzimlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Labil olan RNA'da, DNA'ya kıyasla, daha az kontaminasyon gerçekleşmesi ve özgüllüğünün ise daha yüksek olduğu bilinmektedir (58).

III. Nükleik Asit Üzerinde Özgül Problemlerin Çoğaltılması

a. Ligaz Zincir Reaksiyonu (LZR):

DNA'nın saptanması için geliştirilmiş bir probhibridizasyon-ligasyon yöntemidir. Ligaz Zincir Reaksiyonu (LZR) sisteminde, primerlerden ampikon üretmek yerine, termostabil ligaz adı verilen bir enzimin kullanılarak prob çoğaltılması esasına dayanır. Bu yöntemde PZR'de olduğu gibi termal döngü cihazına ihtiyaç vardır. LZR'de, termostabil ligaz enzimi kullanılarak iki primer boyu kadar uzunlukta DNA ürünleri elde edilir. Denaturasyon işleminden sonra kalıp tek zincirli DNA üzerinde hedef dizilerle yan yana yerleşen oligonukleotid problemler, termostabil ligaz enzimi yardımı ile birleştirilmeleri sonucu ligasyon adı verilen bir işlem gerçekleştirirler. Ligasyon işleminden sonra meydana gelen oligonukleotidler ile orijinal diziler ilerleyen dönemlerde tekrar gerçekleşecek döngüler için kalıp olarak kullanılır ve böylece milyarlarca hedef dizi üretilir (58).

3.1.9. Tüberkülin Cilt Testi

Tüberkülin cilt testi, tüberküloz enfeksiyonunun tanısında kullanılan ve ilk bilinen immünolojik tanı aracıdır. *M.tuberculosis* basilinden elde edilen protein

türevi PPD, *M.tuberculosis*, *M.bovis*, BCG suşu ve birçok Non-tüberküloz mikobakterilerce (NTM) paylaşılan kaba bir antijen karışımıdır. BCG aşısının yoğun olarak yapıldığı ve NTM'lerle temas oranlarına sahip olan topluluklarda, AIDS, malnütrisyon gibi bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde TCT özgülüğü düşüktür (59). Bu gibi durumlarda cilt testi, hastalığın tanısında dolaylı olarak yardımcı olur ve kişinin tüberkülozla infekte olup olmadığını gösterir. Cilt testi, tüberküloz hastalığı hakkında kesin bilgi vermez (60).

Tüberkülin cilt testinin karakteristik özelliklerinden biride, basilin antijenik yapısının, tüberküloz basili ile infekte olan bireylerde GAD reaksiyonu yapmasıdır. PPD, kültürden protein çöktürmesi ile ayrımı elde edilir. Bu yapı içerisinde “tüberkülin” adı verilen antijenik etki gösteren maddeleri içerir (61).

Doz miktarı açısından PPD'ler için kullanılan doz miktarı 5 TU'dur ve 0,1mg PPD-S içerir. 0,1 ml'de, 5 TU için fosfat tamponlu sodyum klorit %0,85, *M.tuberculosis* PPD 0,0001 mgr, phenol %0,28, Tween 80 %0,0005 içerir. PPD'ye Tween-80 eklenmesinin nedeni şişenin veya enjektörün camı ya da plastiği tarafından tüberkülinin absorpsiyonunun önlenmesidir. Yani kısaca amaçlanan tüberkülinin biyolojik aktivitesini yok olmasını önlemektir (61).

Tüberkülin cilt testinin uygulaması yapılırken sol önkolun iç ya da dış yüzüne, cilt altına PPD'nin enjekte edilmesiyle gerçekleşir. Enjeksiyon yapılacak bölgede cilt lezyonu olmaması ve toplardamarlara yakın olmaması gerekir. PPD'nin 5 TU'ndan 0,1 ml doz cilt içine verilir. “Mantoux” olarak adlandırılan bu yöntem, TCT 1 ml'lik dizyem taksimatlı, bir kullanımlık insülin enjektörü ile uygulanır. Cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin uç kısmı yukarı gelecek şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyon işleminden sonra cilt yüzeyinde bir kabarcık

meydana gelmelidir. Yapılan bu işlem yukarda belirtilen hususlara dikkat edilmeden yapılırsa aynı bölgenin birkaç cm uzağına ikinci bir enjeksiyon yapılması gerekmektedir. Flakon, ilaç şişesi ya da ampulün işi bittikten sonra soğuk ortam içeren bir bölgeye bırakılmalıdır ve kesinlikle oda sıcaklığında bırakılmamalıdır. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmemelidir (62).

Tüberkülin reaksiyonu GAD yanıtıdır. İnfeksiyon sonucu duyarlılaşmış olan T lenfositleri, cilt testinin yapıldığı bölgeye gelerek ortama lenfokin salarlar. Salınan bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödem oluşumuna, fibrin birikmesine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar. Bu şekilde oluşan yapıya endürasyon çapı adı verilmektedir. Ciltte meydana gelen ilk reaksiyon 5-6 saat içerisinde başlar ve 48-72 saatte de maksimum düzeye ulaşır. Oluşan bu endürasyonun çapı (ön kolun doğrultusuna dik olacak şekilde) ölçülür TCT reaksiyonu ölçümü tablo 1’de gösterilmiştir (61).

Tüberküloz basiliyle infekte olan bireylerde, verilecek PPD düzeylerinde az miktarda olmasına rağmen pozitifleşme görülmesine karşılık, diğer mikroorganizmaların meydana getirmiş olduğu infeksiyonlar için yüksek miktarda PPD kullanımında pozitif yanıt gerçekleşmektedir. Bazı ülkelerde veya bölgelerde fazlası ile bulunan bu organizmaların pekçoğu insanlarda patojen değildirler, fakat tüberkülin pozitifliği geliştirirler. Bundan dolayıdır ki, insanlarda virulan mikobakterilerle tüberküloz dışı mikobakteri infeksiyonları arasında çapraz reaksiyonlar sıktır (63).

Tablo 1. Tüberkülin Cilt Testi Reaksiyonu Ölçümü (17).

BCG Yapılmış Kişiler	
0-5 mm	Negatif
6-14 mm	BCG'ye atfedilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif. Enfeksiyon varlığını gösterir.
BCG Yapılmamış Kişiler	
0-5 mm	Negatif.
6-9 mm	Şüpheli olabilir. 1 hafta sonra test tekrarı yapılır; yine 6-9 mm çıkarsa negatif kabul edilir; 10 mm üzeri pozitif kabul edilir. *,**.
10 mm ve üzeri	Pozitif.

*** Boosteretkisi:** Kişiye enjekte edilen ilk tüberkülin uygulamasının ardından yapılan ikinci bir testte oluşan reaksiyonun gözle görülür bir şekilde artması, booster etkisini ifade etmektedir. Tüberkülozla infekte olmayan kişilerde tekrar tekrar yapılan TCT ile tüberkülin duyarlılığı oluşmaz. Fakat herhangi bir Mycobacterium tuberculosis basiliyle infekte olan veya BCG aşısı sonucu oluşan tüberkülin hipersensitivitesi zaman geçtikçe gitgide zayıflar söner ve kaybolur. Böylesi bir durumla karşılaşılmasına rağmen ilerleyen dönemlerde yapılacak ilk cilt testinde reaksiyon oluşmayabilir ya da oluşsa bile bu reaksiyon zayıf olabilir. Bu testin akabinde yapılacak ikinci bir testte ilk testin uyarımına bağlı olarak büyük çapta reaksiyon gelişebilir. İkinci test ile birinci test arasında bir hafta zaman geçmelidir. Booster etkisi ortalama bir buçuk yıl ile iki yıl arası kadar sürer. İkinci test sonucu BCG aşısı olmayanlarda endurasyon çapı 10 mm den fazla, BCG aşısı olmuş kişilerde 15 mm den fazla çıkarsa, yapılan bir önceki ölçüme göre 6 mm düzeyinde bir çap artışı gözlemlenirse tüberkülin testi pozitif kabul edilir. Booster etki ile anergi olmadığı gösterilmiş olur.

**** İmmün yetmezliği olan kişiler:** Kişinin daha önceden geçirdiği boğmaya veya kızamık, AIDS, HIV, lösemi, diyabet, lenfoma gibi hematolojik bozukluklar, kronik malabsorbsiyon sendromları, kronik peptik ülser, orofarinks ve gastrektomi, üst gastrointestinal sistem karsinomları, barsak rezeksiyonu, silikozis, kronik alkolizm, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlar, pnömokonyoz (52).

Tüberkülin cilt testi reaksiyonunun sonuçları elde edilirken temelde iki sorunla karşılaşilmektedir (61):

A. Yanlış pozitiflik:

I. Yanlış pozitif reaksiyonla sonuçlanması:

1. BCG aşısı,
2. Tüberküloz dışı bir basille enfeksiyon,
3. Küçük venüllerin rüptürü,
4. İkincil gelişen enfeksiyon,
5. Gözlem yapan kişi tarafından hatalı okunmalar,
6. Kan transfüzyonu.
7. Booster etkisi,

B. Yanlış negatiflik:

II. Yanlış negatif reaksiyonla sonuçlanması:

1. Testin yapıldığı kişiye ait durumlar,
2. Canlı virüs aşıları,
3. Sistemik viral, bakteriyel, fungal infeksiyonlar,
4. Metabolizmadaki bozukluklar (böbrek yetmezliği vs.),
5. Kişideki protein miktarının düşük olması,
6. Lenf sistemine ait organları etkileyen bir hastalığın varlığı (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz),
7. Kişinin yaşına bağlı olan faktörler (yenidoğan, 45 yaşın üzerindeki kişiler),
8. Stres faktörü (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar),
9. Kortikosteroid ve immünosupresif kullanımı,
10. Kullanılan tüberkülin sıvısına ait faktörler,
11. Sulandırıcıların uygunsuz yapılması,
12. Depolamanın uygunsuz yapılmış olması,
13. Kimyasal denatürasyon,
14. Kontaminasyon gerçekleşmesi,
15. Adsorbsiyon.
16. Uygulama yöntemine ilişkin faktörler:
 - a. Cilt altına az miktarda antijen enjekte edilmesi,
 - b. Cilt altına enjeksiyon,
 - c. Enjektör içinde uzun süre bekletilen tüberkülin,

- d. Daha önceden yapılmış cilt testlerine çok yakın olarak yapılmış olan enjeksiyonlar,
- e. Testin okunmasına ve kayıt altına alınması ile ilgili faktörler,
- f. Okuyucunun deneyimsiz oluşu,
- g. Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar,
- h. Kayıt esnasında yapılan hatalar (59).

3.1.10. Quantiferon –TB Gold Testi

Yakın geçmişte ortaya konulan ve sadece *M.tuberculosis* genomunda yer alan *M.bovis*, BCG suşları ve birçok NTM’de bulunmayan fark 1 bölgesi (region of difference) (RD1) geninin varlığının ortaya konması ve bu gen segmentinin ürünlerine karşı immün cevabın ölçülebiliyor olması, tüberküloz enfeksiyonunun saptanmasında yeni bir testin geliştirilebileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (57).

Laboratuvar çalışmalarında görülmüştür ki, T-hücreleri üzerinden yeni bir ölçüm olarak ortaya çıkan IFN- γ araştırmasına dayalı testler, tüberküloz antijeni kullanılarak duyarlılığı artırılan T lenfositlerinin, mikobakteri antijenleriyle karşılaşması sonucu ürettikleri IFN- γ miktarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır (64). Artan IFN- γ düzeyinin tüberküloz enfeksiyonunun varlığını gösterir bir durum olduğu kabul edilir. İlk yapılan araştırmalar neticesinde kullanılan testlerde uyarı antijeni olarak PPD kullanılırken, sonradan geliştirilen testlerde *M.tuberculosis*’e özgül antijenler olan ESAT-6, CFP-10 ve antijen 7.7 (RV2645) kullanılmaktadır (64). *M.tuberculosis* gen bölgesinin bir bölümünde yer alan ve RD1 bölgesi adı verilen bu bölgedeki genler tarafından kodlanan proteinler, PPD

testiyle karşılaştırıldıklarında *M.tuberculosis*'e daha özgüdür. Bu antijenler BCG ve (*M.kansasii*, *M.marinum* ve *M.szulgai* hariç diğer) NTM türlerinde yoktur (65).

Ticari olarak üretilen ve piyasaya sürülen dört çeşit IFN- γ araştırmasına dayanan test bulunmaktadır:

1. T SPOT-TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK),
 2. QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Ltd., Carnegie, Victoria, Australia),
 3. QuantiFERON-TB Gold (In Tube Method).
 4. QuantiFERON-TB assay (Cellestis Ltd., Carnegie, Victoria, Australia)
- (65).

Yukarıda ismi geçen bu dört test, antijenler tarafından uyarılmış olan T hücrelerinden salınan IFN- γ miktarının ölçülmesi sonucu hücre aracılıklı bağışıklığı saptamaktadır. ELİSA ve enzime bağlı immüno-spot assay (ELİSPOT) yöntemleri kullanılarak IFN- γ miktarı ölçülmesi amaçlanmaktadır (24).

Yapılan bütün IFN- γ araştırmasına dayanan testler, IFN- γ yanıtını ölçen hücre temelli testler olsa da bu testlerin çalışma prensipleri birbirinden farklı şekilde gerçekleşmektedir. Bu testlerin özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir (45).

Tablo 2. T-hücreleri tarafından salınan IFN- γ miktarının ölçümü üzerine dayandırılan testler ve bu testlerin özellikleri (59).

Test Adı	Stimulan Antijenler	T-hücre Kaynağı	İnkübasyon süresi (saat)	Çalışma Yöntemi
QuantiFERON-TB Gold (In Tube Method)	ESAT-6, CFP-10, Antijen 7.7	Tam kan	16-24	ELISA
T SPOT-TB	ESAT-6, CFP-10	Periferik Kan mononükleer hücreleri	16-24	ELISPOT
QuantiFERON-TB	PPD	Tam kan	24-48	ELISA
QuantiFERON-TB Gold	ESAT-6, CFP-10	Tam kan	16-24	ELISA

Avantajları bakımından dikkate alınacak olunursa interferon gama araştırmasına dayanan testlerin TCT'ne göre bir adım daha öne çıkmaktadır. İnterferon gama miktarının ölçümü laboratuvar şartlarında gerçekleştirilip TCT'de olduğu gibi endürasyon çapı adı verilen ölçümler gerekmediği için ortaya çıkan sonuçlar kişisel bazda değerlendirilmez. Ayrıca TCT'den farklı olarak diğer bir avantajı da hastayı bir kez görmek yeterlidir. TCT ve IFN- γ miktarının ölçülmesi esasına dayanan testlerin çalışma prensipleri Tablo 3'de gösterilmiştir (68).

Tablo 3. Tüberkülin Cilt Testi ve RD1 bazlı IFN- γ Testinin Performans ve İşlevsel Özellikleri (66).

Performans ve İşlevsel Özellikler	RD1 bazlı IFN- γ Testi	TCT (Tüberkülin Cilt Testi)
Sensitivite (aktif tüberkülozlu hastalarda)	%80-%90 (immun yetmezliği olan popülasyonlar için yeterli bilgi yok)	%75-%90 (immun yetmezliği olan popülasyonlarda daha düşük)
Spesifite (TB hastalığı veya teması olmayan sağlıklı bireylerde)	%95-%100	%70-%95
NTM ile çapraz reaksiyon	Daha az	Var
BCG ile çapraz reaksiyon	Daha az	Var
<i>M.tuberculosis</i>'etemasla korelasyonu	Var	Var
Test pozitifliği ile izlemesirasında aktif TB riski arasındaki ilişki	Yetersiz veri	Yüksek pozitif ilişki var
Test pozitiflerini tedavi edilmesinin faydaları (randomize çalışmalar baz alınarak)	Kanıt yok	Aktif tüberküloz vakalarında %60 civarı azalma görülmüş (placebo ile yapılan karşılaştırmalar sonucu)
Yan etkiler	Yok	Nadir
Materyal maliyeti	Daha Yüksek	Düşük
Booster reaksiyonu	Yok	Var
Cevap alma süresi	1-2 gün	2-3 gün
Hasta ziyareti	Bir	İki
Eğitimli personel ihtiyacı	Var	Var
Güvenilirlik (tekrarlanabilirlik)	Yeterli kanıt yok	Var

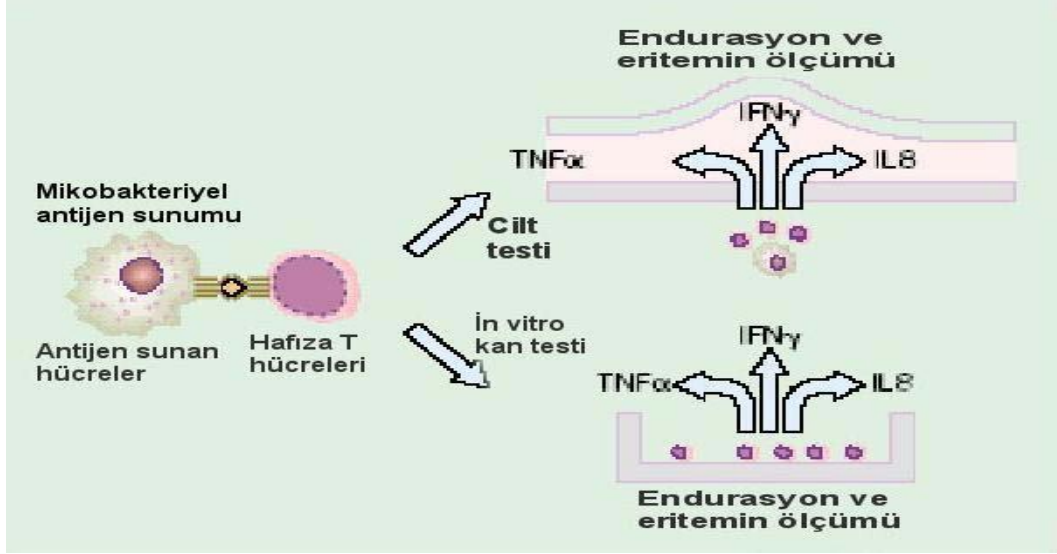
İnterferon gama üretiminin ölçülmesi amacıyla geliştirilen testlerin duyarlılık ve özgüllükleri üzerine yapılan çalışmalar arasında farklılıklar göze

çarpmaktadır. Antijen kokteylleri kullanılarak yapılan IFN- γ araştırmasına dayalı testler, özgüllük ve duyarlılık açısından en iyi bileşenler olarak görünmektedir (56). Yapılan bu çalışmalar neticesinde elde edilen veriler ışığında QFT-G testinin duyarlılığı % 90, özgüllüğü % 97.1'dir (65). Bu durum klinik olarak, tüberküloz enfeksiyonu için duyarlı olan bu yeni testlerin, özellikle yanlış negatif TCT sonuçlarına eğilimli gruplara (bağışıklığı baskılanmış, malnütrisyonlu) ve enfekte olup da aktif tüberküloz gelişme riski olan kişilere tanı koymada yardımcı olacağı anlamına gelir. IFN- γ araştırmasına dayanan testler yanlış pozitif sonuçları azaltarak gereksiz tedavileri ve yan etkilerini azaltır (65).

Quantiferon TB-Gold testinin hatalı sonuç çıkarabileceği durumlar:

1. HIV virüsü ile enfekte kişiler veya bağışıklığı baskılanmış kişiler,
2. Organ nakli olanlar,
3. İmmün süpresif ilaç kullananlar,
4. Kronik böbrek yetmezliği olanlar,
5. Spesifik malignitesi olanlar,
6. Diyabeti olanlar,
7. TNF – α ,
8. Hematolojik yetmezliği olanlar,
9. Silikozis.

Tüberkülin cilt testi ve IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin çalışma prensipleri Şekil 7'de gösterilmiştir (58):



Şekil 7. Tüberkulin Cilt Testi ve IFN- γ Araştırmasına Dayanan Testlerin Çalışma Prensipleri (58).

3.1.11. Tüberkülozdan İlaçla Korunma

İnfeksiyon prevalansının düşük olduğu ülkelerde, tüberküloz, ilk defa tüberkülozla infekte olan kişilerden çok, daha önce geçirilmiş bir tüberküloz sonucu TCT pozitif kişiler arasından (infeksiyon havuzu) reaktivasyon sonucunda gelişmektedir. Bu yüzden tüberkülozun önlenmesi için ilaçla korunma ön plana çıkmaktadır. Primer korunma olarak adlandırılan bu durum, ilaç verilerek tüberkulin negatif kişilerin korunması sağlanmış olur. Amaç vücuda ilk defa giren basillerin henüz daha TCT pozitifleşmeden yok edilmesidir (67). Tüberkulin pozitif kişilere ilaç verilmesi sonucu inaktif basillerin reaktivasyonla hastalık oluşturmalarını önleme işlemi ise sekonder koruma olarak adlandırılır. Her iki korunma şeklinde de amaç aslında subklinik, latent infeksiyonun tedavisidir. Koruyucu etki, henüz hastalık oluşturacak düzeye ulaşmamış basillerin ortadan kaldırılması veya sayılarının azaltılması yolu ile olur. Aşağıdaki tabloda Türkiye

Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın koruyucu ilaç tedavisi uygulaması verilmiştir (68).

Tablo 4. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na Göre Koruyucu İlaç Tedavisi Uygulaması (68).

Tüberküloz Hastası ile Teması Olmayanlar	
15 yaşından küçük TCT pozitif çocuklar	Vücudun enfeksiyonla ilk karşılaştığında tüberküloz hastalığının gelişme riski yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda tüberküloz hastalığı, hayatı tehdit eden milier vemenenjit formlarda ortaya çıkabilir.
TB riskini arttıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler	Bağışıklığı baskılanmış kişilerde TCT pozitiflik değerleri 5 mm ve üstü değerlerdir.
TCT konversiyonu	Yakın geçmişte BCG aşısı yaptırmamış olmak şartıyla önceki cilt testlerinin negatif çıkması, yapılan TCT sonucu endurasyon çapında 6 mm'lik artışın görülmesi ve pozitifleşmesi
Radyolojik bulgulara tüberküloz sekeli lezyonu	35 yaş altında olup eski tüberküloz sekeli ile uyumlu olanlar
Tüberküloz Hastası ile teması olanlar	
Yaşı 35'in altında olan kişiler	6 ay süreyle koruyucu tedavi uygulanır. 0-6 yaş grubu çocuklarda koruyucu tedavinin ardından TCT uygulanır. Sonuç negatif ise BCG aşısı yapılır. Pozitif çıkarsa başka işlem yapılmaz.
Tüberküloz riskini arttıran immün süpressif TCT pozitif kişiler	Bağışıklığı baskılanmış kişilerde TCT pozitiflik değerleri 5 mm ve üstü değerlerdir.
Radyolojik bulgulara tüberküloz sekeli lezyonu	35 yaş altında olup eski tüberküloz sekeli ile uyumlu olanlar
TCT konversiyonu	Yakın geçmişte BCG aşısı yaptırmamış olmak şartıyla önceki cilt testlerinin negatif çıkması, yapılan TCT sonucu endurasyon çapında 6 mm'lik artışın görülmesi ve pozitifleşmesi

İlaçla tedavi için kullanılan izoniazid, yetişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg), çocuklarda 10 mg/kg/gün hesabıyla 300 mg'ı aşmayacak şekilde 6 aylık süre boyunca verilir. HIV pozitif hastalar, silikozis olanlar, bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan hastalar, eski tüberküloz sekeli olan hastalara 9

ay önerilmektedir. İzoniazide dirençli hastalar rifampisin ile birlikte (İzoniazid'de olabilir) en az 4 ay; rifampisin ve pirazinamid verilirse 2 ay süreyle verilmelidir. Tüberküloz temaslılara koruyucu tedavi verilirken, hastaya verilen tedavi süresinden daha uzun olmamasında yarar vardır (69).

Koruyucu ilaç tedavisi başlamadan önce o kişide tüberküloz hastalığı olup olmadığı gösterilmelidir. Bunun için hastadan tıbbi öykü öğrenilip, akciğer grafisi, fiziki muayene ile hasta değerlendirmeye alınır. Tüberküloz hastalığından şüphelenilirse, bakteriyolojik inceleme yapılır. Tüberkülozla infekte olan kişilerde hastalık saptanamıyorsa koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir. Koruyucu tedaviye başlamadan önce, o kişinin birinci derece yakınlarından başlayarak tüberküloz açısından taranması gerekir; öyküsünde birinci derece yakınları dışında şüpheli kişiler varsa onların da taranması uygundur (70).

İlaçların düzenli olarak kullanılması ve kullanım süresinin tamamlaması için hastanın eğitilmesi ve desteklenmesi gerekir. Gerekli hallerde koruyucu tedavi doğrudan doktor gözetiminde verilmelidir. Koruyucu tedavi kesintisiz sürdürülmesi esastır. Şayet kısa süreli aralar verilmişse, bu süreler hesaplanıp koruyucu tedavinin sonuna eklenir. Yapılan araştırmalar neticesinde bir yıl içerisinde toplam 6 aylık koruyucu tedavinin yeterli olduğu tespit edilmiştir (24).

Diyabetli hastalar, üremi, alkol bağımlılarında, malnutrisyon, gebelik ve epileptik nöbet geçiren hastalarda isoniazid (INH) ile birlikte pridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır. Günde 10 mg'lık dozlar halinde verilir (71).

Tüberkülozla temaslı kişi koruyucu ilaç tedavisini reddediyorsa, 3.,6.,12. ve 24. aylarda akciğer grafisiçekilir; akciğer grafisi ya da semptomlarında tüberküloz olgusuna varılırsa balgam incelenir; hastalık açısından izlenir (72).

Dünya Sağlık Örgütü'nün ilaçla tedavi (izoniazid) konusundaki önerileri aşağıdaki gibidir (73):

Aktif tüberkülozlu hastalar, tüberküloz tedavisini düzenli olarak almış olanlar, tedaviden önce isoniazidin göstermiş olduğu yan etkiye maruz kalan kişiler ile akut karaciğer yetmezliği olan hastalar koruyucu ilaç kullanımına kontrendikedir. Diyabetli hastalar, alkolik kişiler, böbrek yetmezliği olanlar veya kronik karaciğer hastalığı olan kişiler ile gebe olanlar ve önceden isoniazide bağlı azda olsa yan etki görülmüş kişiler ve çok yaşlılarda mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte tedavi süresince yakın takip gerekir. Gebe olanlarda yüksek hastalık gelişme riski yoksa koruyucu tedavi doğumdan sonrasına bırakılması daha uygundur (74).

Karaciğerde meydana gelebilecek hasarı tespit etmek üzere isoniazid profilaksisi uygulanan kişiler izlenmelidir. 35 yaşa kadar olanlarda, aylık semptom sorgulaması; 35 yaş veya üzerindekiilere ise buna ek olarak tedavinin hemen başında aralıklarla karaciğer enzimlerinin takibi önerilmektedir. Diğer çeşitli nedenler dışında hepatit belirtileri gösteren bir olguda transaminazların yükselmesi, Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) alt sınırının 5 katı veya normal üst sınırın 3 katı yükselmesi ve başka nedeni olmaksızın transaminazlar ile birlikte bilirubin miktarındaki yükselme gibi durumlarda INH tedavisi kesilmelidir. İsoniazid tedavisi kesildikten sonra, bu kesintiye kadar ki

süreçte ilacın %80'i verilmişse, yeterli kabul edilebilir; bu değerden daha az ilaç kullanmışsa, rifampisin ile devam edilebilir (75).

İsoniazid'e direncin yüksek olması, ilaca bağlı yüksek hepatit riski, 6 ve 12 ay süreli izoniazid tedavi süresinin uygun olmadığı durumlar vs. gibi nedenlerden dolayı farklı ilaçlarla koruyucu tedavi yaklaşımları denenmiştir. Yüksek dozlar halinde (15 mg/kg) haftada iki kez ve aralıklı olmak şartıyla, doktor gözetiminde verilmesi uyumsuz kişiler için bir alternatif olabilir. Rifampisin, rifabutin, rifapentin gibi aynı gruptaki ilaçlar koruyucu tedavideki diğer seçeneklerdir. Günde 10 mg/kg dozlarla, en fazla 600 mg'ı geçmeyecek şekilde 4 ay süreyle rifampisin, 2 ay süreyle rifampisin+pirazinamid gibi farklı protokoller farklı hasta gruplarında önerilmektedir. Rifapentin içinse hastaya haftada bir doz uygulama imkanı verebilir (76).

İsoniazid'e karşı dirençli tüberküloz basili ile infeksiyon söz konusu ise veya hastaya izoniazid vermek uygun değilse, bunun yerine rifampisin verilebilir. Çok ilaca dirençli bir tüberküloz basili ile infekte durumunda varsa pirazinamid+etambutol veya pirazinamid+kinolon kombinasyonu ile koruyucu tedavi önerilmektedir (76).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1.Tüberküloz Cilt Testinin Uygulanışı

Tüberkülin Cilt Testi, sol ön kolun volar yüzüne Montoux yöntemi ile 0.1ml ve 5TU RT 234 TWEEN-80 içeren PPD solüsyonu cilt altına 24 numara iğne kullanılarak enjekte edildi. 48-72 saat sonra işlemi yapan kişi tarafından transvers olarak okundu. Okuma işlemi hem palpasyon ile hemde ‘ball point’ kalem yöntemi ile yapıldı. T.C.Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan Türkiye’de kullanılan ve tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabında belirtilen, BCG aşısı olan kişilerde 15 mm ve üzeri çapı olan, BCG aşısı olmayan kişilerde ise 10 mm ve üzerindeki endurasyon çapları pozitif olarak kabul edildi.

4.2.Quantiferon -TB Gold Testinin Uygulanması

1. Kullanılan malzemeler:

- a. QFT-G kan alma tüpleri,
- b. Nil kontrol tüpleri.

4.2.1.Birinci Basamak

1. Gönüllü olarak çalışmada yer alanlardan kitte var olan tüplere 1 ml kan alındı. İçerisinde kan olan tüpler 8-10 kez çalkalanmadan ve kanların hemoliz olmayacak şekilde ters düz edilerek karıştırılması sağlandı. Üzerleri etiketlenerek isimleri yazıldı ve tüpler dik olacak şekilde bekletildi.

2. Kan alınan tüpler 37 °C sıcaklık içeren etüvde 16-24 saat inkübasyon yapıldı.

3. İnkübe edilen tüpler santrifüjde 1.500-2.200 devirde 5-10 dakika süreyle çevrilerek plazmanın elde edilmesi sağlandı. Santrifüjden sonra elde edilen plazmalar 2-8⁰C de beklemeye alındı.

4.2.2. İkinci Basamak

1. Laboratuvar aşamasında kullanılacak olan kitin içeriği:

- a. Monoklonal antikorlarla kaplı mikropalaklar.
- b. Standart. Sulandırma yapılan standartlar 2-8⁰C'de 3 ay kalabiliyor. (1xŞişe).
- c. Yeşil diluent (30 ml).
- d. 30 ml'lik enzim substrat solüsyonu.
- e. Konjugat (0.3 ml).
- f. Yıkama tamponu 100 ml
- g. Stop solüsyonu.

4.2.3. Uygulama

1. Çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce konjugat dışında tüm ELISA solüsyonları, standart, plak ve örnekleri, oda sıcaklığına gelmeleri için dolaptan çıkartılarak bekletildi.

2. Standart, gerekli miktarda su (distile olacak) ile sulandırıldı. Oluşturulan bu standart kit içeriğinde anlatıldığı gibi green diluent ile sulandırılıp dört farklı IFN gama konsantrasyonu elde edildi.

3. 0.3 ml distile su ile sulandırılan konjugatla prospektüsteki şemaya göre çalışma solüsyonu hazırlandı (Konjugat×100 konsantre konjugatı+green dilüenti).

4. Hazırlanan bu solüsyondan (konjugat×100 konsantre konjugatı+green dilüenti), 50 µl plaktaki her bir kuyucuğa pipetlenip en sona da standart pipetlendi.

5. Daha sonra kuyucuklara 50 µl plazma numuneleri ve 50 µl standart solüsyonları pipetlendi. Örneklerin homojen hale gelmesi için pipetleme öncesinde plazmanın karıştırılması sağlandı. Her bir ELISA çalışmasında standart solüsyonları çift olarak çalışıldı.

6. ELISA çalkalayıcı ile kuyucuklardaki solüsyonlar bir dakika karıştırıldı.

7. Pleytler, ışık almayacak şekilde üzeri kapatılarak oda ısısında, 2 saat inkübe edildi.

8. Distile su ile sulandırılarak yıkama solüsyonu hazırlandı.

9. Otomatik yıkayıcı kullanılarak kuyucuklar yaklaşık 400 µl yıkama solüsyonu doldurularak 7-8 defa yıkandı.

10. Yıkama işleminden sonra plaklar ters çevrilerek, kalan yıkama solusyonu absorban kağıt üzerine vurularak akıtılması sağlandı.

11. Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µl Enzim Substrat Solüsyonu pipetlendi. ELISA karıştırıcı ile mikropalaklar bir dakika karıştırıldı. Mikropalakların gün ışığı görmeyecek şekilde üzeri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyonu sağlandı. İnkübasyon ilk kuyuya substratın pipetlenmesi ile başlatıldı.

12. İnkübasyondan sonra, kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi. Pipetleme işlemi enzim substrat solüsyonunun yapıldığı sırada gerçekleştirildi.

13. Enzim stop sıvısının eklenmesini takiben 5 dakika zaman sonrasında 450 nm ile 620/650 nm referans filtreleri kullanılarak mikropiplakların optik dansiteleri (OD)'leri okutuldu.

14. Elde edilen veriler bilgisayarda EXCEL tablosu hazırlanıp kaydedildi. QFT-G in Tube Analysis Software 2.23 kullanılarak EXCEL'de bulunan sayısal değerler kullanılarak, kalibrasyon eğrisi ve sonuçlar hesaplandı.

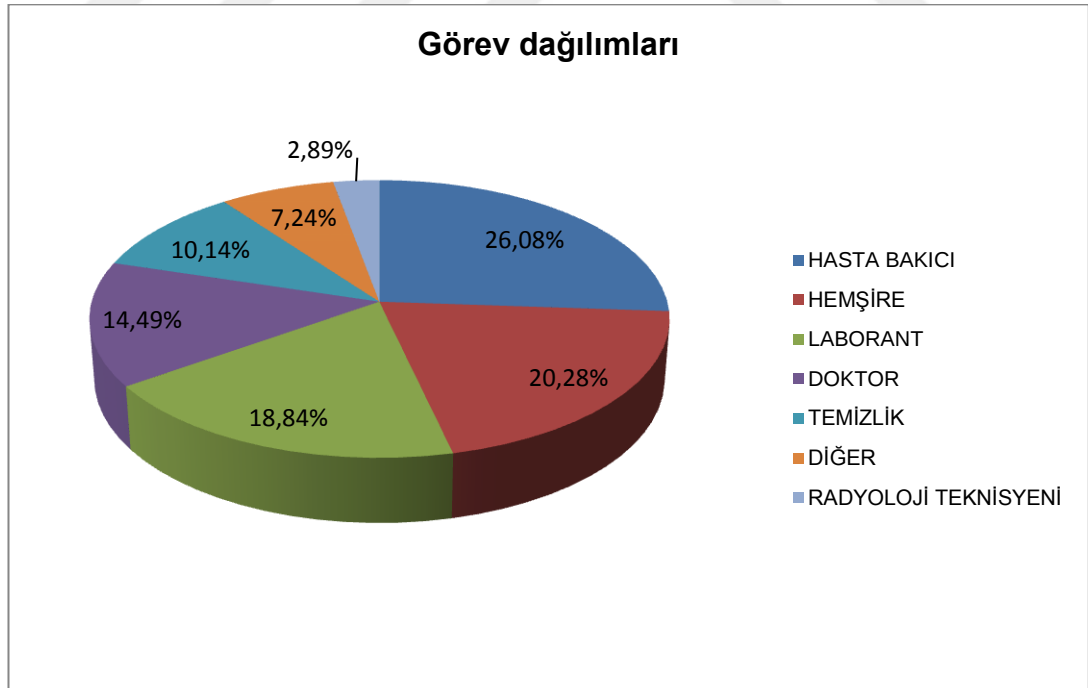
15. Çalışmanın diğer basamağındaki test çalışma işlemleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvarı'nda uygulandı.

4.2.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonucunda çıkan sonuçların değerlendirilmesi için, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Bunun için tanımlayıcı istatistiksel metotlarından ortalama, standart sapmanın yanı sıra 2'den fazla gruplar arası ve normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmalarında ise Ki-Kare testi ve duyarlılık, özgüllük gibi tanı tarama testleri kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.BULGULAR

Çalışmamız 01 Ekim 2012-01 Eylül 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan, 20 ile 55 yaşları arasında 20'si bayan 51'i erkek olmak üzere toplam 71 gönüllü sağlık çalışanı üzerinde yapılmıştır. Çalışma grubunun ortalama yaşı ± 33.64 olup, bunlardan 10'u doktor, 14'ü hemşire, 13'ü laborant, 2'si sağlık memuru, 2'si radyoloji teknikeri, 18'i hasta bakıcı, 7'si hizmetli ve 5'i diğer yardımcı hizmet (garson, güvenlik, sekreter vs.) personelinen oluşmuştur. Çalışma gruplarının görev dağılımlarını gösterir grafik Şekil 8'de gösterilmiştir. Çalışma gruplarının akciğer grafileri normal görünümde olup herhangi bir sekel görülmemiştir. BCG, TCT, QFT ve BCG skar sayıları, çalışanların çalışma süreleri meslek grupları ve çalıştıkları birimlere ait sonuçları Tablo 5'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Çalışma gruplarının görev dağılımları.

Tablo 5. Çalışma gruplarının BCG, TCT, QFT-TB Gold Test sonuçları.

İsim	YAŞ	E/K	Meslek	Bölüm	Çalışma süresi	BCG	TCT	QFT
S.Y.	25	K	Teknisyen	Kardiyoloji	5 Yıldan Az	++	0 mm	0.116
B.K.	26	K	Hemşire	Kardiyoloji	5 Yıldan Az	+	18mm	0.001
N.G.	26	K	Hemşire	İnfeksiyon	5-10 Yıl Arası	++	0 mm	0.276
Y.D.	43	E	Hizmetli	Nefroloji	5-10 Yıl Arası	+++	15mm	0.001
İ.Ö.	20	E	Laborant	Laboratuvar	5 Yıldan Az	+++	23mm	0.014
E.K.	40	E	Laborant	Laboratuvar	10-15 Yıl Arası	++	0 mm	0.001
A.Ş.	47	E	Güvenlik	Kardiyoloji	15 Yıldan Fazla	+	21mm	0.629
L.Ç.	23	K	Sekreter	Kardiyoloji	5 Yıldan Az	+	10mm	0.034
R.C.	39	E	Hasta bakıcı	Kardiyoloji	5-10 Yıl Arası	++	20mm	3.292
S.K.	49	E	Hasta bakıcı	Kardiyoloji	15 Yıldan Fazla	++	19mm	6.469
N.A.	39	E	Hizmetli	Kardiyoloji	10-15 Yıl Arası	++	17mm	2.131
Y.Ş.	39	E	Garson	Yemekhane	10-15 Yıl Arası	+	18mm	2.850
A.G.	33	E	Doktor	Nefroloji	10-15 Yıl Arası	++	21mm	0.001
Ö.D.	26	K	Hemşire	Nefroloji	5 Yıldan Az	++	24mm	0.023
S.K.	42	K	Hemşire	Nefroloji	15 Yıldan Fazla	++	14mm	0.114
N.T.	26	K	Hemşire	Ortopedi	5 Yıldan Az	++	10mm	0.052
İ.C.	42	E	Hasta bakıcı	Diyaliz	10-15 Yıl Arası	+++	12mm	2.360
M.Y.	30	E	Doktor	Ortopedi	5 Yıldan Az	++	20mm	0.055
İ.G.	27	E	Doktor	Ortopedi	5 Yıldan Az	++	14mm	0.003
S.Ç.	35	E	Doktor	Ortopedi	5-10 Yıl Arası	+	17mm	0.027
M.S.O.	43	E	Hasta bakıcı	Ortopedi	15 Yıldan Fazla	+++	25mm	0.001
H.Ç.	32	K	Hemşire	Romatoloji	10-15 Yıl Arası	++	24mm	0.047
B.H.	24	K	Hemşire	Üroloji	5 Yıldan Az	++	20mm	0.050
M.A.	36	E	Sağlık memuru	Laboratuvar	10-15 Yıl Arası	+++	19mm	0.001
M.Ş.	40	E	Laborant	Laboratuvar	15 Yıldan Fazla	+++	0 mm	0.067
A.E.	45	E	Laborant	Laboratuvar	15 Yıldan Fazla	++	17mm	2.528
A.Z.	53	E	Laborant	Laboratuvar	15 Yıldan Fazla	++	10mm	0.011
T.C.	31	K	Biyolog	Laboratuvar	5-10 Yıl Arası	+	12mm	0.019
Z.B.	25	E	Doktor	Laboratuvar	5 Yıldan Az	++	0 mm	0.001
S.S.	34	E	Laborant	Laboratuvar	10-15 Yıl Arası	++	0 mm	0.001
M.Ö.	28	E	Doktor	Plas. Cerrahi	5 Yıldan Az	+++	20mm	0.029

M.B.	43	E	Laborant	Laboratuvar	10-15 Yıl Arası	++	0 mm	0.247
M.K.	30	E	Doktor	Plas. Cerrahi	5 Yıdan Az	++	17mm	0.028
H.G.	43	E	Hasta bakıcı	Yanık tedavi	15 Yıdan Fazla	+	3 mm	0.068
F.G.	50	E	Hasta bakıcı	Nöroloji	10-15 Yıl Arası	++	0 mm	0.041
H.Ö.	45	E	Hasta bakıcı	Algoloji	15 Yıdan Fazla	+	16mm	0.027
C.U.	43	E	Laborant	Laboratuvar	15 Yıdan Fazla	++	16mm	5.144
E.T.	34	E	Hasta bakıcı	Gastroenter	5-10 Yıl Arası	++	11mm	0.140
Ö.Ö.	27	E	Radyolog	Radyoloji	5-10 Yıl Arası	++	20mm	0.017
E.D.	42	E	Sekreter	Radyoloji	5-10 Yıl Arası	++	0 mm	0.001
A.C.	35	E	Hasta bakıcı	Plastik cerrahi	10-15 Yıl Arası	+	15mm	0.041
F.K.	31	E	Hasta bakıcı	Büyük çocuk	5-10 Yıl Arası	+++	12mm	0.074
O.E.	30	E	Sağlık memuru	Yanık tedavi	5 Yıdan Az	++	0 mm	0.001
M.İ.	42	E	Hasta bakıcı	Yanık tedavi	10-15 Yıl Arası	++	22mm	0.007
E.S.	27	E	Hasta bakıcı	Yanık tedavi	5 Yıdan Az	++	0 mm	0.017
C.E.	40	E	Hasta bakıcı	Ftr	5-10 Yıl Arası	++	11mm	0.001
M.E.A	26	E	Doktor	Plastik cerrahi	5 Yıdan Az	++	18mm	0.101
A.S.	27	K	Hemşire	Plastik cerrahi	5-10 Yıl Arası	+++	20mm	0.001
G.A.	33	E	Hizmetli	Yanık tedavi	5 Yıdan Az	+++	0 mm	0.052
V.D.	32	E	Doktor	Genel acil	5 Yıdan Az	+	0 mm	0.041
F.Y.	44	E	Güvenlik	Güvenlik	15 Yıdan Fazla	++	15mm	0.027
S.T.	30	K	Hasta bakıcı	Kadın doğum	5-10 Yıl Arası	+++	18mm	0.188
H.A.	36	E	Hasta bakıcı	Genel cerrahi	5-10 Yıl Arası	++	20mm	0.092
Ö.D.	27	K	Hemşire	Genel cerrahi	5 Yıdan Az	+	0 mm	0.013
S.T.	24	K	Hemşire	Genel cerrahi	5 Yıdan Az	+	11mm	0.002
G.A.	35	K	Hizmetli	Genel cerrahi	5-10 Yıl Arası	++	17mm	0.027
C.S.	22	E	Doktor	Genel cerrahi	5 Yıdan Az	+	19mm	0.011
M.D.	38	E	Hizmetli	Genel cerrahi	15 Yıdan Fazla	+	24mm	0.698
A.O.	26		Hemşire	Genel cerrahi	5-10 Yıl Arası	+++	18mm	0.023
Z.S.	25	K	Hemşire	Genel cerrahi	5 Yıdan Az	++	0 mm	0.023
E.Y.	23	K	Hemşire	Süt çocuğu	5 Yıdan Az	+	10mm	0.001
S.Ö.	29	K	Hemşire	Genel cerrahi	5-10 Yıl Arası	++	21mm	2.040
S.D.	40	E	Hasta bakıcı	Genel cerrahi	15 Yıdan Fazla	++	16mm	0.056
S.Y.	43	E	Hasta bakıcı	Genel cerrahi	10-15 Yıl Arası	++	20mm	0.222

M.K.	28	E	Hizmetli	Nefroloji	5 Yıldan Az	Yok	23mm	0.228
S.Ç.	27	E	Hizmetli	Kat görevlisi	5 Yıldan Az	++	10mm	0.026
M.C.	22	K	Laborant	Laboratuvar	5 Yıldan Az	+++	0 mm	1.147
A.A.	38	E	Hasta bakıcı	Diyaliz	5-10 Yıl Arası	++	15mm	0.024
K.B.	22	E	Laborant	Laboratuvar	5 Yıldan Az	+	0 mm	0.011
G.Ö.	31	E	Biyolog	Laboratuvar	5 Yıldan Az	++	14mm	0.130
B.A.	31	E	Laborant	Laboratuvar	5 Yıldan Az	+++	12mm	0.001

:



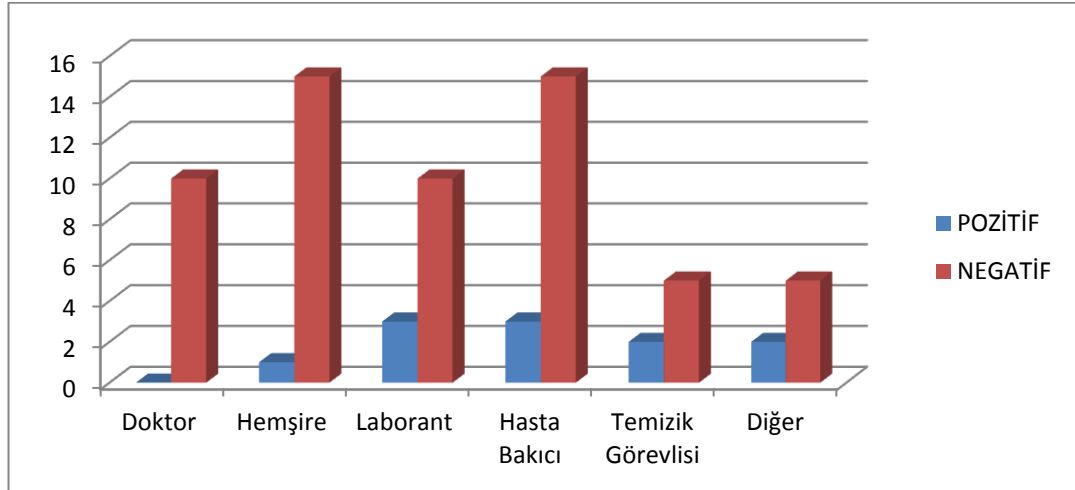
Çalışma gruplarının görevlerine göre TCT karşılaştırması Tablo 6’da gösterilmiştir

Tablo 6. Çalışma gruplarının görevlerine göre TCT karşılaştırması.

	TCT				Test İstatistiği;	
	POZİTİF	NEGATİF				
	n	%	n	%	KW: 5,533	p: 0,354
Doktor	7	%19	3	%9		
Hemşire	8	%21	8	%24		
Laborant	3	%7	10	%30		
Hasta Bakıcı	11	%29	7	%21		
Temizik Görevlisi	5	%13	2	%6		
Diğer	4	%11	3	%10		
Total	38	%100	33	%100		

KW: Kruskal Wallis Testi.
p (p değeri).

Meslek grupları ile TCT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (P=0,354). Çalışma gruplarının görevlerine göre TCT karşılaştırmasını gösterir grafik Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9. Meslek grupları ile TCT değeri karşılaştırmasını gösterir grafik.

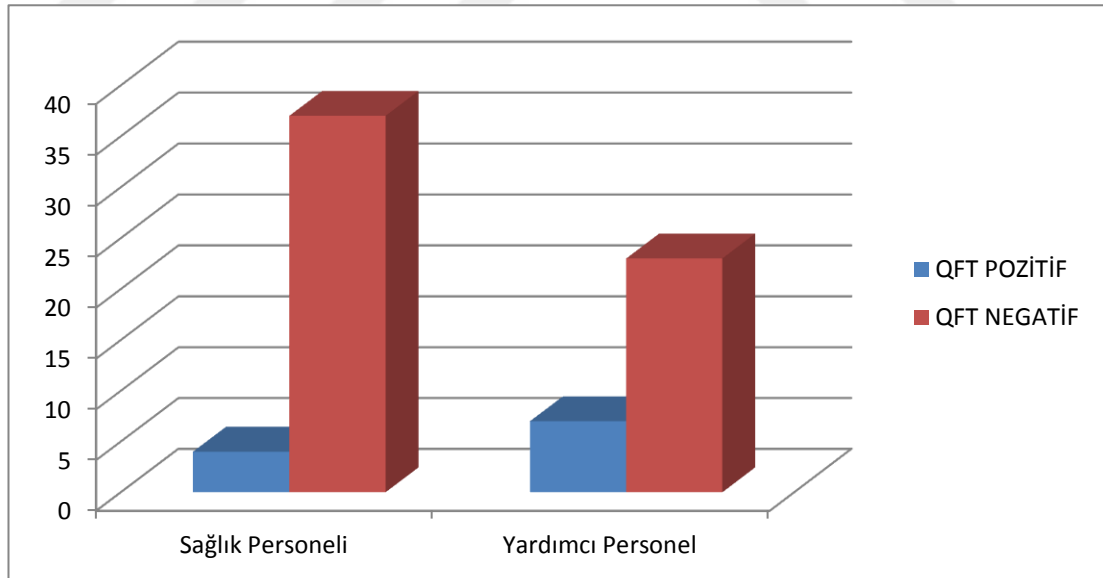
Çalışma gruplarının görevlerine göre TCT değerlerinin karşılaştırılması Tablo7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışma gruplarının görevlerine göre TCT değerlerinin karşılaştırılması.

	TCT				Test İstatistiği:
	Pozitif		Negatif		
	n	%	n	%	
Sağlık Personeli	19	%50	21	%64	MU:419,5 P: 0.059
Yardımcı Personel	19	%50	12	%36	
Total	38	%100	33	%100	

MU: Mann-Whitney-U Testi.
p (p değeri).

Çalışma gruplarının yapmış oldukları görevleri ile TCT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.059$). Çalışma gruplarının görevlerine göre TCT değerlerinin karşılaştırılmasını gösterir grafik Şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 10. Görevlerine göre TCT değerlerinin karşılaştırılması.

Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testinin karşılaştırılması

Tablo 8’de gösterilmiştir.

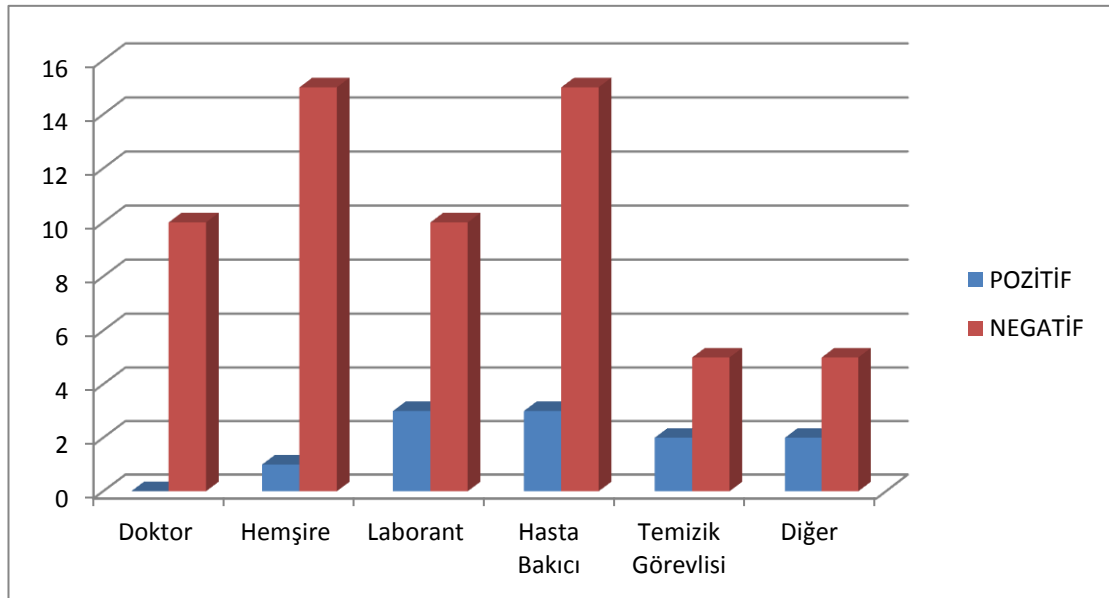
Tablo 8. Çalışma gruplarının görev şekline göre QFT-G testi karşılaştırılması.

	QFT-G testi				Test İstatistiği
	POZİTİF		NEGATİF		
	n	%	n	%	
Doktor	0	%0	10	%17	KW:4,135 P: 0.530
Hemşire	1	%10	15	%25	
Laborant	3	%27	10	%17	
Hasta	3	%27	15	%25	
Temizlik	2	%18	5	%8	
Diğer	2	%18	5	%8	
Total	11	%100	60	%100	

KW: Kruskal Wallis Testi.

p: (p değeri).

Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testi değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,530). Görevlerine göre QFT-G testi karşılaştırılmasını gösterir grafik Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testi karşılaştırılması.

Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testi değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

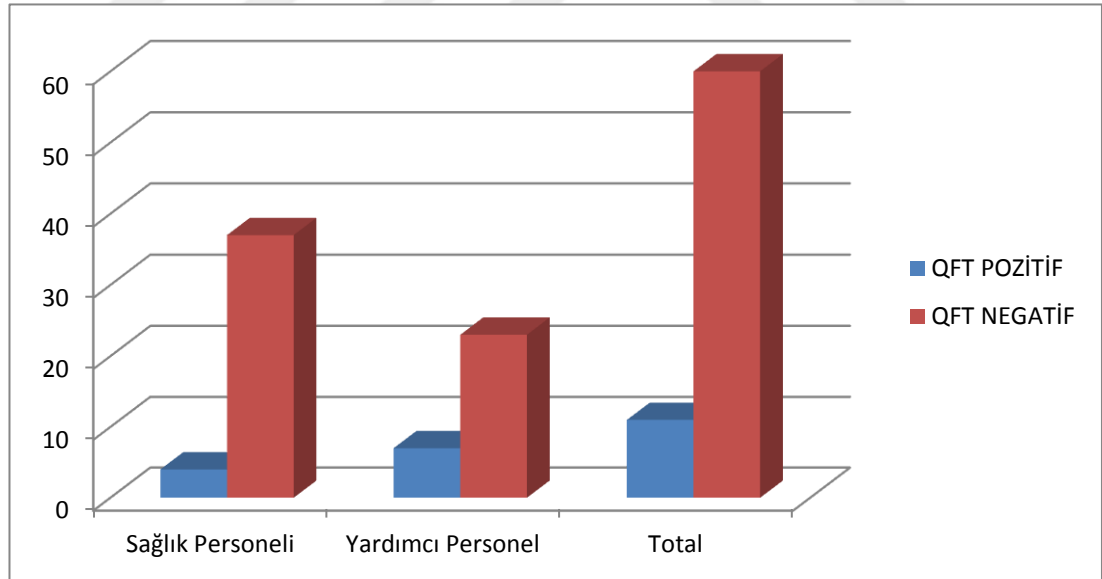
Tablo 9. Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testi değerlerinin karşılaştırılması.

QFT					Test İstatistiği
	POZİTİF		NEGATİF		
	n	%	n	%	
Sağlık Personeli	4	%36	37	%62	MU:427,500 P: 0.075
Yardımcı Personel	7	%64	23	%38	
Total	11	%100	60	%100	

MU: Mann-Whitney-U Testi.

p (p değeri).

Çalışma gruplarının görevleri ile QFT-G testi değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,075$). Görevlerine göre QFT-G testi değerlerinin karşılaştırılmasını gösterir grafik Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Çalışma gruplarının görevlerine göre QFT-G testi değerlerinin karşılaştırılması.

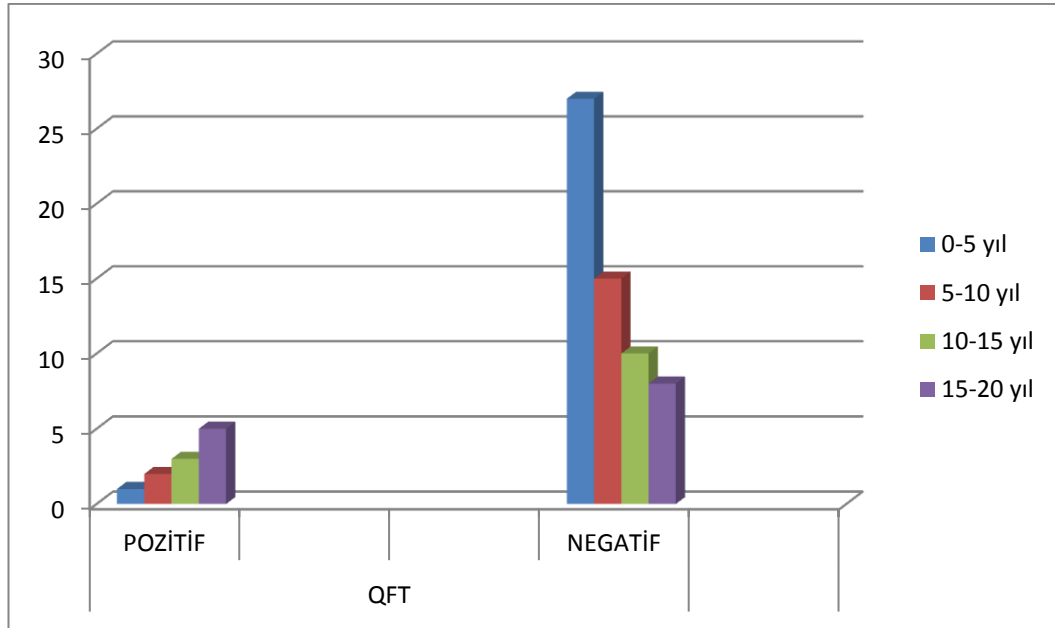
Çalışma gruplarının QFT-G testi pozitif-negatif grupları ile çalışma süresi karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Quantiferon-TB Gold testi pozitif-negatif grupları ile çalışma süresinin karşılaştırılması.

	QFT				Test İstatistiği
	POZİTİF		NEGATİF		
	n	%	n	%	
0-5 yıl	1	%9	27	%45	P: 0,004
5-10 yıl	2	%19	15	%25	
10-15 yıl	3	%27	10	%17	
15-20 yıl	5	%45	8	%13	
Total	11	%100	60	%100	

P(p değeri).

Quantiferon-TB Gold testi pozitif-negatif grupları çalışma süresi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,004$). TCT pozitif-negatif grupları ile çalışma süresi karşılaştırılmasını gösterir grafik Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13. TCT pozitif – negatif grupları ile çalışma süresinin karşılaştırılması.

TCT pozitif negatif grupları ile çalışma sürelerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

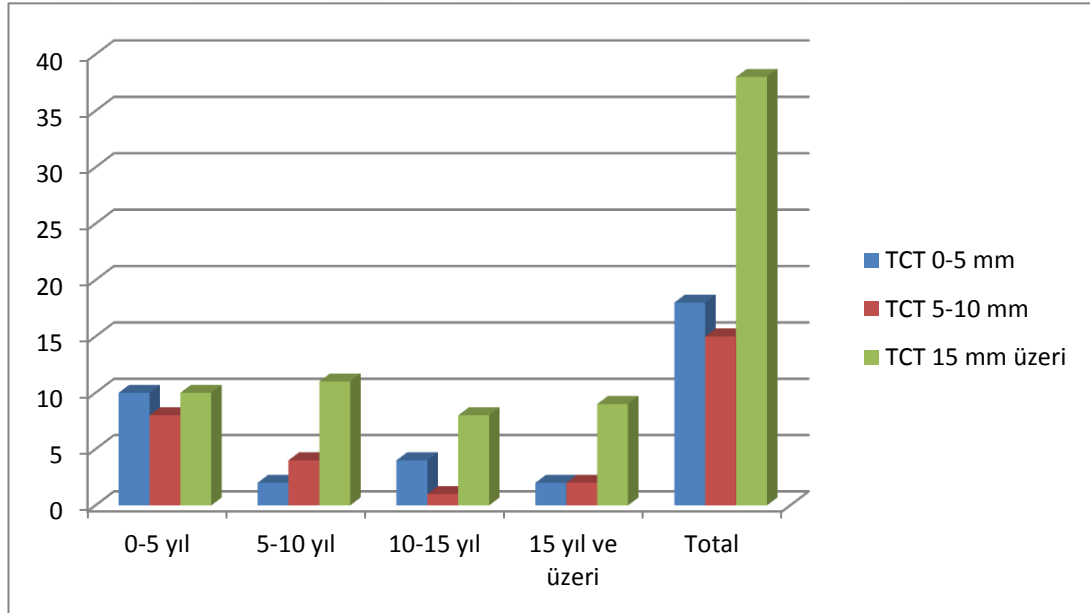
Tablo 11. TCT pozitif negatif grupları ile çalışma sürelerinin karşılaştırılması.

	TCT						Test İstatistiği	
	0-5mm		5-10mm		15 mm üzeri			
	n	%	n	%	n	%		
0-5 yıl	10	%56	8	%53	10	%26	MU	P: 0,905
5-10 yıl	2	%11	4	%27	11	%29		
10-15 yıl	4	%22	1	%7	8	%21		
15 yıl ve üzeri	2	%11	2	%13	9	%24		
Total	18	%100	15	%100	38	%100		

MU: Mann-Whitney-U Testi

P(p değeri)

TCT pozitif negatif grupları ile çalışma süreleri arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamıştır (P=0,905). TCT pozitif negatif grupları ile çalışma sürelerinin karşılaştırılması Şekil 14’de gösterilmiştir.



Şekil 14. TCT pozitif negatif grupları ile çalışma sürelerinin karşılaştırılması

BCG aşı sayısı ile TCT değerinin karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir.

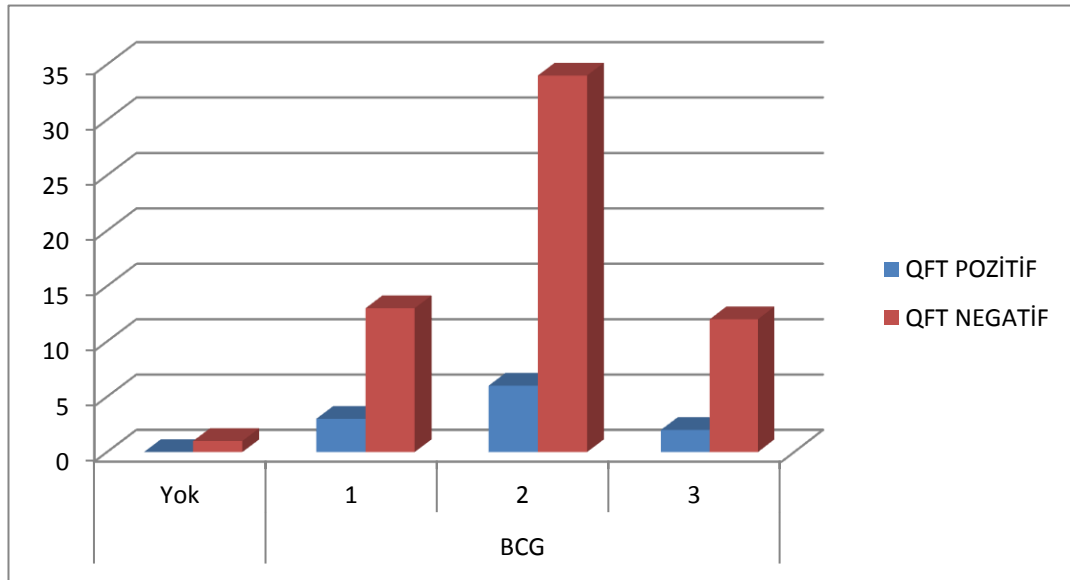
Tablo 12. BCG aşı sayısı ile TCT değerinin karşılaştırılması

		TCT				Test İstatistiği
		POZİTİF		NEGATİF		
		n	%	n	%	
BCG	Yok	1	%3	0	%0	KW:2,856; P: 0,414
	1	8	%21	8	%24	
	2	21	%55	19	%58	
	3	8	%21	6	%18	
Total		38	%100	33	%100	

KW: Kruskal Wallis Testi

P (p değeri)

BCG aşı sayısı ile TCT değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,414). BCG aşı sayısı ile TCT değerinin karşılaştırılmasını gösterir grafik Şekil 15’te gösterilmiştir.



Şekil 15. BCG aşı sayısı ile TCT değerinin karşılaştırılması.

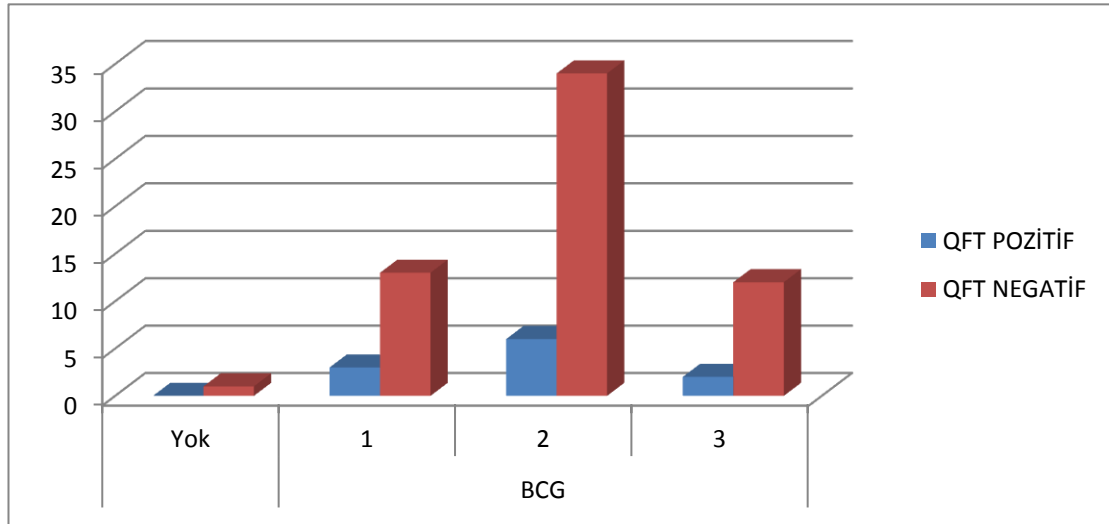
BCG aşı sayısı ile QFT-G testi değeri karşılaştırılması Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. BCG aşı sayısı ile QFT-G testi değeri karşılaştırılması.

		QFT				Test İstatistiği	
		POZİTİF		NEGATİF			
		n	%	n	%		
BCG	Yok	0	%0	1	%2	KW: 2,348	P: 0,503
	1	3	%27	13	%21		
	2	6	%55	34	%57		
	3	2	%18	12	%20		
Total		11	%100	60	%100		

KW: Kruskal Wallis Testi
p (p değeri)

BCG aşı sayısı ile QFT-G testi değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,503). BCG aşı sayısı ile QFT-G testi değeri karşılaştırılmasını gösterir grafik Şekil 16'da gösterilmiştir.



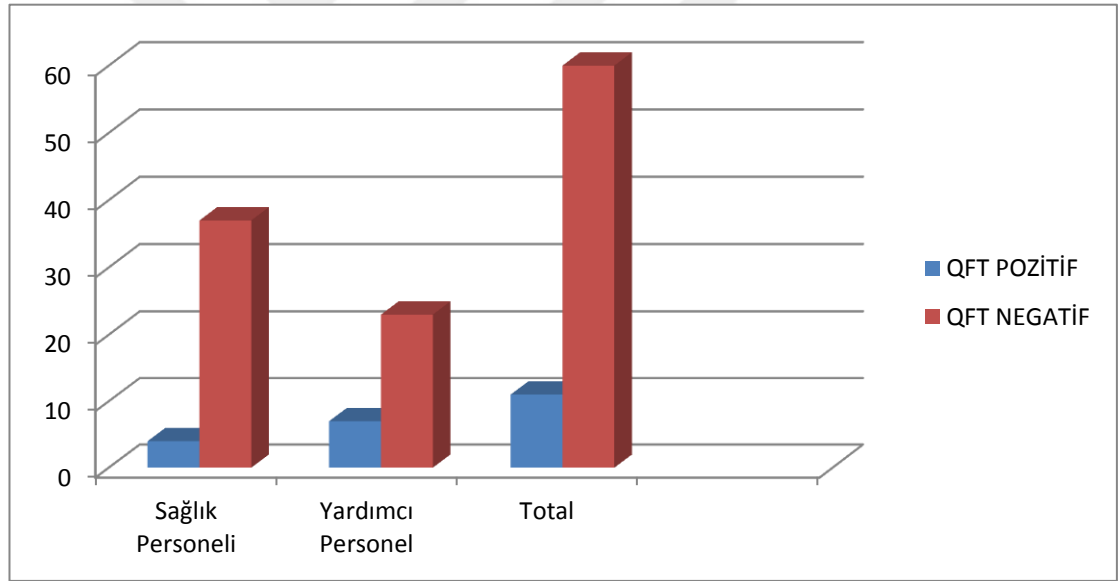
Şekil 16. BCG aşı sayısı ile QFT-G testi değeri karşılaştırılmasını gösterir grafik.

TCT grubuna göre çalışma sürelerinin karşılaştırılması Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. TCT grubuna göre çalışma sürelerinin karşılaştırılması.

	TCT				Test İstatistiği
	POZİTİF		NEGATİF		
	n	%	n	%	
0-5 yıl	10	%26	18	%55	KW: P: 0,346
5-10 yıl	11	%29	6	%18	
10-15 yıl	8	%21	5	%15	
15-20 yıl	9	%24	4	%12	
Total	38	%100	33	%100	

KW: Kruskal Wallis Testi
p (p değeri)



Şekil 17. TCT grubuna göre çalışma sürelerinin karşılaştırılmasını gösterir grafik.

6. TARTIŞMA

Mycobacterium Tuberculosis, insanlarda 5000 yıldan uzun süredir hastalık yapan bir patojendir¹. Yirminci yüzyıl ortalarında yaşam koşullarında düzelme olması ve antitüberküloz ilaçların bulunmasıyla, tüberküloz kontrol altına alınmış ancak son dekadda tedavi uygulanmasıyla ilgili yetersizlikler ve HIV enfeksiyonu, tüberkülozun tekrar yaygınlaşmasına neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun üçte biri tüberküloz basili ile enfekte (77).

Tedavisi mümkün olan enfeksiyon hastalıklarının başında gelen tüberküloz tanısı ancak 2000'li yıllarda meydana gelen yeni gelişmelere bağlı olarak yapılabilmeye başlanmıştır. Tüberküloz'un tanısında kullanılan ilk immünolojik araç TCT'dir. Latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısında kullanılan ve halen günümüzde kullanılmaya devam eden bu testin yalancı negatif veya pozitif sonuçlar vermesi daha duyarlı ve özgül tanı araçlarının geliştirilmesini zorunlu kılmıştır (77).

Yakın zamanda TCT'ye eş değer fakat daha duyarlı olarak üretilen testlerin çalışma ilkesi, kişilerin tüberküloz antijenleri ile karşılaştıklarında salınan IFN- γ miktarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır (78).

Bizim yaptığımız çalışmada kullanılan Qauntiferon-TB Gold in Tube (QFT-GIT) test (Cellestis Ltd., Carnegie Victoria, Australia) kitinde, *M.tuberculosis* basili ile enfekte olmuş hastanın kanında yer alan ESAT-6, CFP-10, TB7.7 antijenler ile in vitro olarak salgılatılan IFN- γ miktarının ELISA yöntemi ile kantitatif olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. QFT-G testinde kullanılan tüpler çalışmanın örnek toplama kısmını kolaylaştırmıştır.

Günümüzde artık QFT-G testi yani indüklenmiş gama interferon saptamak amaçlı kullanılan test kitlerinden antijenli, antijensiz ve mitojenle uyarılmış üç ayrı tüpten elde edilen plazmalardaki *M.tuberculosis*'e karşı gama interferon saptanıyorken bizim çalışmamızda kullandığımız test tüplerinde mitojen tüp bulunmamaktaydı. Buda immünolojik olarak baskılanmış olanlarda yalancı negatif sonuç verebilecek durumlarda testimizin yanılmasına neden olacaktı. İnterferon salınımının düşük olduğu durumlar incelendiğinde daha çok immünitesi baskılanmış ağır kemoterapi gören hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışma grubumuzu oluşturan olgular herhangi bir immün yetmezlik problemi olmayan ağır antibiyoterapi ve ağır antikemoterapi tedavisi almayan hastane çalışanlarından oluşmaktaydı. Bu nedenle çalışmamızda mitojen tüpünün olmayışının test sonuçlarını etkilemeyeceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, hastane çalışanlarından elde ettiğimiz TCT ve QFT-G testi sonuçlarını bu konu ile ilgili yapılan diğer araştırmalarla ve hastanede çalışan LTBI enfeksiyon riski taşıyan kişilerin üzerinde yapılmış çalışmalarla karşılaştırdık.

BCG aşısının yanlış pozitif TCT sonuçlarına yol açması nedeniyle IFN-gama testlerinin daha kullanışlı olduğunu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (79,81). Çocuğun aşı anındaki yaşı, uygulanan aşı miktarı ve uygulama aralığı BCG aşısı sonrası meydana gelen TCT değerini etkilemektedir (82,83). Gelişmiş ülkelerde, doğumda ya da infant dönemde yapılan BCG aşısından TCT'nin etkilenmediği fakat az ve orta gelişmiş ülkelerde ise TCT duyarlılığını etkilediği yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir(84,85).

Pai ve arkadaşları 2004 ve 2006 da yayınlanan derlemelerinde daha önce yapılan BCG aşısının Interferon Gama Release Assays (IGRA) sonuçlarını etkilemediği belirtilmiştir (86,87).

Diel ve arkadaşları tarafından 2006 yılında 309 temaslı hasta ile yapılan araştırmada QFT-G testinin BCG aşısından etkilenmediği saptanmıştır (88).

Hindistan'da yaşayan 105 çocuk üzerinde Sandeep Dogra ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada BCG aşılmasının hem TCT hemde QFT-G testi üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur (89).

Britton ve arkadaşları tarafından 129 kültür konfirme tüberkülozlu 100 tüberküloz dışı akciğer hastalığı olan hasta ile yapılan çalışmada QFT-G testinin BCG aşısından etkilenmediği bildirilmiştir (90).

QFT-GOLD testi BCG aşısı olanlarda (n=40) ve BCG aşısı olmayan kişilerde (n=85) tüberküloz temaslı olguları ile BCG aşısının QFT-G testine etkisini araştıran Brock ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmaya göre BCG aşısı olan bireylerde QFT-G testinin BCG aşılamasından etkilenmediğini göstermişlerdir (91).

Ferrara ve arkadaşlarının bu konuda yapmış olduğu çalışmanın verilerine göre BCG aşıli hastalarda TCT ve QFT-G testi arasındaki uyum %41.5 iken, BCG aşısız hastalarda %80.3 bulunmuştur. Bu sonuç BCG aşılmasının TCT'ne etkisine bağlanmıştır (92).

Okada ve arkadaşları 5 yaş altı temaslı 195 çocukta yaptığı çalışmada BCG aşısı ve QFT-G testi sonuçları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (93).

Bizim çalışmamız da daha önce yapılan araştırmaları destekler tarzda olup, BCG aşısı ve QFT-G testi sonuçları karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Tüberküloz antijenleri içeren QFT-G testi BCG aşısından etkilenmemektedir. Bu verilere göre BCG aşısı yapılan toplumlarda QFT-G testi TCT'ye alternatif olarak kullanılabilir.

Uçan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre BCG aşı sayısının TCT endurasyon çapına etkisi olduğunu saptamışlar ve TCT ile BCG aşı sayısı arasında bağlantı olduğunu bildirmişlerdir ($r=0.44$ $p= 0.000$). BCG yaptırmamış kişilerin veya BCG skar sayısı bir olanların ortalama TCT değerleri ile 2, 3, 4 ve 5, BCG'li olan kişilerin TCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.000$). Yapılan bu çalışmadan çıkan sonuca göre ortalama olarak birden fazla aşı yaptırmış kişilerin TCT sonuçlarının ortalaması hiç aşı yaptırmamış veya en fazla bir defa aşılması yapılmış olan kişilerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, BCG aşı sayısına göre gruplandırılan olgularda, gruplar arasında TCT değeri pozitif olması açısından (10mm ve üzeri) anlamlı fark olduğu bildirilmiştir ($x=89.5$; $p= 0.000$) (94).

BCG aşı sayısı ve TCT endurasyon çapı karşılaştırması üzerine Bozkanat ve arkadaşlarının askeri okulda yaptıkları bir çalışmada, bu iki çalışmayla ilgili okulun tümünde ve sınıflar arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır ($r=0.27$; $p=0.0001$) (95).

Ankara'da bir turizm şirketinde çalışan şoförler üzerinde Vaizolu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TCT pozitiflik oranı %44.4 olarak saptanmış,

BCG skar sayısı ile TCT endurasyon çapı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$) (96).

Şakar ve arkadaşları Manisa il merkezindeki bir ilkokulda yaptıkları çalışmada, TCT endurasyon ortalaması ile öğrencilere yapılmış BCG aşı sayısı arasında korelasyon olduğunu ($p < 0.001$; $r = 1$) ve BCG aşı sayısı ile TCT pozitiflik/negatiflik arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. ($p = 0.01$) (97).

Bir diğer çalışmada ise Kolsuz ve arkadaşları ilkokul öğrencilerinde yaptıkları çalışmada, öğrencilere yapılmış olan aşılarda artışa paralel olarak TCT sonucu oluşan endurasyon çapının artmış olduğunu gözlemlemişlerdir. TCT endurasyon çapının ile BCG aşı sayısının öğrenciler ve aile bireylerinde arasında bağlantılı olduğunu saptamışlardır. (sırası ile $r = 0.333$; $p = 0.000$ ve $r = 0.221$; $p = 0.024$) (98).

Yukarıda belirtilen çalışmalar ile BCG skar sayılarının artması ile TCT reaktivetisinde anlamlı bir artışın olduğu ve bunun uzun bir süre devam ettiği gösterilmiştir. Pozitif tüberküloz testi için sınır değerlerin yaş, cinsiyet ve BCG aşı öyküsü kriterlerine göre yeniden düzenlenmesi gerektiği bildirilmiştir (99).

Quantiferon-TB Gold testi ile TCT endurasyon çapı bağlantısını araştırmak üzere yapılmış bir çalışmada ise, Pottumarty ve arkadaşları 455 kişilik bir hasta grubu kullanarak (237 göçmen, 127 hastane çalışanı, 51 hasta) gerçekleştirmişlerdir. Yapılan bu çalışmaya göre ise TCT endurasyon çaplarını 1–9, 10–19 ve 20 mm olmak üzere dört farklı gruba ayırmış QFT-G testi ile bağlantısını araştırmış ve bu dört grupta da TCT endurasyon çapı ile QFT-G test

cevabını arasındaki korelasyonun anlamlı ve orta şiddette bulmuştur (spearman rho korelasyon kat sayısı 0.61; $p<0.001$) (99).

Tüberkulin cilt testi, endurasyon çapı ile QFT-G testi arasındaki bağlantıyı araştıran Convers ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlara göre bu iki test grubu arasında ki bağlantı korelasyon açısından uygun olarak saptamıştır (spearman rho korelasyon katsayısı 0.45; $p=0.0001$) (100).

Johnson arkadaşları ile beraber tıp fakültesi öğrencilerinden 54 kişilik bir grup üzerinde yaptıkları çalışmada ise TCT ve QFT-G testlerinden aldıkları yanıt karşısında anlamlı bir fark saptamamışlardır (spearman rho korelasyon katsayısı= 0.17; $p= 0.22$) (101).

Çağlayan'nın, hastane çalışanlarında latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TCT ile QFT-G Testinin Karşılaştırılması konusu üzerine yapmış olduğu çalışmasında, QFT-TBGold testi ile TCT endürasyon çapı arasında anlamlı korelasyon saptamıştır. Endürasyon çapı 10 mm'den yukarı olan kişilerde QFT-G testi pozitifliğinin arttığını gözlemlemiştir. (spearman rho korelasyon katsayısı 0.41; $p<0.01$) (13).

Bizim yaptığımız çalışmada, BCG aşısı olanlarda QFT-G testi ile TCT endurasyon çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir (spearman korelasyon katsayısı 0.219; $p<0.01$). TCT değerlerini, 0-4 mm arasında olanları negatif, 5-14 mm arasında olanları BCG'den etkilenmiş, 15 mm ve üzerindekiileri ise pozitif olacak şekilde gruplara ayırıp değerlendirilmiştir. TCT'nin 15 mm üzerindeki QFT-G testi pozitiflik oranı %18 olarak bulundu ($p<0.01$). Bu da bize, TCT endurasyon çapının QFT-G testi pozitif olma olasılığı ilgili bir bağlantının olmadığını göstermiştir.

Uganda’da, Hastane Tüberküloz Enfeksiyon Prevelansı ile ilgili Kanyanja Kampala’nın yapmış olduğu çalışmada, 396 sağlık çalışanı değerlendirmeye alınmıştır. Bu araştırmaya göre tüberküloz prevalansı %57 olarak bulunmuştur (TCT 10 mm ve üzeri) (CL %95, 52–62). Çok değişkenli analizler kullanılarak yapılan çalışmalar neticesinde (CL %95, 1.02–1.07) ilerleyen yaşla beraber tüberküloz enfeksiyon riskinin arttığını ve medikal sektöründe, cerrahi ve radyoloji gibi birimlerde çalışanların riskinin yüksek olduğunu saptamıştır (102).

Hindistan’daki sağlık çalışanları üzerinde, QFT-G testi ve TCT ile tüberküloz prevalansını ölçmek amacıyla Pai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise sonuçlar sırası ile %40 (CL %95, %37-%43) ve %41 (%95 CL %38-%41) olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerin kullanıldığı bu çalışmada, yaş aralığının (21–30, 18–20) ve hastanede çalışma süresinin (>5 ve <1 yıl) TCT pozitifliğini etkilediğini, tek ve çok değişkenli analizlerde daha önce yapılan BCG aşısının TCT pozitifliği üzerinde bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. QFT-G testinin risk faktörlerinden, yaş (>41 ve 18–20) , çalışma süresi (>5 ve <1 yıl) etkilediği BCG aşısının tek ve çok değişkenli analizlerde etkili olmadığı bulunmuştur. Bebeklik döneminde yapılan BCG aşısının TCT’yi etkilemediğini saptamışlardır. Çalışmalarında 1TU TCT kullanıp, QFT-G testi ile arasındaki uyumsuzluğunu daha yüksek bekledikleri ve bunun sonucunda TCT’nin spesifiteyi diğer çalışmalara göre arttırabileceğini belirtmişlerdir (103).

Saracino ve arkadaşlarının 279 göçmende QFT-G testi ve TCT arasındaki uyumu değerlendirdiği çalışmaya göre; 279 göçmenin 72’sinde (%25.8) TCT pozitif 107’sinde (%38.3) ise QFT-G testi pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada göçmenlerin 58’inin (%21) QFT-G testi pozitif olduğu halde TCT negatif ve 23

olguda (%8) QFT-TBGold testi negatif iken TCT pozitif olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre QFT-G testi ile TCT arasında bir uyumsuzluk olduğu belirtilmiştir (104).

Bir diğer çalışmada ise Brock ve arkadaşları 125 kişiden (40 BCG aşılı, 85 BCG aşısı yapılmamış) tüberküloz temaslı kişiyi LTBI açısından QFT-G testi ve TCT'yi kullanarak değerlendirmişlerdir. Bu araştırmacılar LTBI açısından QFT-G testi ile TCT arasındaki uyumun iyi olduğunu saptamışlardır (%94) ve BCG aşısı olan kişilerde QFT-G testinin daha önce yaptırdıkları BCG aşılamasından etkilenmediğini ortaya koymuşlardır (105).

Çiçek ve arkadaşlarının çalışmasında da düşük riskli LTBI olan kişilerde TCT negatif olan sağlıklı gönüllülerde QFT TB-Gold testi ile TCT testi sonuçları arasında uyum saptamışlardır (106).

Katial ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre 40 kişinin TCT ile QFT-G testi sonuçları değerlendirilmiş bu olguların (20 olgu negatif 20 olgunun pozitif) invivo ve invitro olan uyumunu iyi bulmuştur (107).

Mori ve arkadaşları, 118 kültür pozitif TB hastasında QFT-G testi duyarlılığını %89 saptamış, tüberküloz riski düşük aşılı popülasyonda özgüllüğünü %98.1 olarak bildirmiştir (108).

Lalvani ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise, tüberküloz ve tüberküloz dışı hastalığı olanlarda, ESAT- 6 ile uyarılmış interferon gama testi ve TCT sonuçları karşılaştırılmıştır. Tüberküloz ile infekte 47 hastanın 45'inde ve tüberküloz dışı hastalığı olan 47 kişinin (36'sı BCG aşılı) ise sadece 4'ünde interferon gama testi pozitif saptanmıştır. Tüberküloz hasta grubunda testin duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile %96 ve %92 olarak bildirilmiştir. Tüberküloz

hastalığı olan 26 kişinin 18'inde (%69) TCT pozitif bulunmuş ve testin duyarlılığı %69 olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda iki tanı yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,003$) (109).

Kobashi ve arkadaşları ise çalışma gruplarını sağlıklı, aktif tüberkülozlu ve NTM'li olarak ayırmış ve bu kişilerin tam kan gama interferon düzeylerini değerlendirmiş sonuç olarakta sağlıklı gönüllülerin %94'ünde QFT-G testi ve %64'ünde TCT negatif olarak saptanmıştır. Aktif tüberküloz hastalarında ise %64 TCT ve %96 QFT-G testi pozitif olarak bulunmuştur. Nontüberküloz mikobakteri hastalarında, %60 TCT ve %7 QFT-G testi pozitifliği saptanmıştır. Tüberkülozlu kişilerde hatalı olarak değerlendirilmiş QFT-G testi (%4) ve hatalı değerlendirilmiş TCT (%36) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). QFT-G testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile %86 ve %94 olarak bildirilmiştir (110).

Çevik, tüberkülozlu hastaların ($n=24$) ev ortamında temas halinde oldukları kişilerde ($n=69$) latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TCT ve QFT-TB Gold testlerinin karşılaştırılması üzerine bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmaya göre; 53 BCG aşıllı kişilerin 21'inde ve 16 aşısız kişilerin ise 7'sinde QFT-G testi pozitif bulunmuştur ve BCG aşısının QFT-TB Gold testini etkilemediği sonucuna varılmıştır ($p>0,05$) (111).

Demir'in yaptığı tez çalışmasında, toplam 201 sağlık çalışanı alınıp değerlendirilmiş TCT değişimlerini ölçmek için 12-18 ay ara ile 2 kez TCT yapılmış ve iki cilt testi sonuçları arasındaki 10 mm ve üstünde artış konversiyon olarak belirtilmiştir. Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi'den çalışmaya alınan 134 kişiden 60'ında (%44,7) ve Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'den

çalışmaya alınan 67 kişinin 4'ünde (%5,9) TCT konversiyonu saptanmıştır. TCT'nin değişim oranı üzerinde yaş, cinsiyet, BCG aşı sayısı ve hastanede çalışma süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.12$). Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde tüberküloz enfeksiyon riskinin Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne göre ileri derecede yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0.00$). BCG aşı sayısı ile TCT çapı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (112).

Ankara Göğüs hastalıkları ve cerrahi merkezinden 372 sağlık çalışanı üzerinde Ertürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, TCT pozitiflik oranı %87, doğal enfeksiyon prevalansı %73,9, hastalık prevalansı ise %0,26 olarak saptanmıştır. En son yapılan BCG aşısı 20 yıl önce yapıldığı ve bu süre içerisinde BCG tarafından etkilenen TCT duyarlılığının azalmasından, TCT pozitifliği ile aşı reaksiyonu arasında anlamlı bir ilişkinin olmayacağını belirtmişlerdir (113).

Larsen ve arkadaşlarının, Grady Memorial hastanesinde 5773 sağlık çalışanı ile yaptıkları çalışmada, çalışmaya katılan olguların 69'unda TCT konversiyonu saptamışlardır ve yaş faktörü ile gelir düzeyinin düşük seviyede olmasını yüksek risk faktörü olarak bildirmişlerdir. Enfeksiyon riskinin ise sağlık kurumuyla ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (114).

Taggart ve arkadaşları ise, yapmış oldukları çalışmada olguları tüberküloz riski açısından iki gruba ayırmışlardır. Bu iki grup arasındaki yapmış oldukları TCT ve QFT testlerini karşılaştırmışlar bu gruplardan birincisinde tüberküloz riski düşük ve hiç BCG aşısı yaptırmamış olanlar yer almıştır ($n=66$). Diğer grupta ise tüberküloz prevalansı yüksek olanlar ve daha önceden aşı yaptırmış olanlar bu gruba daha önceden aşıları oldukları için tüberkülin cilt testleri pozitif olarak

kaydedilmiştir. Ayrılan bu grupların birincisinde QFT ve TCT arasındaki uyum %90.9 iken diğer grupta ise %41.4 bulunmuştur (115).

Günümüzde tüberküloz ile ilgili ana hedefler; hasta kişileri bulmak ve tedavi etmek, risk altındaki kişileri ise BCG aşılması veya ilaç ile korumaktır. Yeni tüberküloz bulaşını takiben 2 yıl içerisinde erişkinlerin %5-7’de aktif tüberküloz gelişmektedir. Tüberküloz enfeksiyonu insidansının belirlenmesinde tüberkülin cilt testi (PPD) değerli bir yöntemdir. Tüberkülin testi, mikobakteri ile enfekte kişilerde, bakteri hücre duvarındaki bileşenlere karşı gelişen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterir⁶. Ancak BCG’nin rutin olarak kullanıldığı ülkelerde, BCG’ye bağlı pozitiflikler nedeniyle PPD’nin spesifite ve sensitivitesi azalmıştır (116-119).

Dünya Sağlık Örgütü ya da Amerikan Toraks Derneği (ATS) protokolüne göre uygulanmaktadır. Tüberküloz basili ile enfekte olan kişide 4-16 hafta içerisinde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşmaktadır. PPD, mikobakteri ile enfekte kişilerde, bakteri hücre duvarındaki bileşenlere karşı gelişen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterir. PPD’de intradermal PPD enjeksiyonunu takiben 48-72 saat içerisinde oluşan endurasyonun çapı değerlendirilir. Çok sayıda yayın, yorumlayıcılar arasında büyük ölçüde değişkenlik olduğunu göstermektedir (119-121).

PPD doğru uygulansa ve doğru yorumlansa dahi tüberküloz hastalığının tanısında yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Nash ve ark. çalışmasında aktif akciğer tüberkülozlu hastaların %25’inde PPD yanlış negatif sonuç vermiştir. Kullanılan tüberkülin solusyonunun uygun olmaması, testin uygulanması ve okunması ile ilgili hatalar dışında, kızamık gibi viral

infeksiyonlar, brusella, boğmaca, tifo gibi bazı bakteriyel infeksiyonlar, milier tüberküloz gibi tüberkülozun dissemine formları, lenfoma, lösemi, sarkoidoz gibi lenfoid sistemi ilgilendiren hastalıklar, maligniteler, immünoşüpresif ilaçlar, ileri yaş ve ağır malnutrisyon PPD’de yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Araştırmacılar sonuç olarak; PPD latent infeksiyonun taramasında kullanılabilecek tek yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Ve ancak PPD hastalığın aktivitesi ile ilgili bilgi vermediğini vurgulamışlardır. Testin uygulanması ve değerlendirilmesi ile ilgili sorunlar bir yana bırakıldığında bile yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları oldukça yüksek olarak saptanabildiğini belirtmişlerdir (122,123)..

Bizim yaptığımız çalışmada, QFT-G testi pozitif çıkan olguların görev yaptıkları süreler ile QFT-G testi negatif sonuçlanan kişilerin görev yaptıkları süreler açısından istatistiksel olarak anlamlılığı yüksek bulundu ($P=0,004$). Yapılan çok değişkenli analizde hastanede görev yapan kişilerde tüberküloz infeksiyon riski olduğunu kanıtlamakla beraber, ortaya çıkan bu riske yaş, cinsiyet ve BCG aşısının etkisi olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca laboratuvar ve yardımcı hizmet personeline (temizlik, hasta bakıcı, güvenlik, garson vs.) LTBI riskinin yüksek olması, hasta ile daha yakın temas etmeleri koruma önlemlerine doktor, hemşireler gibi birinci derece hastayla yakınlığı olanlardan, hijyenik şartlara daha az önem vermelerine bağlandı. QFT-G testinin BCG aşısından etkilenmeyip, çalışma grubumuzda BCG aşısı yapılmış olmasına rağmen PPD testinin yanlış negatif çıkması, bu testin BCG aşısından etkilenmiş olduğunu göstermektedir ki, araştırmamıza konu olan QFT ve TCT arasında oluşan bu farklılığın BCG aşısından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak:

Çalışmamızda özet olarak aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

1. QFT-Gold testinin BCG aşısından etkilenmediği görüldü.
2. TCT ve QFT-G arasında az derecede uyum saptanmıştır.
3. TCT endurasyon çapı ile QFT-G düzeyi arasında az derecede uyum saptanmıştır.
4. Yardımcı sağlık personellerinde ve laboratuvar çalışanlarında tüberküloz enfeksiyon riski diğer çalışanlara göre daha yüksek bulunmuştur.
5. Risk faktörü olabileceğini tahmin ettiğimiz yaş, cinsiyet ve BCG aşısının QFT- Gold pozitifliğini etkilemediği görülmüştür.

Bu iki testin avantajları ve dezavantajları dikkate alındığında QFT-G testinin, rutin olarak BCG aşısının yapıldığı ve çalışmalar sonucu ortaya çıkan TCT sonucuna göre BCG aşısının tekrarlandığı popülasyonlarda, örnek alma açısından kolay olması, sonucun yakın sürede elde edilmesi ve hastayla bir kez karşılaşılması gibi avantajları dikkate alındığında hastane çalışanlarında olduğu gibi kitle taramalarında TCT'ye alternatif olarak önerilebileceği kanaatine varılmıştır..

7. KAYNAKLAR

1. Arbak P, Zeydan E, Ural O, Ozdemir O. Sağlık çalışanlarında meslek riski olarak tuberkuloz: sorunun boyutları. Tuberkuloz ve Toraks 1998; 46: 388-95.
2. Sepkowitz KA. Tuberculosis and healthcare worker: A historical perspective. Ann InternMed 1994;20:71-79
3. WHO report 2016. Global tuberculosis control: World Health Organization, 2016 (WHO/HTM/TB/2016).
4. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı, 2011 Raporu, Fersat Ofset, Ankara 2011.
5. Türkiye’de Verem Savaşı 2013 Raporu. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Ankara, 2014
6. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis in tuberculosis: a general review. Bibl Tuberc 1970;26:28-106
7. Özdemir Ö. Tüberkülozda tanı yöntemleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1994;14:420-4.
8. Guide lines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings, 2005.
9. Iseman MD. Klinisyenler İçin Tüberküloz Klavuzu. (Çev. ÖzkaraŞ). Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2002: 21-49.
10. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle 1991;72: 1-6.
11. *Mycobacterium tuberculosis* Erisim: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser>.
12. Çağlayan V. Hastane Çalışanlarında Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında TCT ile Quantiferon TB-Gold Testinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.
13. McNeil M, Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell envelope of mycobacteria in relation to bacterial physiology, pathogenesis, and drug resistance: Some thoughts and possibilities arising from recent structural information. Res Microbiol 1991; 142:451.
14. Karaca O, Rota S, Tuberkuloz İmmunolojisi. Klimik Derg 1995;8(2):59-62.
15. Brennan PJ, Draper P. Ultrastructure of *Mycobacterium tuberculosis*. In: Bloom BR (ed). Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. Washington DC. American Society of Microbiology. 1994:271-84.
16. Topçuoğlu A, Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı. 1996: 396-445.
17. Bahar Y, Sağlık çalışanları ve Tüberküloz Hastalarında Neopterin Düzeyleri İle Tüberkülin Cilt Testi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2007.
18. Yaman M, Erişkinde ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu. 30 Nisan 1999, İstanbul, s:15-20
19. Hopewell PC, Bloom BR. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Murray S F, Nadel SA. Editors. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia. W.B. Saunders, 1994; 1094-1160.

20. Zellweger SP. Pathogenesis and transmission of tuberculosis In: Wilson R. Editor. Tuberculosis. European Respiratory Monograph 4; 1997; 1-13.
21. Vordelmeier HM. T-cell recognition of mycobacterial antigens. *Eur Respir J* 1995, 8: suppl 20: 657-667.
22. Munk ME, Emoto M. Functions of T-cell subsets and cytokines in mycobacterial infections. *Eur Respir J* 1995; 8: 688-675.
23. Yenibertiz B, Sağlık Çalışanlarında Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Saptanmasında TCT ile Quantiferon TB-Gold Testinin kullanılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2009
24. Klinik Gelişim Dergisi. İstanbul Tabip Odası Eylül-Ekim 1998, cilt 11, sayı 9-10: 596-599.
25. Dannenberg A.M. Delayed-type hypersensitivity and cell mediated immunity in pathogenesis of tuberculosis *Immunol Today*. 1991;12: 228-223
26. Schlossberg D. Tüberküloz. 3. Baskı, Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı 1995;1:3-12.
27. Özbal Y, Tüberküloz İmmünolojisi, Erciyes Tıp dergisi 2006;28: 025-034.
28. William N. Rom Stuart M. Garay Tuberculosis 2008: 251-259.
29. Dannenberg AM, Tomashefski JF. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. Fishman Ped. Pulmonary Diseases and Disorders. International ed. United States: McGraw-Hill Company; 1998: 2447-71
30. Janeway CA, Travers P. Macrophage activation by armed inflammatory CD4-T cells. In: Immunology The immune system in health and disease, Current Biology Ltd, London, 1994; 1-49.
31. Kılıçturgay K. Kan Hücrelerinin Gelişimi. Kılıçturgay K. Ed. İmmünolojiye Giriş. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Yayını; 1994: 45-251.
32. Scott P, Kaufmann SH. The Role of T-cell subsets and cytokines in the regulation of infection. *Immunol Today*. 1991; 10: 346-348
33. Sodhi A, Gong J, Silva C, Qian D, Barnes PF. Clinical correlates of interferon gamma production in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):617-20
34. Scott P, Trinchieri G. The role of natural killer cells in host-parasite interactions. *Curr Opin Immunol*. 1995;7(1):34-40.
35. Schwartzman K, Menzies D: Tuberculosis: Nosocomial disease. *CMAJ* 1999;161:1271-1277.
36. Jarvis WR. Tuberculosis. Bennet JV, Brachman PS eds. Hospital Infections, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;515-535.
37. McKenna MT, Hutton M, Cauthen G, et al. The association between occupation and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:587-93.
38. Pleszewski B, Fitzgerald JM. Tuberculosis among healthcare workers in British Columbia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:898-903.
39. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among Health Care Workers. *N Engl J Med* 1995;332:92-98.
40. Karlıkaya C. Hastane Kökenli Tüberküloz Enfeksiyonu ve Kontrolü. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1999; 16: 111-116.

41. Kocabaş A. Günümüzde tüberküloz sorunu. Kocabaş A. (ed). Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana, Emel matbaası 1991;3-32.
42. Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis: Nosocomial disease. CMAJ 1999;161(10):1271-1277.
43. 21. yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun: 2003: 34-47.
44. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun: 2003: 74-87.
45. Woodhead M. New Approaches to the Rapid Diagnosis of Tuberculosis. Thorax 1992;47:64.
46. Barnes PF, Borrow SA. Tuberculosis in 1990 Ann. Intern. Med. 1993; 119: 400-410
47. Glassroty J. Diagnosis of Tuberculosis. Lung Biology in Health and Diseases 1993;43: 149-165
48. Cegielsk JP, Devlin BH, Morris AJ, Kitinya JN, Pulipaka UP, Lema LEK. Comparison of PCR, culture and histopathology for diagnosis of tuberculosis pericarditis. Journal of clinical microbiology 1997; (35) 3254-3257.
49. 5. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu Kitabı. İzmir. 2004: 65-71.
50. Topcu WA, Soyletir G, Doğanay G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri 1996; 404-425
51. Klinik Gelisim Dergisi. İstanbul Tabip Odası Eylül-Ekim 1998, cilt 11, sayı 9-10 596-599.
52. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu Kitabı. Samsun: 2003: 411.
53. 5. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu Kitabı. İzmir. 2004.
54. 5.Ulusal Mikobakteri Sempozyumu Kitabı Samsun 2004; 79-85.
55. Çoban AY. Tanıda Hızlı Testler: Tüberküloz. Samsun . 2007
56. Özyurt M. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu. Samsun.
57. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. TC. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara. 2003: 7-74.
58. Çelik Ü, Kocabaş E. Tüberküloz Tanısında Yeni Bir Yöntem: İnterferon Gama Araştırmasına Dayanan Testler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2007; 55: 108-117.
59. American Thoracic Society. The Tuberculin skin test. Am Rev Respr Dis. 1981; 124: 356-363.
60. Bass JB: The Tuberculin Skin Test. Tuberculosis in the Workplace. The National Academy of Sciences (serial online). 2000.
61. Onur H. Tüberküloz Enfeksiyonu Araştırılan Çocuklarda Tüberkülin Cilt Testi Ve Quantiferon-Tb Gold In Tube Testinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2009
62. Gençer B. Tüberkülinin Purifiye Protein Derivesi. 2001; 58:27-32
63. Rieder HL. Epidemiological Basis of TB Control. Paris: International Union Against. Tuberculosis and Lung Disease; 1999: 26-43.
64. Andersen P, Munk ME, Pollock JM. Spesific İmmune-based Diagnosis of Tuberculosis. Lancet 2000; 356: 1099-1104.

65. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4: 761-76
66. Özlü T. Tüberkülozdan İlaçla Korunma. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.
67. Özkara Ş, Aktaş Z, Ozkan S, Ecevit H. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara. Rekmay Ltd. Şti.2003.
68. Çağlayan V. Hastane Çalışanlarında Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında TCT ile Quantiferon TB-Gold Testinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006; 37-42.
69. Fındık S. Yetişkinlerde Tüberküloz Tedavisi. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun
70. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Third Edition. World Health Organisation, Geneva,2003. WHO/CDS/TB/2003.313.
71. Tümer Ö. Tüberküloz. Süreyyapaşa Eğitim Hastanesi. İstanbul.
72. Efferen LS. Tüberküloz ve Gebelik. Current Opinion in Pulmonary Medicine Türkçe Baskı 2007; 1: 3.
73. Öngen G. Erişkinde Tüberküloz Tedavisi. Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu; 30 Nisan 1999, İstanbul, s. 71-74.
74. Kiraz N. Antitüberküloz İlaçlara Direnç Mekanizmaları ve Yeni İlaçlar; 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
75. Kılınç O. Tüberkülin Deri Testi (TDT), Yorumu ve Son Gelişmeler. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Samsun.
76. Çobanoğlu N, Özçelik U. Tüberküloz tanısında İnterferon Gama Testlerinin Yeri. Hacettepe Tıp Dergisi 2007;38:45-47.
77. Mori T. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gama based assay using new antigens. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2004; 170: 59–64.
78. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, et al. Specific Detection of Tuberculosis Infection An Interferon-γ-based Assay Using New Antigens *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2004; 170: 59–64.
79. Brock I. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2004; 170: 65–69.
80. Kang YA. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole blood interferon c assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *Journal of the American Medical Association* 2005; 293: 2756–2761.
81. Rieder HL. Epidemiological Basis of TB Control. Paris: International Union Against. Tuberculosis and Lung Disease; 1999: 26–43.
82. Wang L. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57: 804–809.
83. Lockman S. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999; 3: 23–30.

84. Chadha VK, Jagannatha PS, Kumar P. Can BCG vaccinated children be included in tuberculin surveys to estimate the annual risk of tuberculosis infection in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004; 8: 1437–1442.
85. Ewer K. Comparison of T-cell based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361: 1168–1173.
86. Pai M. Riley interferon gamma assays in immunodiagnosis of tuberculosis review. *Lancet Inf.* 2004;4:761-776.
87. Pai. M., Kalantri S., Dheada K. New tools and emerging technologies for diagnosis Tbc part 1 latent Tbc. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:413-422.
88. Diel R. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. 2006; 17;7:77.
89. Dogra S, Narang P Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infection* 2007;54:267-276.
90. Britton WJ, Gilbert GL Sensitivity of human gamma interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with *Mycobacterium tuberculosis* in patients with culture positive tuberculosis. 2005;85(3):137-45.
91. Brock I. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2004; 170: 65–69.
92. Ferrara G, Losi M. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Sep 1;172(5):631-5.
93. Okada K. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children *Epidemiol. Infect.* 2008, 136, 1179–1187.
94. Ucan ES, Sevinç C, Abadoğlu O, Arpas S, Ellidokuz H. Tüberküloz test sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 25-29.
95. Bozkanat E, Ciftci F, Apaydın M, Kartaloğlu Z. İstanbul il merkezinde bir askeri okulda tüberkülin cilt testi taraması; *Tüberküloz Ve Toraks Dergisi* 2005; 53(1): 39-49.
96. Vaizodlu S, Yılmaz O, Ozen C, Ozel T. Ankara’da bir turizm şirketinde çalışan şoförlerin tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi. *Hacettepe Toplum Sağlığı Bülteni* 2000; 1-30.
97. Sakar A, Göktalay T, Dağyıldız L, Yıldırım C, Yorgancıoğlu A. Manisa ilinde okul çocuklarında tüberküloz taraması. *Toraks Dergisi* 2003; 1: 038-042.
98. Kolsuz M, Kiyak O, Metintaş M, Eskişehir il merkezindeki ilkokullarda tüberkülin deri testi taraması ve test sonucu pozitif olanlarda aile bireylerinin mikrofilm sonuçları, *Toraks dergisi*, 2000, 3 296-302.
99. Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, Wells VC. Evaluation of the tuberculin-γ interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999;37:3229-3232.
100. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J. Comparison of a tuberculin interferon gamma assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1997;176(1):144-150.

101. Johnson PDR, Stuart RL, Grayson ML. Tuberculin-Purified Protein Derivative-, MPT-64,ESAT-6-stimulated Gama Interferon Responses in Medical Students before and after Mycobacterium bovis BCG Vaccination and in Patients with tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol. 1999; 6: 934-937.
102. Kayanja HK, Debanne S, King C, Whalen CC. Tuberculosis infection among health care workers in Kampala, Uganda. Int JTuberc Lung dis 2005; 9: 686-688.
103. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiretta DK, Narang P, Daley CL, Granich RM, Mazurek GH, Reingold AL, Riley LW, Colford JM. Mycobacterium tuberculosis Infection in Health Care Workers in Rural India. Comparison of a Whole-Blood Interferon- γ Assay With Tuberculin Skin Testing.
104. Saracino A, Scotto G, Fornabaio C, Martinelli D, Faleo G, Cibelli D, et al. QuantiFERON TB Gold In Tube test fort he screenigof latent tuberculosis in recent immigrantsto İtaly. New Microbiol 32, 369-376, 2009.
105. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. Comprasion of Tuberculin skin test and new spesifik Blood test in Tuberculosis Contacs. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:65-69
106. Cicek C, Cok G, Ozhan M, Yaygın YE, Bilgi A. Latent ve aktif tüberkülozlu olan hastalarda tükükülin deri testi ile quantiferon TB Gold testinin karşılaştırılması. İnfeksiyon Dergisi 2006; 20: 15-18
107. Katial RK, Hershey J, Prohit-Seth T, Belisle JT, Brennan PJ, Spencer JS, Engler RJ. Cell-mediated immune responce to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gama interferon production is whole-blood culture. Clin DiagnLab Immunol 2001;8:339-345
108. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Spesific detection of tuberculosis infection: An interferon gamma-based assey using new antigents. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:5964
109. Lalvani A, Pathan A A. Rapid Detection of Mycobacterium Tubercu-losis İnfection by Enumeration of Antigen Spesific T Cells. Am Respir Crit Care Med, 2001; 163: 824-828
110. Kobashi Y. Clinical Reevaluation of the QuantiFERON TB-2G Test as a Diagnostic Method for Differantiating Active Tuberculosis from Nontuberculous Mycobacteriosis. Clinical Infectious Diseases, 2006; 43: 1540-1546
111. Çevik A.Tüberküloz Hastalarının Eviçi Temaslılarında Tüberküloz En-feksiyonu Tanısında Tamkan γ -interferon Testi (QuantiFERON-TB GOLD) ile Tükükülin Cilt Testinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2004
112. Demir İM, Göğüs Hastalıkları Hastanesinde çalışanların tüküküloz infeksiyon riskinin tükükülin deri testi ile değerlendirilmesi Tez çalışması, İstanbul 2000.
113. A. Ertürk, H. Çalışır, F. Uğurman, OA. Balbay, M. Öğretensoy. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Merkezi Personeline Tükükülin Sensitivitesi ve Mikrofilm Çalışması. Solunum Hastalıkları Dergisi 2000; 11: 60-69.
114. Larsen NM, Biddle CL, Sotir MJ, White N, Parrott P, Blumberg H M. Risk of tuberculin skin test conversion among health care workers: occupational versus community exposure and infection. Clinical infectious diseases 2002; 35: 796-801.
115. Taggart EW, Hill HR, Ruegner RG, Martins TB, Litwin CM. Evaluation of an in vitro assay for gamma interferon production in response to Mycobacterium tuberculosis infections. Clin Diagn Lab Immunol. 2004; 11: 1089-1093.

116. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye’de tüberkülozun kontrolü için kılavuz. Ankara 1999:7-11.
117. 5. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:1-51.
118. Çavdar T. Tüberkülin Testi. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Ankara, Emel Matbaası 1991:227-31.
119. Iseman M. Positive PPD in 52 years old man patient. JAMA 2001;286:2015-22.
120. Medical Section Of The American Lung Association. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 1981;124:356-63.
121. Chaparas SD, Vandiviere HM, Melvin I, Koch G, Becker C. Tuberculin test: variability with the mantoux procedure. Am Rev Respir Dis 1985;132:175-7.
122. Nash DR, Douglas JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. Chest 1980;77:32-7.
123. Özdemir Ö, Alper D, Ülger AF. Tüberkülozda bulaşma, korunma, BCG ve PPD. In: Özyardımcı N, (ed). Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Bursa, Uludağ Üniversitesi Matbaası 1999:447-58.

8. ÖZGEÇMİŞ

1983 Elazığ doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2001 yılında Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım. 2007-2012 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında Biyolog olarak görev yaptım. Halen İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Biyolog olarak görev yapıyorum. Evliyim.

