

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

LATENT TÜBERKÜLOZ TANISINDA GAMA İNTERFERON SALINIM TESTİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Hasan BAYRAK

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatih KÖKSAL**

ADANA-2022

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LATENT TÜBERKÜLOZ TANISINDA
GAMA İNTERFERON SALINIM TESTİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hasan BAYRAK

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatih KÖKSAL**

**Bu çalışma TDK-2018-11374 nolu proje olarak Çukurova Üniversitesi araştırmaProjeleri
tarafından desteklenmiştir.**

ADANA-2022

KABUL VE ONAY

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Doktora Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan
“Latent Tüberküloz Tanısında Gama İnterferon Salınım Testinin Etkinliğinin Araştırılması”
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 08 / 09 / 2022

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL
Çukurova Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. M. Macit İLKİT
Çukurova Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Fügen YARKIN
Çukurova Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Gönöl ASLAN
Mersin Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Mehmet Sami SERİN
Mersin Üniversitesi
Üye

Dr.
Üniversitesi
Üye

Dr.
Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 08 / 09 / 2022 tarih ve
edilmiştir.

sayılı kararı ile kabul

Prof. Dr. Behice DURGUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI

ETİK BEYANI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 08/09/2022

Hasan BAYRAK

Kayıtlı olunan Program : Doktora
Tezin Konusu : Latent Tüberküloz Tanısında Gama İnterferon
Salınım Testinin Etkinliğinin Araştırılması

Tezin Türü : Yüksek Lisans : ☐ Doktora: ☒

Danışmanın Adı-Soyadı : Prof. Dr. Fatih KÖKSAL

Danışmanın İletişim Bilgileri

Telefon :

E-Posta :

Öğrencinin İletişim Bilgileri

Telefon :

E-Posta :

Adresi : Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji ABD

**Bu belgenin Lisansüstü eğitim tezleri savunmaya alınmadan önce öğrenci tarafından doldurulup imzalanarak Enstitü Müdürlüğüne teslim edilmesi gerekmektedir.*

TEŞEKKÜR

Tıbbi Mikrobiyoloji anabilim dalındaki eğitim sürem boyunca öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, değerli bilgi ve tecrübelerini her aşamada hissettiğim, her konuda desteklerini en cömert şekilde sağlayan, yol gösterici desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, özellikle tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatih KÖKSAL'a, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylasan çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fügen YARKIN, Sayın Prof. Dr. Akgün YAMAN ve Sayın Prof. Dr. Macit İLKİT'e, her konuda yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Begüm KAYAR, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülfer YAKICI ve Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI ve Dr. Fırat KARSLI başta olmak üzere Tropikal Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi Tüberküloz Çalışma Grubu çalışanlarına, eğitimim boyunca hiçbir yardımı esirgemeyen bölüm sekreterimiz Sayın Suna GÖKMEN, Enstitü sekreterimiz Sayın Ferhat DİKEL ve öğrenci işleri sorumlusu Sayın Kader ORDU'ya ve tüm Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına değerli katkılarından, desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle, beni sabırla her konuda desteklediği için Sevgili Eşim Suna BAYRAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Hasan BAYRAK

İÇİNDEKİLER

	<u>SayfaNo</u>
KABUL ONAY.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK BEYANI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. Epidemiyoloji-Dünyada ve Türkiye’de Tüberküloz	5
2.3. Tüberkülozda Bulaş ve Patogenez	6
2.4. Tüberkülozun immünolojisi	10
2.4.1. Doğal İmmün Cevap	10
2.4.2. Kazanılmış (Adaptif) İmmün Cevap	14
2.4.3. Mtb enfeksiyonlarında İmmünolojik hafıza.....	19
2.4.4. İmmün sistemden kaçış	19
2.4.5. Doğal immünite/adaptif immünite ile latent tüberküloz ilişkileri	21
2.4.6. Latent tüberküloz enfeksiyonu ve tüberküloz aşamaları.....	23
2.4.7. Aşılama	26
2.5. Latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavi rejimleri	28
2.6. Tüberkülozda laboratuvar tanı	28
2.6.1. Mikobakteriyel Enfeksiyonun varlığını gösteren direkt testler.....	30
2.6.1.1. Direkt Mikroskopi	30
2.6.1.2. Kültür.....	30
2.6.1.3. Moleküler tanı testleri.....	31
2.6.2. Mikobakteriyel enfeksiyonun varlığını gösteren indirekt testler	32

2.6.2.1. Biyobelirteçlere bağlı testler.....	32
2.6.2.2. T hücre testleri (İnterferon gama salgı testleri ve TST)	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Örneklerin seçilmesi.....	35
3.2. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testi	35
3.2.1. Numune toplama için kullanılan tüpler	36
3.2.2. Elisa kit içeriği	36
3.2.3. Gerekli diğer malzemeler.....	36
3.2.4. Numune Toplama.....	36
3.2.5. QFT Plus 1. Aşama: İnkübasyon ve plazma toplama	37
3.2.6. QFT Plus 2. Aşama: IFN- γ ELISA	38
3.2.7. Sonuçların yorumlanması	39
3.3. İstatistiksel analiz	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	69

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Beş kategorik tüberküloz aşaması	24
Tablo 2. TB'nin tarama ve tanısında kullanılan testler ve WHO onaylı yöntemler	29
Tablo 3. TB tanısında kullanılan çeşitli nükleik asit amplifikasyon platformları	31
Tablo 4. QFT Plus testi sonuçlarının yorumlanması	39
Tablo 5. Sağlıklı Grubun TB1 ve TB2 antijen değerleri.....	41
Tablo 6. Hasta Grubunun TB1 ve TB2 antijen değerleri.....	42
Tablo 7. Çalışmaya alınan gruplarda pozitiflik durumu	43
Tablo 8. Gruplarda pozitif numunelerin TB1 antijen değerleri ortalaması	43
Tablo 9. Gruplarda pozitif numunelerin TB2 antijen değerleri ortalaması	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	Tüberkülozda doğal immünitinin hücre fonksiyonları	14
Şekil 2.	Latent enfeksiyon ve aktif enfeksiyon arasındaki dengeyi sağlayan mekanizmalar	22
Şekil 3.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 'e konağın bağışıklık tepkisi	23
Şekil 4.	Tüberküloz hastalığının ilerleme yolları	25
Şekil 5.	Klinik çalışmaları devam eden terapötik TB aşı adayları.....	27
Şekil 6.	İnterferon gama standartının hazırlanması.....	38
Şekil 7.	QFT Plus testi yorum akış şeması	40
Şekil 8.	Sağlıklı grubun TB1 ve TB2 antijen değerleri	42
Şekil 9.	Hasta grubun TB1 ve TB2 antijen değerleri	43
Şekil 10.	Gruplardaki pozitif numunelerin TB1 ve TB2 değer ortalamaları	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEC	: Solunum yolu epitel hücresi
AM	: Alveolar makrofaj
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin
CCL	: CC-kemokin ligandı
CXCL	: Kemokin (CXC motifi) ligandı
CLR	: C-tipi lektin reseptörü
CTL	: Sitotoksik T lenfositleri
CFP-10	: Culture filtrate protein-10 kDa
ÇİD	: Çoklu İlaç Dirençli
DC	: Dendritik Hücre
DC-SIGN	: Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non- integrin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
ESAT-6	: Early secreted antigenic target-6 kDa
FA	: Yağ asidi
Fe	: Demir
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
HIV	: Human Immune Deficiency Virus
IGRA	: İnterferon gama salınım testleri (İnterferon-gamma release assay)
IL	: İnterlökin
ILC	: Doğal lenfoid hücreler (Innate lymphoid cells)
IL-1 β	: İnterlökin-1beta
IM	: İnterstisyel makrofaj
IFN-γ	: İnterferon gama
iBALT	: İndüklenebilir bronşla ilişkili lenfoid doku
İDT	: İlaç duyarlılık testi
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
LAMP	: Loop-mediated isothermal amplification
LED	: Light-emitting diode
LiPA	: Line probe assay
LTBE	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
MAIT	: Mukozayla ilişkili invariant T hücresi
MHC	: Major Histo-Compatibility Complex- Major Doku Uygunluk Molekülleri

miRNA	: mikro Ribonükleik Asit
mRNA	: Messenger RNA
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTBK	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Kompleks- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Complex
MoM	: Monosit türevli makrofaj
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
NK	: Natural Killer
OXPHOS	: Oksidatif fosforilasyon
PAMP	: Pathogen Associated Molecular Pattern
PMN	: Polimorfonükleer nötrofiller
PPD	: Purified Protein Derivative-Saflaştırılmış protein derivesi
RT-PCR	: Real Time-polimeraz zincir reaksiyonu
qPCR	: Kantitatif PCR
ROS	: Reaktif oksijen
TB	: Tüberküloz
Th-1	: T helper-1
Th-2	: T helper-2
Th-17	: T helper-17
T-reg	: T-Regülatör
TLR	: Toll Like Receptor
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TST	: Tüberkülin deri testi
YİD	: Yaygın ilaç dirençli

ÖZET

Latent tüberküloz tanısında gama interferon salınım testinin etkinliğinin araştırılması

Çalışmamızda, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testinin etkinliğinin araştırılması amacıyla Mayıs 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tropikal Hastalıkları Araştırma Merkezi Bölge Tüberküloz Laboratuvarına gönderilen, numunelerin sonuçları araştırılarak testin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 50 sağlıklı ve 75 hasta grubu olmak üzere 125 kişi dahil edilmiştir. Her iki gruptaki hastalardan toplam 15'inde pozitiflik belirlendi. Sağlıklı gruptan 7'si (%14) QFT-Plus testinde pozitif, 43'ü (%86) negatif olarak tespit edildi. Hasta grubuna dahil edilen 75 hastadan 8'i (%10.7) pozitif ve 67'si (%89.3) negatif olarak belirlendi. İki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısında altın standart bir testin olmayışı nedeniyle QFT plus testi maliyetinin yüksek olmasına rağmen daha sık kullanımının tanıda yardımcı ve aynı zamanda taramalarda da kullanılabilmesinden dolayı hastaların tanı ve tedavilerinin gecikmesini önlemek amacıyla faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Latent Tüberküloz, interferon gama, QuantiFERON TB Gold Plus, *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

Investigation of the effectiveness of gamma interferon release test in the diagnosis of latent tuberculosis

In our study, it was aimed to investigate the effectiveness of the test by investigating the results of the samples sent to Çukurova University Tropical Diseases Research Center Regional Tuberculosis Laboratory between May 2019 and May 2021 in order to investigate the effectiveness of the QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) test in the diagnosis of latent tuberculosis infection.

125 people, 50 healthy and 75 patients, were included in our study. A total of 15 patients in both groups were positive. Of the healthy group, 7 (14%) were found to be positive in the QFT-Plus test, and 43 (86%) were negative. Of the 75 patients included in the patient group, 8 (10.7%) were positive and 67 (89.3%) were negative. There was no statistically significant difference between the two patient groups.

It was concluded that although the cost of the QFT plus test is high due to the lack of a gold standard test for the diagnosis of latent tuberculosis infection, its more frequent use may be beneficial in preventing the delay in the diagnosis and treatment of patients since it can be used as an aid in diagnosis and in screening.

Keywords: Latent tuberculosis, interferon-gamma, Quanti-FERON TB Gold Plus, *Mycobacterium tuberculosis*.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mycobacterium tuberculosis kompleksinin (MTBK) neden olduğu tüberküloz (TB), çoğunlukla aerosol ile bulaşan ve hemen hemen her ekstrapulmoner bölge tutulabilmesine rağmen, patolojik olarak genellikle akciğerde nekrotizan granülomatöz enflamasyon ile karakterize bulaşıcı bir hastalıktır.¹

Dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olan tüberküloz, küresel bir halk sağlığı acil durumu olarak kabul edilmektedir. Tüberküloza halk sağlığı yaklaşımları on milyonlarca hayat kurtarmış olsa da, tüberkülozu kontrol altına almak konusunda şimdiye kadar yeterli ilerleme kaydedilememiştir.^{1,2}

Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin *Mycobacterium tuberculosis* kompleks ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2020 yılında yaklaşık 10 milyon kişinin tüberküloz enfeksiyonuna yakalandığını ve yaklaşık 1,5 milyon kişinin tüberküloz nedeniyle hayatını kaybettiğini bildirmiştir.³

Günümüzde dünya çapında TB, COVID-19'dan sonra ikinci önde gelen bulaşıcı hastalık kaynaklı ölüm nedenidir.⁴

Tüberkülozun latent ve aktif enfeksiyon olmak üzere iki evresi olduğu bilinmektedir. Dünya nüfusunun üçte birinin latent enfeksiyon taşıdığı tahmin edilmektedir. Bu rezervuar, dünya çapında her yıl aktif tüberküloz hastalığa ilerleyen milyonlarca kişiye yol açmaktadır. Matematiksel modellemeler, latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) büyük ölçekte tedavisi olmadan ve böylece bu küresel enfeksiyon rezervuarını boşaltmadan tüberkülozun ortadan kaldırılmasının mümkün olamayacağını göstermektedir.⁵

DSÖ raporu verilerine göre tedavi rejimlerini alan hastalarda %50'den az sağkalım ve yaklaşık 490.000 çoklu ilaca dirençli (ÇİD) tüberküloz vakası olduğu tahmin edilmektedir. Raporda, optimal tüberküloz tedavi rejimlerinin geliştirilmesinde birçok zorluğun devam etmesine rağmen tüberkülozun tedavisinde ve yönetiminde yeni yaklaşımlara ciddi ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.^{6,7}

Dünya Sağlık Örgütü “TB Sonlandırma Stratejisi” ile 2035 yılına kadar TB insidansını yılda 10^5 kişide 10 vakanın altına düşürmeyi amaçlamaktadır. Bu hedefe ulaşmak için birincil yaklaşım, aktif tüberküloz hastalığı olan kişileri bulma ve tedavi etme çabalarını geliştirmek, yüksek risk altındaki bireylere yönelik evrensel tarama

yapmak ve aktif tüberküloz hastalığına ilerleme riski taşıyanlar için koruyucu tedavi sağlamaktır. Yeni aşı geliştirmek için yoğun çabalar olsa da, bu çabaların tek başına TB salgınını sona erdirmek için yeterli olmayabileceği bildirilmiştir. Güçlü bir halk sağlığı yanıtı, TB enfeksiyonu ve hastalığının mikrobiyolojik ve klinik spektrumunun daha iyi anlaşılmasını sağlamasına rağmen yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir.^{7,8}

Konak ve *M. tuberculosis* (Mtb) arasındaki etkileşimler tam olarak belirlenmemiş olsa da, doğal ve adaptif immünitinin insanlarda *M. tuberculosis* enfeksiyonunun kontrolünde kritik roller oynadığı açıktır. Bu immun yanıtlar aynı zamanda LTBE'den aktif TB'ye ilerlemede de merkezi bir rol oynamaktadır.⁹

Küresel popülasyonda *M. tuberculosis* ile latent olarak enfekte bireylerin % 5-15'inin 2 yıl içinde aktif TB'ye ilerleyebileceği, geri kalan LTBE'li bireylerin ise bir reaktivasyon riski altında olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Doğal immünitinin varlığı sayesinde *M. tuberculosis* ile enfekte olan kişilerin yaklaşık %85-95'i enfeksiyonu kontrol edebilir. Ayrıca, latent tüberküloz enfeksiyonunun varlığının da patojene karşı bir miktar koruma sağladığı düşünülmektedir. Ev içi temaslılar ve sağlık çalışanları gibi bazı bireylerde aktif akciğer tüberkülozlu hastalara uzun süre maruz kalmasına rağmen, *M. tuberculosis* enfeksiyonunun gelişmeyebilmesi bir doğal direnç varlığının olabileceği fikrini desteklemektedir.¹¹

Aktif makrofajlar ve CD4⁺ T hücreleri LTBE'de enfeksiyon kontrolü için merkezi durumda olmakla beraber bu aşamada çok sayıda hücre ve mediatör rol almaktadır. LTBE'de genetik faktörler, diğer T hücresi alt grupları, doğal immünitinin lenfoid hücreleri, B lenfositler ve antikorlar ile muhtemelen çok daha fazla hücrenin ve faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Enfeksiyonun latent olarak mı kalacağı yoksa ilerleyip aktif tüberküloz hastalığına mı evrileceği konak hücresel immünite tarafından belirlenir.¹²

Bununla birlikte, *M. tuberculosis*, bir konakçıda kalıcı olmak için ve immun cevaptan kaçmak için sayısız stratejiler geliştirmiştir.¹³

LTBE enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı, TB'nin patogenezinin anlaşılmasını desteklemekle birlikte koruyucu tedavi ile LTBE'nin aktif TB'ye ilerleme riskini azaltmada önemli rol oynar.¹⁴

Günümüzde LTBE tanısı için spesifik bir altın standart test yoktur. LTBE tanısı esas olarak konağın *M. tuberculosis* antijenlerine karşı immün cevabına ve konağın klinik belirtilerine bağlıdır.¹⁵

Tüm bilgilerimize rağmen, devam eden tüberküloz salgını gerçeği ve birçok kişinin enfeksiyona karşı yeterli immün kontrolü sağlayamadığı da göz önüne alınarak düşünüldüğünde etkili koruma ve tanı yöntemlerine ihtiyaç olduğu açıktır.

LTBE tedavisi, TB kontrolü ve eliminasyonunun önemli bir bileşenidir. Dünya Sağlık Örgütü, LTBE tanısını ve tedavisini, küresel TB'deki düşüşü hızlandırmak ve TB'nin ortadan kaldırılmasını sağlamak için önemli bir strateji olarak kabul etmektedir. Ancak, bu hedeflere ulaşmayı engelleyen çok sayıda engelin de olduğu bildirilmiştir.

TB ile enfekte kişilerde mevcut tanısal testlerin düşük bir öngörü değeri olması ve izoniazid (INH) ile uzun LTBE tedavi süresi ve zayıf tolere edilebilirlik nedeniyle tedavinin tamamlanma oranlarının düşüklüğü gibi önemli sorunlar bu hedeflere ulaşımı engelleyen önemli etmenlerdir. Son yıllarda LTBE'yi daha doğru tespit eden interferon-gama salınım testlerini de içeren çok sayıda yeni tanı testleri ortaya çıkmıştır.¹⁴

Çalışmamızda, QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testinin latent tüberküloz enfeksiyonunda tanı değerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu çalışmada elde edeceğimiz sonuçlar latent tüberkülozun tanısında IGRA testlerinin kullanımının önemini ortaya koyacak ve bundan sonraki çalışmalara yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis*'e bağlı bulaşıcı bir hastalıktır ve ciddi etkileri nedeniyle insanlık tarihi boyunca her zaman önemli bir sağlık problemi olmuştur.¹⁶

TB, yüzyıllar boyunca her zaman yüksek bir ölüm oranı ile ilişkilendirilmiş ve enfeksiyöz doğası, karmaşık immünolojik yanıtı, kronik ilerlemesi ve uzun süreli tedavi ihtiyacı nedeniyle her zaman büyük bir sağlık yükü olmuştur. Günümüzde çoklu ilaca dirençli formların ortaya çıkması ile birlikte, tüberküloz ile bu mücadelenin uzun süre daha devam edeceği belirtilmektedir.¹⁷

Mycobacterium cinsinin 150 milyon yıldan daha uzun bir süre önce ortaya çıktığı varsayılmaktadır.¹⁸

Üç milyon yıl önce, Doğu Afrika'daki erken hominidlerin tüberküloz ile enfekte olmuş olabileceği belirtilmiştir. MÖ 2400 yıllarına ait Mısır mumyalarında, tüberküloza özgü iskelet deformiteleri görülmüştür ve karakteristik Pott lezyonları rapor edilmiştir.¹⁹

Antik Yunan devletlerinde TB iyi bilinmekteydi ve “Phtisis” olarak adlandırılmıştı. Hipokrat, Phtisis'i özellikle genç yetişkinler için ölümcül bir hastalık

olarak tanımlamış ve semptomlarını ve karakteristik akciğer lezyonlarını doğru bir şekilde tanımlamıştır. Roma İmparatorluğu döneminde tüberküloz belirtileri ateş, terleme, öksürük ve kanlı balgam olarak sıralanmıştır. Bizanslılar döneminde tüberkülozun pulmoner ve glandüler formları tanımlanmış ve İbn Sina, TB'nin insandan insana bulaşabileceğini belirtmiştir. Orta Çağ'da, servikal lenf düğümlerini etkileyen bir hastalık olan skrofula, TB'nin yeni bir klinik formu olarak tanımlanmış ve bazı Avrupa

ülkelerinde "kralın kötülüğü" olarak tanımlanmıştır. Hastalığın tam patolojik ve anatomik tanımı, 1679'da Francis Sylvius tarafından, tüberküller ve hastalığın akciğerlerde ve diğer vücut bölgelerinde apselere veya boşluklara neden olduğunu anlattığı *Opera Medica* adlı çalışmasında gösterilmiştir. 19. yüzyılın ortalarında Johann Lukas Schönlein tarafından "tüberküloz" terimi kullanılmıştır.¹⁶

İlk olarak Robert Koch, tüberküloz basilini izole etmeyi başarmıştır. Bu önemli çalışmasının sonucunu 24 Mart 1882'de sunarak tüberküloz ile mücadelede bunu bir dönüm noktası olarak belirlemiştir. Robert Koch, Paul Ehrlich tarafından önerilen

metilen mavisi boyamasını kullanarak, hayvan serumunda basili tanımlamış, izole etmiş ve üretmiştir. Koch tarafından basilin izolasyonunu takip eden yıllarda, Albert Calmette ve Camille Guerin tüberküloz aşısını (BCG) geliştirmişlerdir. Pirquet ve Mantoux tüberkülin deri testleri geliştirmiştir. Sonraki dönemlerde Waksman'ın streptomisini keşfetmesi ile tüberkülozda antimikrobiyal tedaviye geçilmiştir.^{16,20}

Günümüzde TB, hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiğinden, hedeflendiği gibi 2050 yılına kadar *M. tuberculosis*'i ortadan kaldırmak için ilaç tedavileri, tanı yöntemleri ve önleme yöntemleri gibi önemli konularda daha etkin stratejilerin gerekli olduğu belirtilmektedir.²¹

2.2. Epidemiyoloji-Dünyada ve Türkiye’de Tüberküloz

Tüberküloz dünya genelinde artan nüfus yoğunluğu ve elverişsiz yaşam koşulları nedeniyle ciddi salgınlara neden olmaktadır. Sağlık, beslenme ve barınma koşullarının iyileştirilmesi sayesinde gelişmiş ülkelerde TB insidansı hızla azalmaya başlamıştır. Aşı ve antimikrobiyal ilaçların kullanımı ile hastalığın eradike edilmesine yönelik çabalara rağmen, devam eden HIV pandemisi, büyük şehirlerde sağlık koşullarının bozulması ve antibiyotiklere karşı direncin ortaya çıkması nedeniyle TB kontrolü zorlaşmaktadır.²²

Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2020'de toplam 1,5 milyon insan TB'den ölmüştür. Dünya çapında TB, güncel verilere göre COVID-19'dan sonra (HIV/AIDS'ten daha fazla) ikinci önde gelen bulaşıcı hastalık kaynaklı ölüm nedenidir. 2020'de dünya çapında tahminen 10 milyon kişi tüberküloza yakalanmıştır. TB tüm ülkelerde ve yaş gruplarında mevcut olmakla beraber 2020'de dünya genelinde 1,1 milyon çocuk TB'ye yakalandı. 2020'de, yüksek TB yükü olan 30 ülkenin, yeni TB vakalarının %86'sından sorumlu olduğu bildirilmiştir. Sekiz ülke bu toplam vakaların üçte ikisini oluşturmaktadır. Bu ülkeler arasında Hindistan başı çekmekte ve onu Çin, Endonezya, Filipinler, Pakistan, Nijerya, Bangladeş ve Güney Afrika izlemektedir.^{7,8}

Dünyada aynı zamanda çoklu ilaca dirençli TB (ÇİD-TB), bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir. 2020'de ilaca dirençli tüberkülozlu her üç kişiden sadece birinin tedaviye eriştiği tahmin edilmektedir.

Küresel olarak, TB insidansı her yıl yaklaşık olarak % 2 oranında düşmekle beraber 2015 ile 2020 arasında kümülatif azalma %11 olmuştur. 2000-2020 yılları arasında TB tanı ve tedavisi ile tahmini olarak 66 milyon hayat kurtarılmıştır.^{4,7}

Ülkemizde, Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı sayesinde her yıl bir önceki yıla göre hasta sayısında azalma olduğu gözlenmektedir. Türkiye’de Verem Savaşı 2020 Raporu’na göre 2005 yılında 20.535 olan tüberküloz hasta sayısı 2019 yılında 11.401’e, 2020 yılında 8.925’e düşmüştür. 2005 yılında yüz binde 29,4 olan insidans hızı da 2020 yılında 10,6’ya düşmüş ve 2005 yılına göre 2020 yılında toplam olgu hızında %56,5 azalma olduğu görülmüştür.²³

Dünya Sağlık Örgütü’nün Küresel Tüberküloz 2019 Raporunda Türkiye’nin 2018 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 16 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,51 olarak bildirilmiştir. Raporda, Türkiye’nin ÇİD-TB açısından yüksek hastalık yüküne sahip 30 ülke arasında olmadığı da eklenmiştir.²³

2.3. Tüberkülozda Bulaş ve Patogenez

Akciğer tüberkülozunda enfeksiyon, aktif akciğer tüberkülozu olan hastalar tarafından öksürme ile yayılan *M. tuberculosis* içeren partiküllerin olduğu damlacıkların solunması ile başlar. Damlacıklar, küçük boyutlarından dolayı havada birkaç dakika ile saatler arasında asılı kalabilir.²⁴

Mtb ile enfekte hastalardan geçen damlacıkların boyutu 0,65 (küçük) ile >7,0 µm (orta-büyük) arasında değişmektedir. Küçük aerosol partiküller nazofaringeal veya trakeobronşiyal bölgeden geçerek distal hava yollarına ulaşabilir. Daha büyük partiküller ise üst solunum yolunda tutularak potansiyel olarak orofarenks veya servikal lenf düğümlerinin tüberkülozuna yol açabilirler.²⁵

Bulaşın sonucu, aktif TB hastalığı olan bir kişiyle temas süresi ve *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş bireyin immun sistem yeterliliği dahil olmak üzere çok sayıda faktöre bağlıdır.¹³

Tüberküloza maruz kalma süresi ve sıklığı, alınan basil miktarı, konak immun sistem yeterliliği, genetik faktörler, altta yatan başka hastalık varlığı, yaş ve çevresel koşullar gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak enfeksiyonun ilerleyip ilerlemeyeceği şekillenir. Bireylerin %90’ından fazlasında, akciğere basil yayılmadan, ilk immün cevap ile enfeksiyon sınırlandırılır ve klinik tüberküloz oluşumu engellenir. Enfeksiyonun seyri konağın gösterdiği direnç ile basilin patojenitesi arasındaki dengeye bağlı olarak şekillenir.²⁴

Solunan damlacıklardaki basiller fagositik bağıışıklık hücreleri (makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından fagosit edilir ve terminal alveollere ulaştırılır. *M. tuberculosis* ayrıca M hücreleri, alveolar endotelyal ve tip 1 ve tip 2 epitel hücreleri (pnömositler) dahil olmak üzere alveolar boşluktaki fagositik olmayan hücreleri de enfekte edebilir. Enfeksiyonun erken evresinde *M. tuberculosis*, fagositik bağıışıklık hücreleri tarafından fagosit edildikten sonra hücre içinde çoğalmaya devam edebilir ve bakteri yüklü immun sistem hücreleri, sistemik yayılmaya neden olmak için alveolar bariyeri geçebilir. Adaptif immün yanıt daha gelişmeden patojenin hücre içi replikasyonu ve eş zamanlı olarak pulmoner lenf düğümlerine ve diğer çeşitli ekstrapulmoner bölgelere yayılması mümkündür.²²

Alveolar makrofajlar basillerin fagositozundan sorumludur. Fagositoz sonrası basil makrofaj içerisinde fagozom adı verilen endositik bir vakuol içine alınır. Eğer fagozom matürasyonu, yani fagolizozomal füzyon, gerçekleşirse füzyon içerisindeki asidik pH, reaktif oksijen ara ürünleri (ROS), lizozomal enzimler ve toksik peptidler basili parçalamaya çalışır. Makrofajlar aracılığıyla mikrorganizmaların büyük çoğunluğu bu yolla öldürölür.²⁶

Makrofajlar tarafından fagositoz, çeşitli immun sistem hücrelerinin bölgeye birikmesi ile sonuçlanır. Bu da hızlı bir inflamatuvar cevap oluşumunu ve bununla birlikte enfekte fagositlerin çok sayıda aktive monosit/makrofaj, lenfosit gibi immün hücrelerle çevrelendiğı granüloma oluşumuna neden olur. Enfeksiyon başarılı bir şekilde kontrol altında tutulabilirse granüloma formasyonu küçölerek kalsifiye olur. Enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı durumda granülomlar genişler ve granülomun hipoksik merkezinde, hücre ölümüne bağılı olarak kazeoz bir nekroz alanı gelişir. Bu granulom formasyonu immün sistem yeterli kişilerde basillerin daha fazla çoğalmasını engelleyerek latent enfeksiyon olarak kalabilir. İmmun sistemi bir şekilde zayıflamış kişilerde granüloma formasyonu oluşmakla beraber basiller etkin bir şekilde sarmalanamaz ve nekrotik kalsifiye olması beklenen kavernlerde likefikasyon gelişir. Fibroz yapının bütönlüğü bozularak kavernden çıkan basil içeren damlacıklar yayılır ve bronşlara ya da kana dağılır. Bu hastalar öksürük ile bronşlardan basilin saçılmasına ve duyarlı bireylere bulaşına neden olurlar. Likefiye lezyon bazen damarlara drene olarak ekstrapulmoner tüberküloza neden olabilir. Aynı zamanda lenfatik kanallar ile de basilin lenf nodlarına ulaşımı mümkündür. Bu durumda yeni kazeöz granülomlar meydana

gelebilir. Lezyonların akciğer yüzeyine yakın olması durumunda, nekroz kaynaklı doku yıkımı mukozayı aşarak öksürük ve kanlı balgam gibi tipik semptomların oluşmasına neden olur.^{27,28}

M. tuberculosis enfeksiyonunda fagositoz ile devam eden süreç, başlangıçta alveolar makrofajlar ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere akciğerdeki antijen sunan hücreler tarafından basillerin tanınması ile başlar.²⁹

Patojenle ilişkili moleküler paternlerin (PAMP) spesifik patojen tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanınması, konakçının doğal immün yanıtının başlatılması ve koordinasyonunun merkezinde yer alır. Antijenik yapısal paternler, Toll like reseptörler (TLR'ler), nükleotid bağlayıcı NOD-like reseptörler (NLR'ler) ve C tip lektinleri reseptörleri (CLR) içeren konakçı reseptörler tarafından tanınır.³⁰

C-tipi lektin reseptörleri arasında mannoz reseptörü, DC-SIGN ve Dectin-1' sayılabilir. Ayrıca, kompleman reseptörleri, çöpçü reseptörler, sürfaktan protein A reseptörlerini (Sp-A) ve kolesterol reseptörleri de bu etkileşimde rol alabilir. TLR'ler hem immün hücrelerde (makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri ve spesifik T hücreleri) hem de fibroblastlar ve epitel hücrelerinde eksprese edilir. *M. tuberculosis*'in TLR'ler ile etkileşimi, proinflamatuvar bir yanıtla sonuçlanan hücre içi sinyalleşme yollarını aktifleştirir.²⁹

Akciğerlerin dışında, Mtb hemen hemen her organa yayılabilir, lenfatikler ve lenf düğümleri ekstrapulmoner TB'nin ana bölgeleridir. Akciğer dışı durumlarda lenf düğümlerinde Mtb, lenfatik endotel hücrelerini enfekte eder. Bu endotel hücreleri lenfatik damarları kaplayan hücrelerdir ve bu nedenle lenfatikler yoluyla yayılan bakterilerle ilk karşılaşan hücrelerdir.³¹

Bu hücreler hareketsiz olduklarından, lenf düğümlerinde kalıcı enfeksiyonu kolaylaştıran Mtb için bir kaynak sağlayabilirler. Ayrıca, yağ dokusu ve kemik iliğinin de tüberküloz basilinin lokal doku ortamını modüle ederek uzun süreler boyunca kalabileceği ekstrapulmoner ortamlar olabileceği düşünülmektedir.^{32,33}

Mikobakteriler, yüzeylerinde aynı anda birden fazla reseptöre bağlanabilen veya belirli bir hücredeki reseptörlere bağlanabilen çeşitli ve çok sayıda ligandlar bulundurlar.³⁴

Ayrıca, Mtb'nin enfeksiyon sırasında farklı hücre tiplerini enfekte ettiği bilinmektedir. TB sırasında miyelositik olmayan hücrelerin yalnızca küçük bir

bölümünün potansiyel olarak enfekte olduğu düşünülmektedir. Bu myelositik olmayan hücrelerin aktif TB'nin sonucunu ne kadar etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Tüberküloz sırasında çok sayıda hücre tipinin rol alması yayılım ve ilerlemeyi kolaylaştırabilir.³⁵

Mtb, makrofajlar ve dendritik hücreler ve nötrofiller gibi fagositik hücrelerde fagositik edilme süreci aktin bağımlı bir işlemdir ve hücre tipine bağlı olarak birçok reseptör tarafından düzenlenir. Makrofajlar tarafından Mtb'nin fagositozuna, dectin-1, kompleman reseptörü 3, Toll like reseptörler, mannoz reseptörü, dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule (ICAM)-3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN) ve CD14 dahil olmak üzere bir dizi farklı reseptör molekülü aracılık eder.³⁶

Mtb'nin tip II alveolar epitel hücreleri, fibroblastlar ve kök hücreler gibi fagositik olmayan hücreler tarafından da hücre içine alınabildiğine dair kanıtlar sunulmuştur. Bu hücrelerdeki sürecin heparin bağlayıcı hemaglutinin, TLR'ler, sürfaktan proteinleri, kompleman ve çöpçü (scavenger) reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir.³⁷

Akciğer tüberkülozu toplam tüberküloz vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur. Ayrıca, bağırsak, meninksler, lenf düğümleri, kemikler, eklemler, böbrekler ve cilt dahil olmak üzere ekstra pulmoner tüberküloz olarak adlandırılan vücudun diğer dokularını etkileyen klinik tablolar gelişebilir. Mtb basillerine maruz kalma, konakçı immün yanıtına bağlı olarak patojenin ortadan kaldırılmasına veya persistansına yol açar. Klinik açıdan, hastalık spektrumunun dinamiği, latent TB enfeksiyondan aktif bulaşıcı TB hastalığına kadar değişebilir.³⁸

Akciğer tüberkülozunun başlangıç enfeksiyondan kavite oluşumuna kadar süren immünoopatogenezi beş ayrı aşamada evrelendirilebilir. Evre I, basillerin alveolar makrofajlarca fagositik edilmesinin gerçekleştiği enfeksiyonun başlangıç evresidir. Evre II, basillerin üremeye devam etmesi ve granülomun oluşumu evresidir. Evre III, enfeksiyon kontrol evresidir. Konak tarafından geliştirilen immün cevap evresidir. Bu evre primer enfeksiyon ve ghon odağı'nın meydana geldiği evredir. Tüberkülin deri testi bu aşamada pozitifleşir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun geliştiği evredir. Evre IV, gecikmiş tip aşırı duyarlılık ile hücresel immünite arasında etkileşimin meydana geldiği evredir. Bu evrede aktif makrofajlar, granülomlarda kazeöz odağın etrafında toplanarak, kazeöz odaklardan kaçan basilleri fagositik eder. Aktif makrofajlar

tarafından yakalanan basiller çoğalmaya devam ederse, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı tekrarlanır ve doku harabiyeti artarak devam eder. Kazeöz odak erimezse, hücrel bağışıklık tarafından primer enfeksiyonun ilerlemesi durur. Basillerin akciğer ve lenfo-hemotojen yolla vücudun diğer bölgelerine ulaşarak oluşturdıkları küçük kazeöz odaklar makrofajlar tarafından temizlenir. Büyük olanlar ise bir fibröz kapsülle çevrelenir (tüberküloz). İmmün sistemi düşük bireylerde kazeöz odaklardan kaçan basiller, makrofajlar tarafından fagosit edilmeye çalışılırken gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı tekrarlanır. Bu yanıt tekrarlandıkça kazeöz nekrozlar genişler ve primer tüberküloz oluşur. Lenfo-hematojen yolla basiller akciğerden vücudun diğer kısımlarına yayılır (milier ve dissemine tüberküloz). Evre V ise kavite oluşumu ve likefaksiyon evresidir. Primer tüberkülozu kontrol edilemeyen bireylerde, primer tüberküloz endojen reaktivasyonla veya ekzojen reenfeksiyonla ilerleyerek yıllar sonra gelişen kaviter lezyonlar oluşur (sekonder tüberküloz). Makrofajlardan salınan hidrolitik enzimlerin etkisi ile granülom ortasındaki lezyonun erimesi, likefaksiyon ve kavitasyon ile sonuçlanır.³⁹

2.4. Tüberkülozun immünolojisi

M. tuberculosis dahil olmak üzere herhangi bir enfeksiyöz ajana karşı bağışıklık tepkisi olarak, doğal immün cevap ve adaptif immün cevap oluşur. Doğal immün cevap, bağışıklık hücrelerinin daha önce patojenle hiç karşılaşmadığı, ancak yine de onu ortadan kaldıracı bir doğal bağışıklık biçimidir. Doğal immün cevap, bazı kişilerin neden bazı viral veya bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğal olarak daha dirençli olduğunu açıklayabilir. Buna karşılık, adaptif bağışıklık tepkisi, bağışıklık sisteminin bir patojen veya o patojenin antijenleri ile önceden karşılaşmasına bağlıdır.⁴⁰

2.4.1. Doğal İmmün Cevap

Tüberküloz enfeksiyonu doğal savunma mekanizmasında, üst solunum yolunun fiziksel bariyeri, konak immün sistem hücreleri ve bu hücreler tarafından salınan sitokinler, fagositoz yetkinliği olan hücrelerin reaktif toksik ürünleri, fagositoz, apoptoz, otofaji ve birçok genetik faktör rol oynamaktadır.³⁷

Mtb burun ve ağız yoluyla solunduktan sonra trakea, bronş, bronşiyoller boyunca ilerler ve akciğerdeki alveollere geçer. Hava yolu boyunca solunum mukozası

Mtb'ye karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bu savunma hattı, invazyonu önleyen bir bariyer oluşturan hava yolu epitel hücreleri tabakası, bağ dokusu tabakası, lenfositler ve makrofajlar gibi immün sistem hücrelerini içeren lamina propria, immünoglobulin A ve bir dizi diğer doğal bağışıklık faktörlerini içeren lümen yüzeyindeki mukus ve hava yolu yüzey salgıları olarak bilinen oldukça karmaşık bir maddeden oluşur.³⁷

Yüzey salgıları lizozim, defensinler, katelisin ve hepsidin dahil olmak üzere doğal bakterisidal çok çeşitli peptitler içerir. Bu antimikrobiyal peptidlerin bir kısmı alveolar epitel hücrelerinde bakterinin mannoz kaplı lipoarabinomannan (ManLAM) ve fosfatidil-miyo-inositol mannozidler gibi hücre duvarı bileşenleri ile tetiklenmektedir.⁴¹

Mtb enfeksiyonuna karşı gelişen doğal immün cevapta rol alan önemli hücreler solunum yolu epitel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller ve natural killer hücreleridir.⁴²

Alveoller, hava-kan kılcal gaz değişimi için gerekli epitelyal tip 1 hücelere sahiptir. Tip 2 epitel hücreleri, patojenlere yanıt olarak yerleşik makrofajlara ve dendritik hücreler benzer şekilde hareket ederek bakterisidal peptitler ve sitokinler üretir. Tip 2 epitel hücreleri ayrıca *Mtb* dahil çok sayıda akciğer patojeni üzerinde etkili olabilen ve hava-sıvı gerilimini azaltan hidrofobik sürfaktan proteinler de üretir.⁴³

Solunum yolu epitel hücreleri (AEC), makrofajlar, lenfositler ve DC'ler, patojen ilişki moleküler patern tanıma ve efektör işlevi için yapısal olarak doğuştan gelen bağışıklık reseptörlerini barındırır.⁴⁴

Bu reseptörler, pro-inflamatuar TLR'ler , C-tipi lektin reseptörleri, Dectin-1, NOD-2-benzeri reseptör, inflammatuar-IL-1 β aktivatörü ve DC-SIGN'ı içerir. Alveolar tip-2 epitel hücreleri ayrıca mikobakteriyel hücre duvarını değiştirebilen hidrolazlar da salgılar.³⁷

AEC'ler yüzeylerindeki reseptörlerle patojenle ilişkili moleküler kalıpları tanıyabilir. Bu reseptörler, etkili bir immün cevap oluşturmak için sitokinlerin ve efektör moleküllerin üretimine aracılık ederler.⁴⁵

AEC'ler, mukozayla ilişkili invariant T hücrelerine (MAIT'ler) antijen sunarak onları interferon IFN- γ , tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve granzim gibi patojenin temizlenmesine katkıda bulunabilecek faktörler üretmeleri için de uyarabilir. MAIT hücreleri, makrofajları aktive etmek için erken bir IFN- γ artışı sağlayarak enfeksiyona

hızla yanıt verir. AEC'ler ayrıca fagositlerin toplanması ve aktive edilmesi için çeşitli sitokinler ve kemokinler de salgılar.⁴⁶

Üst solunum yollarından başarılı bir şekilde geçen Mtb alveollere geçer. Alveoller, tip I ve II epitel hücrelerinin yanı sıra alveolar makrofajlar, dentritik hücreler (DC'ler) ve nötrofiller gibi diğer immun sistem hücrelerinden oluşan savunma hattına sahiptir. Buradaki tip II epitel hücreleri AEC'lere benzer şekilde, sürfaktan, hidrolitik enzimler ve hidrolazlar gibi antimikrobiyal moleküller üretir. Sürfaktan proteinleri Mtb'ye bağlanarak aglütinasyona neden olur ve makrofajlar tarafından fagositoz kolaylaşır.⁴⁷

Mtb enfeksiyonunda makrofajlar, enfeksiyonun birçok aşamasında rol aldıklarından savunmada çok önemli bir rol üstlenirler. Toksik oksijen ve nitrojen ara ürünleri üretimi, sitokin salgılama, fagozom oluşumu gibi çok sayıda mekanizma ile basili ortadan kaldıracırlar. Akciğerde yerleşik makrofajlar, Mtb dahil olmak üzere çeşitli yabancı partiküller, alerjenler ve havadaki mikroorganizmaların fagositozu ve yok edilmesinde önemlidir. Çeşitli lokalizasyonlarına göre, akciğer makrofaj popülasyonları temel olarak bronşiyal makrofajlar, alveolar makrofajlar ve interstisyel makrofajlar olarak sınıflandırılır.^{48,49}

Bu makrofajlardan, alveolar makrofajların, esas olarak iyi donanımlı PRR'leri aracılığıyla mikobakterileri tanıma ve fagosit etme yeteneği oldukça yüksektir. PRR'ler aracılığıyla makrofajlar, mikobakteri yüzeydeki PAMP'leri tanır ve fagozomlara alır. Mtb enfeksiyonuna yanıt olarak, alveolar makrofajlarda TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-23 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi bir dizi proinflamatuvar sitokin ve kemokin sentezlenir. Ayrıca, Mtb ile enfekte olmuş alveolar makrofajlar, Mtb üzerinde doğrudan bakterisidal etkileri olan indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve antimikrobiyal peptitler sentezler.⁵⁰

Alveolar makrofajlar, enfeksiyon sırasında akciğerdeki çeşitli uyarılara bağlı olarak, proinflamatuvar aktiviteye sahip klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajlara veya anti-inflamatuar fonksiyonlara sahip M2 makrofajlara farklılaşabilir. M1 makrofajlarının ağırlıklı olarak granülom oluşumunu ve Mtb enfeksiyonuna karşı inflamatuvar yanıtları artırdığı kabul edilmektedir. Mtb'in alveolar makrofajları anti-inflamatuar IL-10 ve TGF- β 'nın sentezinin artışına neden olan M2 fenotipe doğru

yönlendirebildiği düşünülmektedir. Bu durum mikobakterinin persistansında önemli rol oynar.⁵¹

Makrofajlar dışında antijenleri tanımak için hava yollarında ve alveollerde devriye gezen başka bir hücre tipi akciğerde yerleşik dendritik hücrelerdir. Geleneksel DC'ler (cDC'ler), plazmasitoid DC'ler (pDC'ler) ve monosit türevi DC'ler (moDC'ler) olmak üzere bağımsız gelişimsel yolları olan akciğerde yerleşik DC'lerin üç tipi vardır. cDC'ler antijen sunumu ile Mtb'ye özgü T helper tip 1 (Th1) yanıtına aracılık eder. MoDC'lerin Mtb basilinin öldürülmesi için IL-1 α , IL-1 β ve iNOS sentezini tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca T hücre farklılaşmasının yönünü Th2 ve Th17 fenotiplerine doğru yönlendirir.⁵²

Mtb ile karşılaşan ilk hücre gruplarından biri DC'ler, PAMP'leri tespit etmek için çok sayıda reseptöre sahiptirler ve en verimli fagositler olarak kabul edilmektedirler. Mtb alımından sonra, alveollerdeki DC'ler MHC sınıf I ve II yoluyla antijenleri T hücrelerine sunarlar. Bu nedenle, DC'ler doğal ve adaptif immun cevap arasında bir bağlantı görevi görür.⁵³

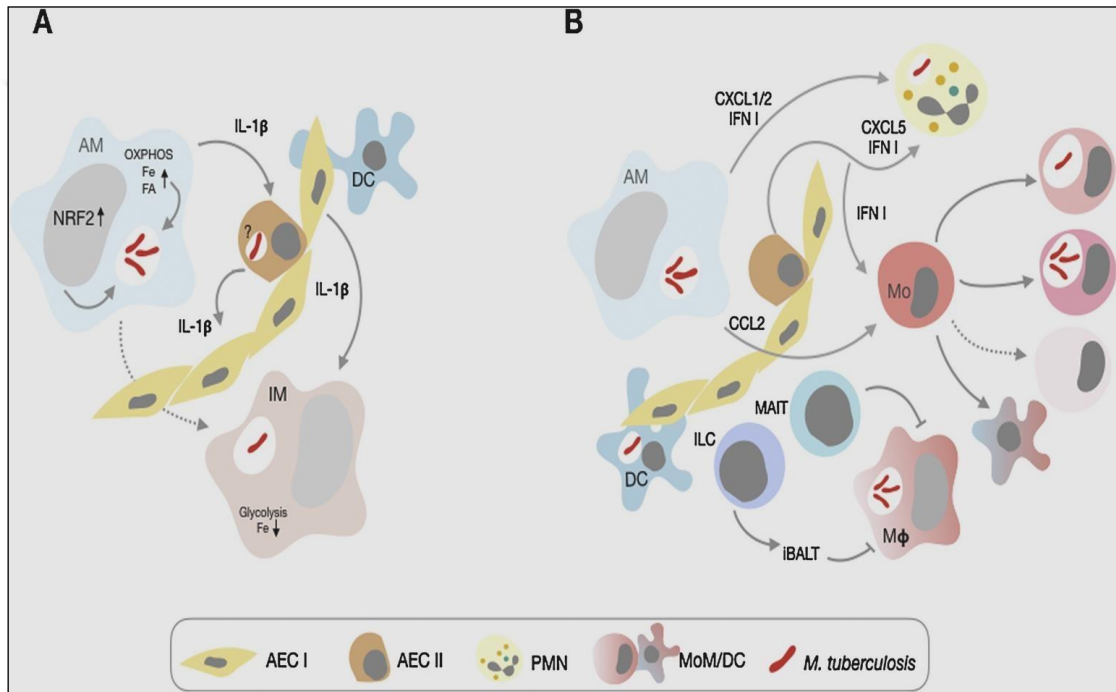
Nötrofiller, TB lezyonlarında toplanan önemli bir hücre tipidir. Profesyonel fagosit olan nötrofiller, hava yollarında baskın hücre tipi olduğundan tüberküloz patogenezinde önemli rol almaktadır. Mtb ile stimülasyondan sonra, nötrofiller kemokinler ve proinflamatuvar sitokinler salgılayarak diğer bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna yol açar.⁵⁴

Nötrofillerin DC'lerin göçünü kolaylaştırdığı ve TB granülomlarında mikobakterilerin oksidatif hasar ile öldürülmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Nötrofiller, ayrıca, sitokin ve granül üreterek pulmoner TB lezyonlarında Mtb'ye karşı makrofajlarla yakın işbirliği yaparlar.⁵⁵

Doğal lenfoid hücreler (Innate lymphoid cells, ILC), mukozal yüzeylerde bulunan Mtb enfeksiyonu sırasında erken dönemde etkili olan lenfosit alt kümeleridir. T ve B hücrelerinden farklı olarak, ILC'ler antijene özgü reseptörlerden yoksundur. Bu lenfositlerin işlevi adaptif lenfositlerin işlevlerine benzer. Transkripsiyon faktörleri ve işlevlerine göre, ILC'ler beş gruba ayrılır: Natural killer (NK) hücreler, ILC1, ILC2, ILC3 ve lenfoid doku indükleyici hücreler. NK hücreleri, CD8⁺ sitotoksik T hücreleri gibi davranır. ILC1, ILC2 ve ILC3'ler, sırasıyla Th1, Th2 ve Th17 yardımcı T hücre alt kümeleri ile benzerlik gösterir.⁵⁶

Doğal öldürücü hücreler (NK'ler) de Mtb enfeksiyonunda önemli roller üstlenir. Bu doğal bağışıklık hücreleri, enfeksiyon bölgesinde TB'ye karşı antimikrobiyal savunmayı güçlendirmede rol oynar. NK'ler makrofajları daha fazla aktive etmek için INF- γ üretebilir ve ayrıca CD8⁺ T hücrelerini ve NK T hücresi (NKT'ler) popülasyonlarını genişleten sitokinler salgılayabilir.⁴⁰

Ayrıca mast hücreleri, bazofiller ve eozinofiller gibi çok sayıda hücre tipi ya Th1 ya da Th2 ilişkili sitokinlerin üretimi ve bağışıklık düzenleyici işlevleri ile konağın Mtb'ye karşı savunmasına katkıda bulunurlar.⁵⁷



Şekil 1. Tüberkülozda doğal immünitenin hücre fonksiyonları⁵⁸

- A. Mtb, alveolar makrofajlara yerleşir ve bu hücrelerde çoğalır. Bu fagositler bakterinin yüksek demir ve yağ asidi havuzlarına erişmesini sağlar. Aynı zamanda basil için oksidatif fosforilasyon imkanı sağlar. Bakterilerin alveollerden akciğer parankimine geçişi için IL-1 sinyali ve alveolar makrofajların translokasyonu gereklidir.
- B. Enfekte alveolar makrofajlar ve aktifleşen pnömositler, akciğerde nötrofil ve monosit birikimine aracılık eden sitokinleri salgılayarak.

2.4.2. Kazanılmış (Adaptif) İmmün Cevap

İnsan immun sistemi, hem patojenle ilişkili moleküler paternleri tanıyan doğal bağışıklık sisteminden hem de spesifik antijenleri tanıyan adaptif bağışıklık sisteminden oluşur. Doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri, antijene karşı bir immun cevap

oluşturmak ve bu süreci yürütmek için ortak çalışır. Adaptif immun sistem, konağın hem antijene özgü cevap hem de immünolojik bellek oluşturmasını sağlarken, doğal bağışıklık sistemi bu kapasiteye sahip değildir. Adaptif immun sistem, hüморal ve hücreyel olmak üzere iki koldan oluşur. Hüморal kol, enfeksiyonu önlemek veya antijeni "nötralize etmek" için patojenlere bağlanabilen antijene özgü antikorları salgılayan B hücrelerinden oluşur. Adaptif bağışıklık sisteminin T hücresi aracılı kolu veya hücreyel immun cevap kolu ise yardımcı T lenfositler (CD4⁺ T helper) ve sitotoksik T lenfositlerinden (CTL, CD8⁺ T) oluşur.⁵⁹

T helper hücreler, immun cevabı düzenlemekten ve yönlendirmekten sorumludur. CTL'ler ise enfekte hücreleri parçalayan öldürücü hücrelerdir. Bu iki efektör T lenfosit birlikte, kronik mikrobiyal enfeksiyonların ortadan kaldırılmasında veya kontrol edilmesinde kritik roller üstlenir.⁶⁰

Aktive olmuş CD4⁺ T lenfositler, sitokinlerin spesifik alt kümelerini salgılayan T helper 1 veya T helper 2 hücrelerine farklılaşır. Genel olarak, Th1 hücreleri IFN- γ ve TNF- α sitokinlerini salgılamak, Th2 hücreleri IL - 4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sitokinlerini salgılar. Th1 immün yanıtı, güçlü bir hücre aracılı CTL yanıtı ile bağlantılıyken, Th2 yanıtı, hüморal veya antikor aracılı immün yanıt ile ifade edilir. Th 1 hücreler tarafından salgılanan INF- γ ve TNF- α sitokinleri ile birlikte güçlü bir CTL yanıtının gelişmesi *M. tuberculosis* gibi hücre içi patojenlerin yok edilmesinde önemlidir. Th1 immün yanıtının uyarılması, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen başka bir sitokine, IL-12'ye bağlıdır. Bu nedenle, birçok hücre içi bakteriyel patojen için, hücre aracılı bir immun cevabı başlatmak için IL-12 gereklidir. CTL'ler enfekte hücreleri öldürmeye ek olarak, IFN- γ ve TNF- α gibi antimikrobiyal ve inflamatuvar sitokinleri salgılayarak ek antimikrobiyal efektör fonksiyonlara da sahiptir.^{61,62}

Tüberküloz enfeksiyonu sırasında doğal bağışıklığın önemli bir işlevi de adaptif immun cevaba hazırlıktır. Mtb'ye karşı kazanılmış immün cevap, bu sistemde rol alan hücre ve yolakların aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Adaptif immun sistem, T hücre aktivasyonu ve efektör mekanizmalardan oluşan hücreyel immün cevap ve B hücre matürasyonu ve antikor üretimi ile sonuçlanan humoral immün cevaptan oluşur. Yardımcı T hücreler özgül B hücre cevabını ve gelişimini, B hücreleri de T hücresi aktivasyonunu etkilerler.⁶³

Dendritik hücreler, *M. tuberculosis* antijenlerini MHC ile sunarak adaptif bağışıklığı başlatan profesyonel antijen sunucu hücrelerdir. *M. tuberculosis* enfeksiyonu sırasında DC'ler olgunlaşır antijene özgü T hücre cevabını başlatmak için yakın lenf düğümlerine göç eder. *M. tuberculosis* enfeksiyonu sırasında DC göçü için myeloid hücreler tarafından salgılanan ve INF- γ yanıtlarının indüklenmesi için önemli bir sitokin olan IL-12 gereklidir. Adaptif bağışıklıkta rol alan antijene özgü T hücreleri, hem enfekte göçmen DC'ler hem de enfekte olmayan ve lenf düğümünde yerleşik DC'ler tarafından aktive edilebilir. Enfeksiyon sırasında DC'lerin ve T hücrelerin uygun etkileşimi, MHC ekspresyonu, kostimülatör moleküller ve sitokinlerin rol aldığı antijen sunma işlemi ile gerçekleşir.⁶³

Antijene özgü T hücrelerin sitokin salgılaması ve doğrudan antimikrobiyal etkileri, *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı adaptif immün yanıtın temel özelliklerindendir. CD4⁺ T hücreleri, hücre içi *M. tuberculosis* replikasyonunu engellemek için enfekte makrofajlarla etkileşime girer.¹³

Mtb enfeksiyonunu kontrol etmede konakçı adaptif bağışıklık, özellikle T hücresi aracılı yanıt kritik rol oynar. Tüberkülozda Th1, Th2 ve Th17 CD4⁺ efektör T hücreleri, CD4⁺ regülatör T hücreleri ve CD8⁺ T hücresi popülasyonları önemlidir.⁶⁴

T hücrelerin, *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı konakçının immün yanıtındaki önemi HIV'le yaşayan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Bu bireylerin hem pimer hem de reaktivasyon tüberkülozuna karşı duyarlılığının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. CD8⁺ T hücrelerin de *M. tuberculosis*'e karşı immün cevapta CD4⁺ T hücreleri gibi kritik rol oynadığı ancak daha karmaşık roller sergilediği bilinmektedir.⁶⁵

M. tuberculosis hücre içi mikroorganizma olduğundan, sahip olduğu antijenler, sitozolik antijen işleme ile ilişki taşıyıcılar (transporter associated with antigen processing, TAP) ile vakuolar veya fagozomal bölmelerde işlenerek sunulur. Bu antijenler daha önce de bahsedildiği gibi CD4⁺ T hücreleri ve CD8⁺ T hücreleri gibi antijen sunulan hücrelerde yeni ve çok sayıda sinyal yolağının aktivasyonuna neden olur. Bu yolaklarda, kritik fonksiyonlara sahip sitokinler olan IL2, INF- γ ve TNF üretilir.⁶⁶

CD8⁺ T hücreleri yüzeylerindeki reseptörler (TCR) ile hedef hücreye MHC Sınıf I moleküllerle ile bağlandığında çeşitli granülleri salgılar. CD8⁺ T hücreleri, perforin, granzim ve granülizin gibi granüller salgılayarak veya Fas-Fas ligand etkileşimi

yoluyla apoptozu indükleyerek *M. tuberculosis* ile enfekte hücreleri öldürme işlevlerine sahiptir.⁶⁷

CD8⁺ T hücreleri, hem klasik (MHC 1a: HLA-A, -B, -C) molekülleri hem de klasik olmayan MHC molekülleri (HLA-E molekülleri, glikolipid ilişkili grup 1 CD1 moleküller ve mukoza ilişkili değişmez T hücreleri (MAIT) tarafından sunulan *M. tuberculosis*'e özgü antijenleri) tanır.⁶⁴

CD8⁺ T hücreleri INF- γ , IL-17, TNF, IL-10, IL-2 ve TGF- β gibi çok sayıda sitokin üretir. Bu proinflatuar sitokinlerin üretimi aynı zamanda makrofajların aktivasyonu için de önemlidir. INF- γ , başka immun sistem hücrelerinin göçünü indükleyen CXCL9, 10, 11 gibi çeşitli kemokinlerin üretimini de tetikler. Bu durum granuloza hücre göçünde önemlidir. IL-2 üretimi T hücre proliferasyonu için gereklidir. CD8⁺ T hücrelerinin, immun sistem düzenlenmesi görevinde IL-10 ve TGF- β gibi düzenleyici sitokinler de salgıladığı bilinmektedir.⁶⁸

T hücresi alt kümelerinin aktivasyonu, T hücresi reseptörlerine peptit antijen sunumu için MHC sınıf I ve MHC sınıf II moleküllerini içeren konakçı majör histouyumluluk kompleksi (MHC) sistemi tarafından gerçekleşir. TCR'lerin çok çeşitli olmaları nedeniyle bunların yeniden düzenlenmesi T hücrelerine geniş bir antijen yelpazesini tanıma yeteneği verir.⁶⁹

Mtb enfeksiyonuna karşı Doğal T hücreleri adı verilen, periferik dolaşımda bol miktarda bulunan ve akciğer gibi lenfoid olmayan dokulara yerleşme eğilimli bazı T hücre klonları da rol alır. Bu hücreler bakteriyel metabolitler ve lipidler gibi antijenleri tanırlar. Bu nedenle, bu T hücreleri, sitoliz ve sitokin üretimi yaparak enfeksiyona anında yanıt vermeye hazır halde bulunarak efektör fonksiyonlarını hızlı bir şekilde uygulayabilirler. Bu hücrelerin bu fonksiyonu bir bakıma, doğal ve kazanılmış immun yanıt arasında bağlantı görevi de görür. Bu doğal Doğal T hücreleri, MAIT hücreleri, natürel killer T (NKT) hücreleri ve gama delta ($\gamma\delta$) T hücreleri olarak sınıflandırılır.⁷⁰

MAIT hücreleri akciğer mukozasında yoğun olarak bulunmaktadır ve bu hücrelerin lokal immün yanıt ve homeostazda önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir. Bu yerleşik hücreler, Mtb ile enfeksiyona IFN- γ , TNF- α ve granzim üretimi ile yanıt verebilir.⁷¹

TCR repertuarlarına göre tip I ve tip II NKT hücreleri MHC sınıf I-benzeri

CD1d molekülleri tarafından sunulan lipid antijenleri tanıyabilir. Bu T hücreleri aktivasyonlarını takiben hızlı bir şekilde proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler sentezler.⁷⁰

Ayrıca, NKT hücrelerinin, B hücreleri tarafından immünoglobulinlerin üretimini kolaylaştırmak için IL-21 salgıladığı bildirilmiştir.⁷²

CD4 veya CD8 markırlarından yoksun olan $\gamma\delta$ T hücreleri çeşitli yapıları TCR'ye bağımlı veya bağımsız yollardan tanıma yeteneğine sahiptir. Bu $\gamma\delta$ T hücreleri PRR'lerle donatılmıştır ve dolayısıyla antijen sunan hücrelerin yardımıyla PAMP'ler tarafından hemen aktive edilebilir. Bu aktivasyon sonrasında IFN- γ , TNF- α ve IL-17 gibi sitokinler üretirler. Ayrıca, $\gamma\delta$ T hücreleri, DC'lerin olgunlaşmasına da katkıda bulunarak Mtb enfeksiyonunu kontrol etmeye yardımcı olurlar.⁷³

Tam olarak ortaya konamamış olsa da çok sayıda hücre içi bakteriye karşı korumada B hücrelerinin önemli olduğu düşünülmektedir. B hücreleri, sitokinler üreterek Mtb dahil çeşitli hücre içi etkenlerin kontrolüne katkıda bulunabilirler. Sitokin üretme yeteneği B hücrelerinin antikordan bağımsız bir işlevidir. B hücreleri efektör alt kümeleri ile Th1 ve Th2 hücre tipi sitokinlerin üretimi aracılığıyla naiv CD4⁺ T hücrelerinin farklılaşmasına yardımcı olabilirler. Regülatör alt kümeleri ile de IL-10 üreterek negatif düzenleyici olarak görev yapabilirler.⁷⁴

B hücreleri, Mtb enfeksiyonu sırasında akciğerlere nötrofil göçünün düzenlenmesini destekleyerek diğer immün sistem hücrelerinin efektör fonksiyonlarına yardım edebilir. Ayrıca, B hücreleri antijenleri T hücrelerine sunabilir ve T hücre yanıtlarını modifiye edebilirler. B hücrelerinin MHC II ekspresyonu yapabilmesi nedeniyle, Mtb antijenlerini CD4⁺ T hücrelerine sunabildiği düşünülmektedir. Diğer taraftan, B hücreleri makrofaj farklılaşmasını indükleyebilen sitokinler üreterek Mtb enfeksiyonu sırasında akciğerde yerleşik makrofajların biyolojik işlevlerini etkileyebilir.⁷⁵

B hücreleri tarafından Mtb'ye özgü antikor üretiminin, Mtb'ye karşı konak savunma mekanizmalarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. LTBE'li bireylerdeki antikorların, aktif TB hastalarındaki antikorlara kıyasla, farklı fonksiyonel profiller ve glikozilasyon paternleri sergiledikleri bildirilmiştir.⁷⁶

Antikorların, Mtb'nin arabinomannan yapısına karşı opsonizasyonu kolaylaştırabildiği ve patojenin hücre içinde hayatta kalmasını engelleyebildiği bildirilmiştir.⁷⁷

Ayrıca, akciğer epitel hücrelerinin Mtb enfeksiyonunu bloke edebilen çeşitli Mtb yüzey antijenlerine özgü IgA ürettiği bildirilmiştir. Bu spesifik IgA'nın da Mtb'ye karşı mukozal immünitede önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu durum Mtb enfeksiyonuna karşı humoral immünitinin koruyucu etkisini de göstermektedir.^{39,78}

2.4.3. Mtb enfeksiyonlarında immünolojik hafıza

Adaptif immun sistemin önemli bir özelliği, tekrarlayan enfeksiyonlara karşı koruyucu immünite sağlayan bellek B ve T hücrelerinin ve uzun ömürlü plazma hücrelerinin üretilmesidir.⁷⁹

Mycobacterium tuberculosis'e karşı hafıza immun cevabın mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bellek CD4⁺ T hücrelerin, BCG aşısının neden olduğu yanıtın temel araçları olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, primer TB enfeksiyonu sırasında efektör CD4⁺ T hücrelerin iyi bilinen önemine rağmen, aşı ile indüklenen hafıza CD4⁺ T hücrelerinin koruyucu rolü tam olarak bilinmemektedir. Bellek T hücresi aracılı koruma ile birlikte, bellek B hücreleri tarafından üretilen antikorun potansiyel rolü de önemli araştırma alanıdır.⁸⁰

Bellek B hücreleri, T hücre bağımlı immun cevap sırasında germinal merkez reaksiyonları ile oluşmaktadır. Bellek B hücreleri naiv B hücrelerinden artmış yaşam süreleri, uyarıya daha hızlı ve daha güçlü tepki vermeleri, somatik mutasyona uğramış olmaları ve afinite maturasyonu oluşan immunoglobulin gen ekspresyonu yapmaları ile ayrılırlar.⁷⁹

Bellek T hücreleri de patojenlere karşı immun cevapta önemli bir role sahiptir. Bu hücreler immun sistem denetimini kolaylaştırır ve ayrıca reenfeksiyona karşı cevapta önemlidirler (immünolojik hafıza).⁸¹

2.4.4. İmmun sistemden kaçış

Mtb'nin yapısal özellikleri ve miselyumunun bileşimi, fagolizozomun olgunlaşmasını ve asitleşmesini engeller. Erken salgılanan antijen-6 (ESAT-6) /kültür filtrat proteini (CFP-10) ve ATP1/2 gibi bakteriyel proteinler, vakuolar ATP ve GTP enzimlerinin birikmesini önleyerek pH'ı düşürür ve bu durum fagosit olgunlaşmasını etkiler. Bir yandan lizozomların olgunlaşmasını engellerken diğer taraftan fagozom ve

lizozomların kaynaşmasını engellerler. Fagozomların lizozomlarla kaynaşmasını inhibe etmek, makrofajlarda fagozomların/lizozomların olgunlaşmasını inhibe etmenin önemli bir mekanizmasıdır. Mtb ayrıca dendritik hücrelere etki ederek DC olgunlaşmasının inhibisyonuna neden olabilir.⁸²

Mtb, fosfatazlar salgılayarak konak sinyalini değiştirebilir. Böylece kritik hücresel süreçleri kapatarak makrofajlar içinde hayatta kalabilir. Mikobakteriler, bakterilerin yıkım için lizozomal organellere ulaşmasını düzenleyen yolları değiştirecek mekanizmalar geliştirmiştir. Mtb glikolipidleri gibi bazı yapısal bileşenler fagozom-lizozom füzyonuna engelleyebilir.^{83,84}

Konaktaki uzamış Mtb latensinin nedeni sadece makrofaj fagositozunun, lizozom olgunlaşmasının ve asitlenmenin inhibisyonu değil aynı zamanda oksidatif stresin de inhibisyonudur. Normalde fagositozun uyarılmasıyla, makrofajlar bir solunum patlaması üretir ve reaktif oksijen ile nitrojen ara ürünleri üretir. Benzer şekilde, polimorfonükleer nötrofiller (PMN'ler) de Mtb'ye karşı ilk savunma hattında anahtar rol alarak patojenleri ortadan kaldırır ve reaktif oksijen ara ürünler (ROS) üreterek patojenlerle savaşır. *M. tuberculosis*, oksidatif stresi, reaktif oksijen ve reaktif azot ara ürünlerin işlevini engelleyerek de immüniteye karşı koyabilir.⁸⁵

Mtb'nin kalın hücre duvarı ve spesifik bileşeni fosfolipaz D, ROS'un etkisini bloke edebilir. Ayrıca, kültür filtrat proteini CFP-10 (Culture filtrate protein-10 kDa) ve erken salgılanan antijenik hedef ESAT-6 (Early secreted antigenic target-6 kDa) da serbest oksijen radikallerini inhibe eder.⁸⁶

Mtb immüniteden kaçmak için apoptoz ve otofaji olaylarını inhibe edebilir. Hücrelerin apoptozu Mtb'nin virülansı ile ilişkilidir. Zayıf virulan Mtb suşlarının apoptozu teşvik ettiği ancak güçlü virulan Mtb suşlarının makrofajların apoptozunu engellediği düşünülmektedir. Genel olarak, Mtb ile enfekte makrofajların 3 sonucu vardır: nekroz, apoptoz veya hayatta kalma. Enfeksiyonun erken evresinde apoptoz, makrofajların Mtb'ye karşı ana savunma mekanizmasıdır. Apoptoz, bakterilerin üremesini kontrol eder ve hücrelerdeki canlılıklarını azaltır. Otofaji ise, gereksiz maddelerin uzaklaştırılmasından ve fonksiyonel olmayan sitoplazmik bileşenlerin lizozomlar yoluyla parçalanmasından sorumlu olan bir süreçtir. Bu nedenle apoptoz ve otofajinin Mtb tarafından inhibisyonu, immüniteden kaçışa veya latent tüberküloz enfeksiyonuna yol açabilir.^{87, 88, 89}

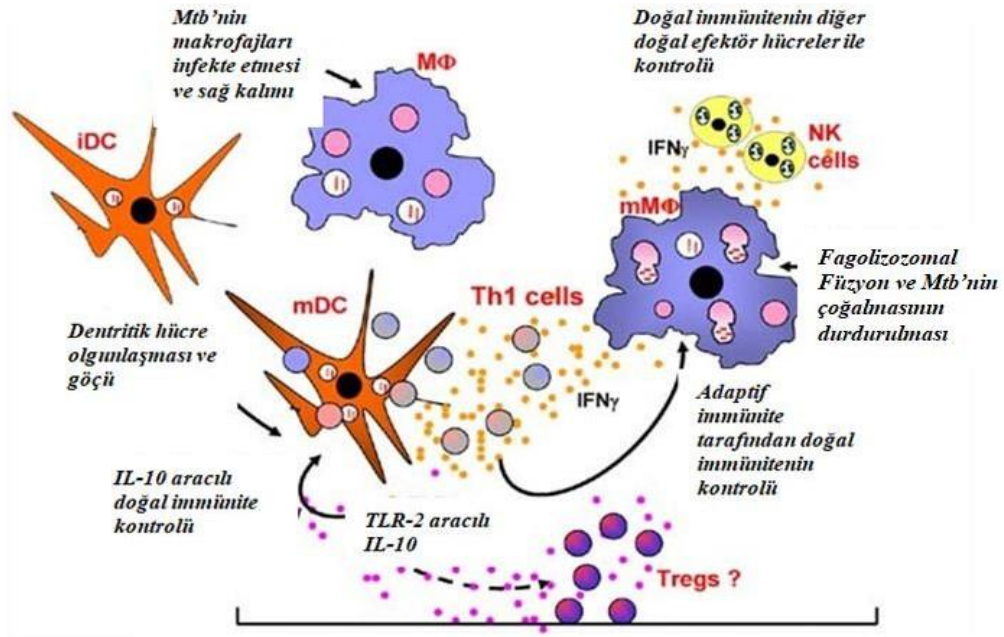
Mtb demir ve hidrojen gibi çeşitli iyonların hareketi üzerine etki ederek de lizozom oluşumunu etkileyerek immün sisteme karşı koyar. Mtb, yüzeyinde bulunan bazı lipidler ile TLR sunumu üzerinde etki ederek de immün sistemden kaçabilir. Bakteri, çeşitli mekanizmalarla TLR sunumunu etkileyerek antijen sunumunu engelleyebilir ve böylece makrofaj aktivasyonunu azaltarak da immün sistemden kaçabilir.⁹⁰

Granülom oluşumu da Mtb'nin immün cevaptan kaçmasına yardımcı olur. Granülomların oluşumu, bakterileri hapsedmek için birincil bir konak savunma mekanizmasıdır. Granülomlar, enfekte ve enfekte olmayan makrofajlar, köpüksü makrofajlar, epiteloid hücreler, Langerhans hücreleri ve lenfositlerden oluşur. Latent TB enfeksiyonlarında Mtb'nin merkezi hipoksik bölgede metabolik olarak değişmiş bir durumda kaldığı, ancak aktif TB'de periferik oksijenli alanlarda çoğalabildikleri düşünülmektedir.⁹¹

2.4.5. Doğal immünite/adaptif immünite ile latent tüberküloz ilişkileri

Mtb, fagozomun lizozomal bölme ile kaynaşmasını engelleyerek makrofajların içinde hayatta kalarak çoğalır. Diğer taraftan dendritik hücreler Mtb'yi yakalar, olgunlaşmaya uğrar ve drene olan lenf düğümlerine göç eder. Dendritik hücreler tarafından antijen sunumu ile antijene özgü T hücrelerinin Th1 ve sitotoksik efektör hücre tiplerine dönüşümü ile adaptif bağışıklık başlar. T hücreleri tarafından salınan INF- γ , fagolizozomal füzyonu teşvik eder ve böylece Mtb yokedilmeye çalışılır.⁹²

Diğer taraftan TLR2 aracılı IL-10, doğal immün cevabın indüklenmesi ve ardından Th1 indüksiyonu sırasında salınır. Doğal immünitedeki IL-10'un rolü, antijen sunum işlemini regüle ederek veya T regülatör hücreleri indükleyerek Th1 yanıtının büyüklüğünü kontrol etmektir. TLR2/IL-10 eksenini, bir yandan Mtb'nin latensine izin verirken diğer yandan hastalığa yol açan aşırı immünosupresyona da neden olabilir.⁹³



Şekil 2. Latent tüberküloz enfeksiyonu ve aktif enfeksiyon arasındaki dengeyi sağlayan mekanizmalar.⁹³

Mtb maruziyetinden sonra immün sistem ve diğer çeşitli faktörlerin etkisi ile üç olası seyir söz konusudur. Bazı kişilerde Mtb, inhalasyondan hemen sonra konakçı tarafından elimine edilir. Bu tür spontan iyileşmenin sıklığı ve nedeni kesin değildir. İkinci ve en büyük birey grubunda enfeksiyon, konağın güçlü doğal ve adaptif bağışıklık tepkisinin bir işlevi olan granülom oluşumu ve latent enfeksiyonla sonuçlanır. Bu gruptaki bireylerde konağın bağışıklığının baskılanması durumunda latent enfeksiyonun reaktivasyonu muhtemeldir. Az sayıda enfekte bireyde, adaptif bağışıklık başarısız olur ve primer tüberküloz gelişir.⁹³

Güçlü doğal immünite	→	Mtb'nin temizlenmesi	→	İnfeksiyon yok	
Doğal immünite	→	Defektif adaptif immünite	→	<%10, Hastalık	
Doğal immünite	→	Adaptif immünite	→	Latent enfeksiyon	→
					>%90, Granülom ile sınırlanma
					<%10, İmmün süpresyon gibi nedenler ile reaktivasyon

Şekil 3. *Mycobacterium tuberculosis*'e konağın bağışıklık tepkisi⁹³

2.4.6. Latent tüberküloz enfeksiyonu ve tüberküloz aşamaları

M. tuberculosis metabolik olarak aktif olmayan bir latent durumda veya metabolik olarak aktif bir durumda kalabilmektedir. Bu anlamda, TB ile enfekte kişilerin yaklaşık %5'i hızla aktif hastalığa ilerlerken, insanların büyük çoğunluğunda latent tüberküloz enfeksiyonu gelişir ve bu kişiler reaktivasyon ile aktif hastalığa ilerleme riski altında kalmaya devam eder.⁹⁴

Latent TB enfeksiyonu olan bireylerde, konak doğal ve kazanılmış immünite ile *M. tuberculosis* arasındaki karşılıklı dinamik etkileşimler devam eder. Bu nedenle latent tüberküloz enfeksiyonu ile aktif TB hastalığı arasında ek enfeksiyon kategorileri tanımlanmıştır (Tablo1).⁸

Tablo 1. Beş kategorik tüberküloz aşaması⁸

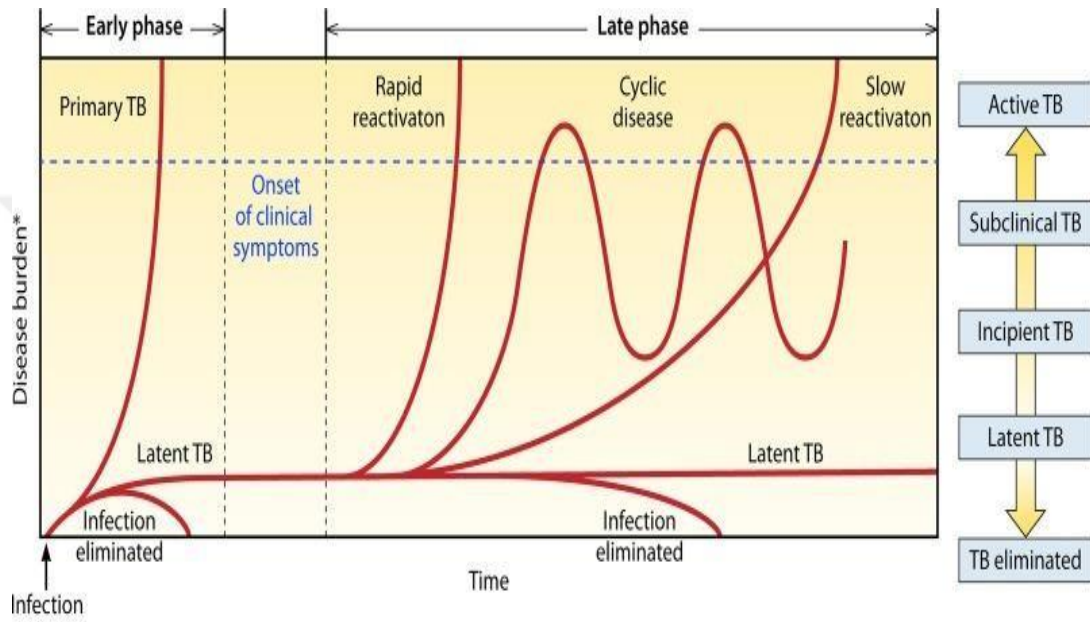
TB'un kategorik aşaması	Kriter ler				
	Kişide Mtb maruziyeti var.	Kişide canlı Mtb var.	Kişide Mtb enfeksiyonunun devam ettiğini veya veya ilerlediğini gösteren bakteri metabolik aktivitesi var.	Kişide aktif, canlı Mtb'in radyografik anormallikleri veya mikrobiyolojik kanıtları var.	Kişide aktif TB hastalığını düşündüren semptomlar var
Elimine edilmiş TB enfeksiyonu	✓				
Latent TB enfeksiyonu	✓	✓			
Yeni başlayan TB enfeksiyonu	✓	✓	✓		
Subklinik TB hastalığı	✓	✓	✓	✓	
Aktif TB hastalığı	✓	✓	✓	✓	✓

Latent TB enfeksiyonu, herhangi bir önemli immünolojik sınırlamanın yokluğunda yakın gelecekte TB hastalığına ilerlemenin beklenmediği *M. tuberculosis* enfeksiyonudur. Dünya sağlık örgütü, latent tüberküloz enfeksiyonunu, klinik olarak belirgin aktif TB kanıtı olmadan *M. tuberculosis* antijenlerine karşı kalıcı bir immun cevap durumu olarak tanımlar. Bu yüzden mevcut IGRA testleri antijenlerine karşı T hücresi yanıtına dayalıdır. Şu anda LTBE'yi veya mikrobiyolojik yükünü doğrulamanın doğrudan bir yolu yoktur.⁷

Yeni başlayan TB enfeksiyonu, aktif hastalığa ilerlemesi muhtemel olan ancak henüz klinik semptomlar, radyografik anormallikler veya aktif TB hastalığı ile uyumlu mikrobiyolojik bulgular oluşmamış *M. tuberculosis* bir enfeksiyonudur.

Subklinik TB hastalığı, klinik TB ile ilişkili semptomlara neden olmayan, ancak mevcut radyolojik veya mikrobiyolojik testler kullanılarak belirlenebilen diğer anormalliklerin varolduğu hastalıktır.

Aktif TB hastalığı, radyografik anormallikler veya mikrobiyolojik bulgularla birlikte klinik semptomların olduğu hastalıktır. Bu kategori “radyolojik veya mikrobiyolojik *M. tuberculosis* kanıtı olan semptomatik hastalar” olarak kabul edilir.⁹⁵



Şekil 4. Tüberküloz hastalığının ilerleme yolları⁸

İlk maruziyetten sonra, *M. tuberculosis*, konakçının immün yanıtı tarafından elimine edilebilir, latent bir enfeksiyon olarak kalabilir veya primer aktif hastalığa ilerleyebilir. Latent tüberküloz enfeksiyonu bir defa yerleştikten sonra bazı yollar izlemektedir. Birincisi ve en sık olarak, latent olarak kalmaya devam edebilir. İkinci olarak, hızlı bir reaktivasyon ile ilerleyebilir. Üçüncü olarak, yavaş bir reaktivasyon ile yeni başlangıçlı veya subklinik bir aktif hastalıkla aktif TB'ye ilerleyebilir. Dördüncü olarak, başlangıç ve subklinik hastalık arasında döngüsel bir yol izleyerek devam edebilir. Hastalığın bu davranışı basil yüküne, zayıf immünolojik yanıt ve diğer patojen biyobelirteçlerine göre değişebilir. Aktif TB boyunca ilerleyen yollar da dahil olmak üzere tüm bu yolların herhangi birinde spontan iyileşme meydana gelebilir.⁸

2.4.7. Aşılama

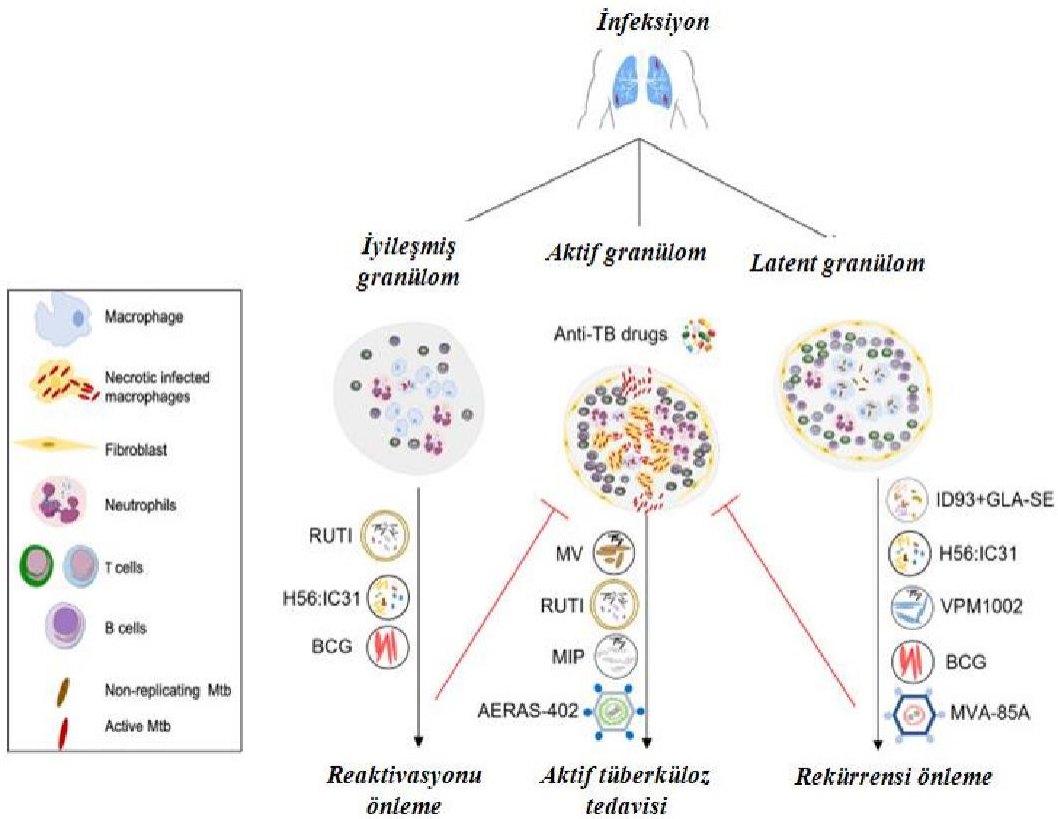
Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısı, *Mycobacterium bovis*'in zayıflatılmasıyla geliştirilmiştir. Günümüzde başka bir alternatifin olmaması nedeniyle, TB'ye karşı tek lisanslı aşı olmaya devam etmektedir. İnsanlarda TB'nin ciddi ekstrapulmoner formlarına (miliyer ve meningeal formlar) karşı koruma sağlar, ancak hastalığın en yaygın olan pulmoner TB formuna karşı değişken koruma sağlamaktadır. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde ciddi yan etkilere neden olduğundan HIV ile yaşayan bireylerde kontrendikedir. Ayrıca, koruması yaklaşık 20 yıl sürmektedir. Ancak, BCG aşısının her yıl 120.000 çocuk ölümünü önlediği göz önüne alındığında önemi çok iyi anlaşılmaktadır. Bu yüzden farklı ülkelerin aşı programlarında kullanılmaya devam etmektedir ve 1921'den beri, neredeyse 100 yıldır, dünya çapında milyarlarca aşılama yapılmıştır.^{96,97}

BCG'nin pulmoner TB'ye karşı korumadaki eksikliklerin nedenleri olarak, kullanılan BCG suşlarının potenslerindeki farklılıklar, atipik çevresel mikobakterilere maruz kalmanın aşı yanıtını olumsuz yönde etkilemesi, *M. tuberculosis* ve BCG arasındaki bazı antijenlerdeki farklılıklar ve BCG'de Mtb'deki önemli RD1 ve ESX gen bölgelerinin yokluğu kabul edilmektedir. Bu önemli genetik bölgeler Mtb'nin ana virülans faktörleri olan ESAT-6 ve CFP-10'u kodlayan genleri içerir. Ayrıca, BCG endozomlardan kaçamamasına rağmen, Mtb'nin endozomdan kaçarak bir şekilde immun sistemden de saklanabildiği bilinmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı yeni aşılar ihtiyacı duyulmakta ve bu yüzden günümüzde çok sayıda aşı geliştirme çalışmaları yürütülmektedir.^{97,98}

TB'nin ortadan kaldırılmasına yönelik çok sayıda tehdite (HIV pandemisi gibi) ek olarak ilaca dirençli tüberkülozun yükselişi de devam etmektedir. Her yıl yarım milyondan fazla rifampisine dirençli TB vakası ile birlikte bedakuilin ve delamanid gibi daha yeni ajanların kullanımı arttıkça bu ilaçlara karşı da direnç gelişme olasılığından dolayı yeni önlemler alma gerekliliği doğmuştur. Küresel olarak, latent rifampisine dirençli tüberkülozla yaşayan 19 milyona yakın bireyin varlığının da TB kontrol stratejilerini tehdit ettiği düşünülmektedir. Dirençli suşların yarattığı endişeye ek olarak duyarlı suşların da uzun standart tedavi rejimine rağmen, hastaların yaklaşık %2-10'unun ilk tedavisinde başarısızlık olması da önemle üzerinde durulması gereken bir konudur. Tüm bu karmaşık durumda tüberküloz için terapötik aşılama gibi antibiyotik

dışı tedavi yöntemlerine de ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.^{99,100,101}

Terapötik aşılama, tedavi süresini kısaltmak veya tüberküloz nüksünü önlemek için bir immünomodülatör ajanın (aşı) uygulanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütüne göre, TB için terapötik aşılar, tedavi nüks oranını azaltmalı, ilaca dirençli tüberkülozlu hastaların iyileşme oranını artırmalı ve direnç gelişimi olasılığını azaltmalıdır. Tüberkülozda terapötik aşılamadan bir başka beklenti de, örneğin bir interferon-gama salınım testi pozitifliği veya *M. tuberculosis* maruziyeti şüphesi olan kişilerde, aktif tüberküloza ilerlemeyi önlemektir. Klinik çalışmaları devam eden terapötik TB aşıları birkaç kategoriye ayrılır. Öldürülmüş tüm/fragmente organizma aşı adayı olarak ısıyla öldürülmüş *M. vaccae* (*M.vaccae*), lipozomlarda verilen ve detoksifiye edilmiş Mtb parçaları (RUTI) ve ısıyla inaktive edilmiş *Mycobacterium indicus pranii* (MIP) sayılabilir. Canlı aşı olarak, Listerolizin O ekspresse eden rBCG ve üreaz delesyonlu aşı (VPM1002) adayı ve *M.bovis* BCG canlı aşı çalışmaları sayılabilir. Birçok subunit aşı adayı ve vektör olarak modifiye vaccinia virüsü Ankara ile Adenovirus serotip 35 vektörlerinin kullanıldığı vektör aşı adayları da diğer aşı kategorilerindendir.^{96, 99}



Şekil 5. Klinik çalışmaları devam eden terapötik TB aşı adayları⁹⁹

2.5. Latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavi rejimleri

LTBE tedavisi, küresel düzeyde TB kontrolünde önemlidir. En yaygın ön tedavi olan izoniazid (INH) ile monoterapi gerektirmesi nedeniyle, hastalar LTBE için ilaç tedavisine başlamadan önce aktif TB'nin ekarte edilmesi için kapsamlı bir klinik değerlendirmeden geçirilmelidir. Ayrıca ilaç yan etkileri de göz önüne alınarak uygun tedavi rejimi seçilmelidir. Bu nedenle, LTBE şüphelenilen hastalar için, bu tür yan etkiler ve HIV ile koenfeksiyon gibi durumu karmaşıklştıracak önceden var olan tıbbi durumlar açısından uygun değerlendirilmeler ve testler yapılmalıdır. INH, TB'ye ilerleme riskini önemli ölçüde azaltır, ancak uzun süreli bir uygulama ihtiyacı nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.¹⁰²

LTBE tedavisi için şu anda dört ana antimikrobiyal rejim mevcuttur: İzoniazid monoterapisi, rifampin monoterapisi, izoniazid+rifampin kombinasyonu ve izoniazid+rifapentin kombinasyonu. 6-12 aylık izoniazid monoterapisi on yıllardır kullanılmaktadır ve TB hastalığına ilerlemeyi önlemede yaklaşık %90 etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁰³

2.6. Tüberkülozda laboratuvar tanı

Son yıllarda, tüberküloz tanısı alanında önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelere bağlı olarak DSÖ tarafından tüberkülozun erken ve doğru tanısını kolaylaştıran birçok yeni test onaylanmıştır.

TB için bir tanı testinin seçimi testin amacına bağlı olarak Latent TB enfeksiyonu tanısı, aktif TB hastalığı tanısı veya ilaç direncinin belirlenmesi olarak gruplandırılabilir.¹⁰⁴

Tüberküloz tanısında kullanılan testler genel mikobakteriyel enfeksiyonun varlığını gösteren direkt testler ve mikobakteriyel enfeksiyonun varlığını gösteren indirekt testler olarak iki gruba ayrılabilir. Mikobakteriyel enfeksiyonun varlığını gösteren direk testler, direk mikroskopik inceleme, kültür ve nükleik asit testleridir. Mikobakteriyel enfeksiyonun varlığını gösteren indirekt testler ise biyobelirteçlere bağlı testler (patojene bağlı olan biyobelirteçler ve konağa bağlı biyobelirteçler) ve T hücre testleri (tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testleri) olarak ikiye ayrılabilir.¹⁰⁵

Tablo 2. TB'nin tarama ve tanısında kullanılan testler ve WHO onaylı yöntemler¹⁰⁶

Test	Test prensibi	Kullanım	Onay yılı
Görüntüleme			
Akciğer grafisi	Görüntüleme	Aktif TB taraması	Uzun yıllardır klavuzlarda
Balgam yayma mikroskopisi	ARB boyama	Aktif TB tanısı	Uzun yıllardır klavuzlarda
LED Floresan yayma mikroskopisi	Auramin boyama ve floresan mikroskopisi	Aktif TB tanısı	2011
Kültür temelli teknikler			
İDT ile sıvı kültür	Sıvı kültür ortamı	Aktif TB tanısı ve ilaç direnci	2007
İmmünolojik testler			
Tüberkülin deri testi (TST)	Vücutta TB'ye karşı bağışıklık tepkisi	TB taraması	-
İnterferon gama salınım testleri (IGRA)	Kandaki Mtb Ag'ine karşı immün reaktivite	TB taraması	-
Antijen tespit testleri			
Lipoarabinomannan testi (lateral flow)	Antijen tespiti	HIV+'de aktif TB tanısı	2015 (Seçimli gruplarda)
Moleküler teknikler (Nükleik asit amplifikasyon (NAA) testleri)			
Xpert MTB/RIF	NAA	Aktif TB tanısı ve rifampisin direnci	2010
Birinci generasyon LiPA	NAA ve hibridizasyon	Aktif TB tanısı ve ilaç direnci (rifampisin ve izoniazid)	2008
İkinci jenerasyon LiPA	NAA ve hibridizasyon	İlaç direnci (florokinolonlar, aminoglikozitler / siklik peptitler ve etambutol)	2016
LAMP	NAAT	Aktif TB tanısı	2016

2.6.1. Mikobakteriyel İnfeksiyonun varlığını gösteren direkt testler

2.6.1.1. Direkt Mikroskopi

Direk mikroskopik inceleme en basit, hızlı ve ucuz yöntemdir. Ziehl-Neelsen ve florokrom boyalar (auramin ve rodamin) kullanılarak örnekte aside dirençli basil aranması için mikroskopik inceleme tanıda standart ve hızlı tanı yöntemleri olmuştur.

Bu yöntem Mtb'yi diğer aside dirençli basillerden ayırt edemez ve duyarlılığı düşüktür ve balgamda yüksek basil içeriği (5000-10,000 CFU/mL) gerektirir.¹⁰⁶

Işık yayan diyot (light-emitting diode, LED) teknolojisindeki son gelişmeler, floresan mikroskopinin uygulama alanını genişletmiştir. LED, floresan mikroskopinin daha ucuz olmasını sağlamaktadır. LED mikroskopinin performansı geleneksel floresan mikroskopi ile karşılaştırıldığında EZN yönteminden daha üstün olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden DSÖ, EZN yöntemine alternatif olarak LED mikroskopisini önermektedir.^{107,108}

Mikroskopik inceleme, yeni olguların tespiti, tedaviye cevabın takibi, dirençli olguların belirlenmesi gibi birçok konuda bilgi verir. Testin duyarlılığı, incelenen hasta popülasyonunun özelliğine göre (yaş, kavite varlığı, tedavi alıp almaması gibi) değişmektedir.^{109, 110}

Dekontaminasyon işleminin balgamda basil kaybına neden olabilmesi ve ayrıca HIV hastaları ile çocuk hastalarda balgam alımının zorluğu, bu basit ve ekonomik yöntemin kullanımını sınırlandırmaktadır.¹¹¹

Mikroskopi alanında otomatik bir dijital mikroskopi platformu olan TBDx sistemi ve bir alanda düşük sayıda Mtb'yi tespit edebilen Capture-XT sistemleri gibi yeni yöntemler de geliştirilmiştir.¹⁰⁵

2.6.1.2. Kültür

TB tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Tür tanımlama, ilaç duyarlılık testi (İDT) ve epidemiyolojik tiplendirmede kolaylık sağlar. Numunede 10-100 CFU/ml bakteriyi tespit etme duyarlılığına sahiptir. DSÖ, katı kültürlerle göre daha iyi duyarlılığı ve daha hızlı sonuçları nedeniyle Bactec MGIT 960, BacT/ALERT vb. otomatik sıvı kültür platformlarının kullanılmasını önermektedir.¹⁰⁵

2.6.1.3. Moleküler tanı testleri

Moleküler yöntemler, özellikle yayma negatif ve ilaç direnci vakalarında hızlı sonuçlar verirler. Son yıllarda nükleik asit problemleri ve gen amplifikasyon teknikleri kullanılarak mikobakteriyel hastalıkların tanısı için çok sayıda moleküler yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında polimeraz zincir reaksiyonları (PCR), loop-mediated isothermal amplification (LAMP), Line probe assay (LPA), mikroarray yöntemler ve transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) gibi çok sayıda yöntem sayılabilir.

Yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı teknolojiler de Mtb'nin tanısında, ilaç duyarlılık testinde, genotiplendirmede ve tüberküloz sürveyansında başarıyla kullanılmaktadır.¹⁰⁶

Tablo 3. TB tanısında kullanılan çeşitli nükleik asit amplifikasyon platformları¹⁰⁵

Tanı platformu	Kullanım amacı-Tanım
Amplicor PCR	Solunum örneklerinden Mtb kompleksi rRNA'sının tespiti için.
Amplified MTD	Solunum örneklerinde Mtb kompleksini tespit etmek için transkripsiyon aracılı izotermal amplifikasyon testi.
LPA	Yayma pozitif numuneden veya Mtb kompleksi izolatında INH ve rifampisine direnci tespit etmek için PCR ve ardından reverse hibridizasyon.
GeneXpert MTB/RIF	Mtb kompleksi tespiti ve solunum örnekleri ile BOS, lenf nodu aspiratları ve doku gibi ekstrapulmoner örneklerden rifampisin direncini tespit etmek için Nested real time PCR.
LAMP	Mtb'yi tespit etmek için izotermal amplifikasyon.
Mikroarray	Numuneden doğrudan PCR, ardından bir çip üzerinde çok sayıda proba hibridizasyon. Tür tanımı ve aynı anda birkaç ilaca karşı direncin belirlenmesi.
Sekans yöntemleri (Sanger yöntemi, NGS yöntemi)	Tek bir örnekten Mtb tanısı, ilaç direnci, genotipleme ve moleküler epidemiyolojiye imkan sağlar.

2.6.2. Mikobakteriyel enfeksiyonun varlığını gösteren indirekt testler

2.6.2.1. Biyobelirteçlere bağlı testler

Mtb ve konakçı etkileşim mekanizmaları, günümüzde tam olarak tanımlanamamış karmaşık ve dinamik süreçlerdir. Bu etkileşimler basil ve konakçı hücrelerde meydana gelen çok yönlü ve kademeli reaksiyonlardır. Bu nedenle bu reaksiyonlarda ortaya çıkan veya rol alan biyobelirteçler, TB enfeksiyonun tanısında, tedavi başarısının izlenmesinde veya latent TB enfeksiyonlu kişilerde reaktivasyon gibi bazı durumlarda fikir verebilirler.¹¹²

Bu biyobelirteçler patojen ile ilgili olanlar ve konak ile ilgili olanlar şeklinde sınıflandırılabilir. Lipoarabinomannan, günümüzde en çok araştırılan ve ticari olarak temin edilebilen patojen ile ilgili biyobelirteç testidir. Bu Sandwich capture ELISA yöntemi, balgam ve idrarda LAM tespiti için geliştirilmiştir. Günümüzde bu test ticari olarak hızlı test ve ELISA formatında temin edilebilmektedir.^{105, 113}

LAM ile birlikte Ag85 ve ESAT-6 da konvansiyonel ELISA kullanılarak aktif TB enfeksiyonunun tanısı için uygun biyobelirteçlerdir.¹¹⁴

Diğer patojen ile ilgili belirteçler olarak mikolik asitler, miRNA ve uçucu metabolitler sayılabilir. Transkriptomik, biyobelirteçlerin keşfinde önemli bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Mtb tarafından tetiklenen RNA'ların, hastalığın seyri, tedaviye yanıt ve latent TB enfeksiyonundan aktif TB'ye ilerleme süreci hakkında bilgi verebilecek biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.^{115,116}

Konak ile ilgili biyobelirteçler olarak adenozin deaminaz, mikroRNA'lar ve sitokin/kemokin biyomarkırları (INF- γ , interlökinler, CCL1, CXCL1 ve diğer) sayılabilir.^{117,118}

2.6.2.2. T hücre testleri (İnterferon gama salınım testleri ve TST)

Latent TB enfeksiyonu, yeni TB vakalarının en büyük kaynağı olarak kabul edilmektedir. Bu vakaların fazlalığı TB Sonlandırma Stratejisinin amacına ulaşmasının önündeki en büyük engellerden biridir. LTBE'li vaka sayısının fazlalığı yüksek TB yükü olan ülkelerde yüksek TB morbidite ve mortalitenin potansiyel nedenleri arasındadır.¹¹⁹

LTBE için altın standart bir test yoktur. Tanı mikobakteriyel antijenlere karşı hücrel immün yanıtın varlığına dayanır. En sık kullanılan testler TST ve İnterferon gama salınım testleridir (IGRA'lar).¹²⁰

Tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testleri, bellek T hücre yanıtına dayanarak Mtb antijenlerine karşı konak duyarlılığını tespit eder. IGRA'ların BCG aşılmasından ve non tüberküloz mikobakterilerin çoğuna maruziyetten etkilenmemesi nedeniyle gelişmiş ülkelerde TST'nin yerini almıştır. IGRA'lar, önceden TB enfeksiyonu geçirmiş bireylerin T hücrelerinin, IFN- γ salgılayarak Mtb'ye özgü antijenlerle yeniden uyarılmaya yanıt vermesi ilkesine dayalı olarak geliştirilmiştir. T hücre testlerinin esas kullanım alanı latent TB'nin araştırılmasıdır.¹²¹

Tüberkülin deri testi 100 yıldır TB tanısı için kullanılmaktadır. TST, IGRA'lara kıyasla düşük maliyeti ve kolay uygulanması nedeniyle, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ön kola purified protein derivative-safılaştırılmış protein derivesi (PPD) enjekte edilerek yapılır. 48 veya 72 saat sonra okunan 15 mm veya daha büyük bir endurasyon reaksiyonu, geçmiş veya mevcut enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir. TST, tüberkülin PPD'ye gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna dayanır.

Tüberkülin PPD, mikobakteriyel kültür filtratlarından ayrıştırılmış bir protein karışımıdır. Uluslararası standart (PPD-SI), ABD-FDA standardı PPD-S2 ve dünyada en yaygın kullanılan PPD olan PPD RT23 gibi çeşitli formülasyonlar vardır. PPD'ler arasındaki potensin değişkenliği TST sonucunu etkileyebilir.¹²⁰

IGRA'lar, *M. tuberculosis* antijenleri tarafından stimülasyona yanıt olarak antijene özgü T hücreleri tarafından IFN- γ salınımını ölçen in vitro kan testleridir. TST'den farklı olarak, IGRA'lar BCG aşısı ve *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. marinum* dışında non-tüberküloz mikobakterilerle çapraz reaksiyona girmez.¹²²

Günümüzde TST'nin sınırlamalarının üstesinden gelmek için Diaskintest, C-Tb, EC-Test gibi deri testleri ve QuantiFERON assay, QuantiFERON-TB Gold In-Tube, LIAISON QuantiFERON-TB Gold Plus testi, LIOFeron TB/LTBE ve QuantiFERON-TB Gold-Plus gibi interferon gama salınım testleri geliştirilmiştir.

En yaygın olarak kullanılan IGRA'lar QuantiFERON testi ve T-SPOT.TB testidir. FDA onayını alan en son IGRA, QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) testinin yerine geçen dördüncü nesil QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testidir.¹²³

2015 yılında tanıtılan QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testinin TB antijen tüplerinden biri yalnızca CD4⁺ T hücrelerini değil, aynı zamanda CD8⁺ T hücrelerini de hedeflemek üzere uyarlanmış peptitleri içerir. Bu yüzden QFT-Plus testi, LTBE tedavisine başlama kararında yardımcı olabilecek yakın ve uzak LTBE arasında ayırım yapabilir.¹²⁴

QFT-Plus, T hücrelerinin ESAT-6 ve CFP-10 peptid antijenlere karşı IFN- γ immun cevabını ölçen, ELISA temelli bir tam kan testidir. Ölçülen yanıt, mililitre başına internasyonal ünite (IU) cinsindendir. QFT-GIT'den farklı olarak TB7.7 antijenini içermez. İki kit arasında antijen içeriği bakımından da farklılıklar vardır. QFT-Plus, üç QFT-GIT tüpü yerine dört tüpten oluşur: Background IFN- γ yanıtını ölçen bir negatif kontrol (Nil) tüp; antijenden bağımsız T hücresi tepkisini ölçen bir pozitif kontrol (Mitojen) tüpü; CD4 T-hücre yanıtını birincil olarak belirlemek için ESAT-6 ve CFP-10 peptid antijenlerini içeren TB1 antijen tüpü; hem CD4⁺ hem de CD8⁺ T-hücre yanıtlarını tespit etmek için ESAT-6 ve CFP-10'dan farklı ek daha kısa peptitler içeren TB2 antijen tüpü. QFT-Plus testinin sonuçları niteliksel olarak pozitif, negatif veya belirsiz olarak rapor edilir. QFT Plus testinde, önceki kuşağa göre, özellikle yakın zamandaki temaslılarda, bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve çocuklarda *M. tuberculosis* antijenlerine karşı CD8⁺ T hücre yanıtını belirlemede duyarlılık artırılmıştır.^{122,123}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin seçilmesi

Latent tüberkülozun tansısında interferon gama salınım testlerinin etkinliğinin araştırılması amacıyla başladığımız çalışmamıza Mayıs 2019 - Mayıs 2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Tropikal Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi bünyesinde bulunan Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Adana Bölge Tüberküloz Laboratuvarına tüberküloz tanısı almış 75 hastadan oluşan hasta grubu ile herhangi bir geçirilmiş tüberküloz öyküsü olmayan 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi.

3.2.

QuantİFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testi

QFT-Plus testi, latent *M. tuberculosis* enfeksiyonu tanısında indirekt bir test olarak kullanılır. Test, heparinize tam kanda yapılan bir testtir. ELISA yöntemiyle ESAT-6 ve CFP-10 peptid antijenlere karşı IFN- γ tespiti için kullanılır.

QFT-Plus testi iki aşamalı bir testtir. Nil tüpü, TB Antijen tüpü-1 (TB1), TB Antijen tüpü-2 (TB-2) ve Mitojen tüpü olmak üzere dört QFT-Plus Kan Alma Tüpünün her birine tam kan alınır.

Mitojen tüpü testte pozitif kontrol olarak kullanılır. Aynı zamanda, doğru kan kullanımı ve inkübasyonu için kontrol olarak da takip edilir.

Sonuç değerlendirilirken ilgili kriterlere bağlı olarak Nil IFN- γ IU/ml değerinin çok üzerinde olan TB Antijen tüpüne karşı IFN- γ yanıtı pozitif sayılır. Nil tüpünün IFN- γ seviyesi TB Antijen tüpleri ve Mitojen tüpü için elde edilen IFN- γ seviyesinden çıkarılır.

Nil değeri, hastanın, testte yanlış pozitifliğe neden olabilecek mevcut bir immun cevabın (heterofil antikor, özgül olmayan IFN- γ üretimi, vb.) varlığını veya yokluğunu belirlemek için kullanılır.

Mitojene düşük yanıt alınması ($<0,5$ IU/ml) ve antijenlere reaktif olmayan bir yanıt varlığında alınan sonuç belirsiz olarak kabul edilir.

Testin geçerliliği için mitojen tüpü değeri Nil tüpü değerinden ≥ 0.5 IU/mL daha yüksek olmalıdır.

3.2.1. Numune toplama için kullanılan tüpler

QFT-Plus'ta aşağıdaki kan alma tüpleri kullanıldı.

1. QuantiFERON Nil Tüpleri (gri kapaklı, beyaz halkalı)
2. QuantiFERON TB1 Tüpleri (yeşil kapaklı, beyaz halkalı)
3. QuantiFERON TB2 Tüpleri (sarı kapaklı, beyaz halkalı)
4. QuantiFERON Mitojen Tüpleri (mor kapaklı, beyaz halkalı)

3.2.2. Elisa kit içeriği

1. Murin anti-human IFN- γ monoklonal antikoru kaplı Mikroplak Stripleri
2. Liyophilize IFN- γ Standardı (rekombinant insan IFN- γ)
3. Green Diluent (Yeşil Seyreltici)
4. Konsantre ve liyofilize Konjugat (murin anti-human IFN- γ HRP)
5. Yıkama solüsyonu
6. Enzim Substrat Solüsyonu
7. Enzim Stop solüsyonu

3.2.3. Gerekli diğer malzemeler

1. Etüv ($37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$)
2. Pipetler (10-1000 μl)
3. Çok kanallı pipetler
4. Pipetlere uygun pipet uçları
5. Deiyonize veya distile su
6. Mikroplate yıkayıcı
7. Mikroplate okuyucu

3.2.4. Numune Toplama

QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testi (QIAGEN, Hilden, Germany), üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı ve yorumlandı.¹²²

1. Tüpler (Nil, TB1, TB2 ve Mitojen) uygun şekilde etiketlendi.
2. Her hasta için, her bir QFT-Plus kan alma Tüpüne 1 ml kan alındı.

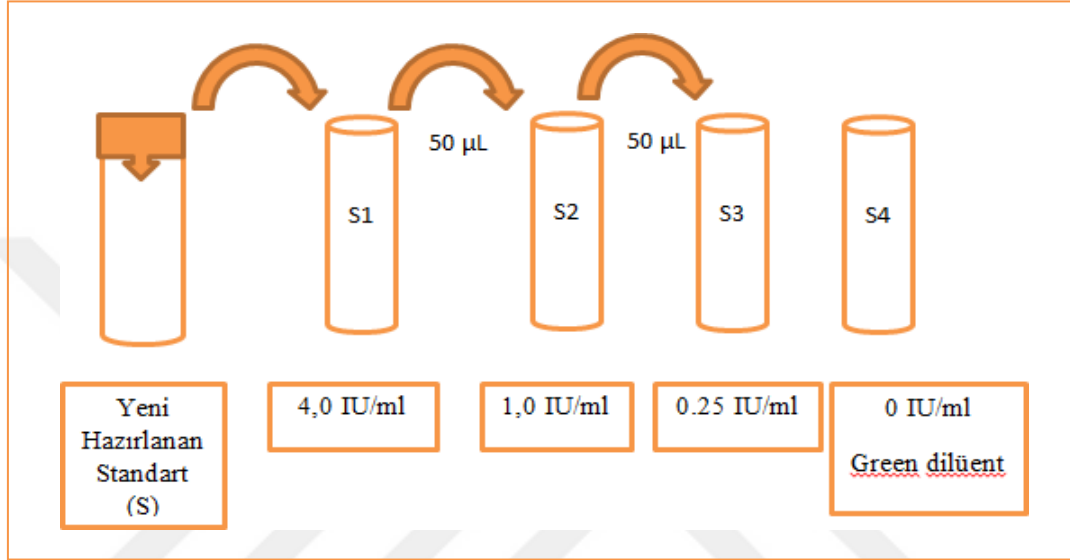
3. Kanın doğru hacimlerde alınması için tüpler için belirlenen kan aralığına göre kan alındı.
4. Direk tüplere alınamayacak durumlarda sonradan QFT-Plus tüplerine transfer edilmek üzere sadece lityum heparin içeren kalma tüpleri kullanıldı.
 - a. Bu durumda bir lityum heparin içeren kan alma tüpünü minimum hacim olarak 5 ml dolduruldu.
 - b. Heparinin çözülmesi için ters çevrilerek yavaşça karıştırıldı.
 - c. QFT-Plus tüplerine transfer edilmeden önce oda sıcaklığında ($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) tutuldu.
 - d. Örnekler, QFT-Plus tüplerine dağıtılmadan önce yavaşça ters çevrilerek karıştırıldı.
 - e. Dört QFT-Plus tüpünün kapakları çıkarılıp her birine 1 ml kan eklenerek (tüpün etiketinin yanındaki siyah işaretin ortasına kadar) dağıtma işlemi gerçekleştirildi.
5. Tüp kapakları sıkıca kapatıldı ve karıştırıldı.
6. Karıştırma işlemi tüpler doldurulduktan hemen sonra tüpleri 9-10 kez sallayarak tüpün iç yüzeyinin tamamen kanla kaplanması sağlandı.
7. Etiketleme, doldurma ve çalkalama sonrasında, 16 saat içinde inkübatöre transfer edildi.
8. İnkübasyon öncesi, tüpler oda sıcaklığında tutuldu ($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).

3.2.5. QFT Plus 1. Aşama: İnkübasyon ve plazma toplama

1. Kan alındıktan hemen sonra inkübe edilmeyen örnekler, tüplerin inkübasyondan önce 9-10 kez ters çevrilerek yeniden karıştırılması sağlandı.
2. Tüpler uygun sıcaklıkta 16 ila 24 saat süresince dik olarak inkübe edildi.
3. Tüplerin 37°C 'de inkübasyonundan sonra, 15 dakika boyunca 2000-3000 x g RCF'de santrifüj edildi.
4. Plazma örnekleri her örnek için en az 150 µl olmak üzere pipet ile toplandı.

3.2.6. QFT Plus 2. Aşama: IFN- γ ELISA

1. Kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirilmesi gereken plazma örnekleri ve reaktifler çalışma öncesi yaklaşık 1 saat öncesinde çıkarılarak oda sıcaklığına getirildi.
2. IFN-gama standardı hazırlandı.



Şekil 6. İnterferon gama standartının hazırlanması

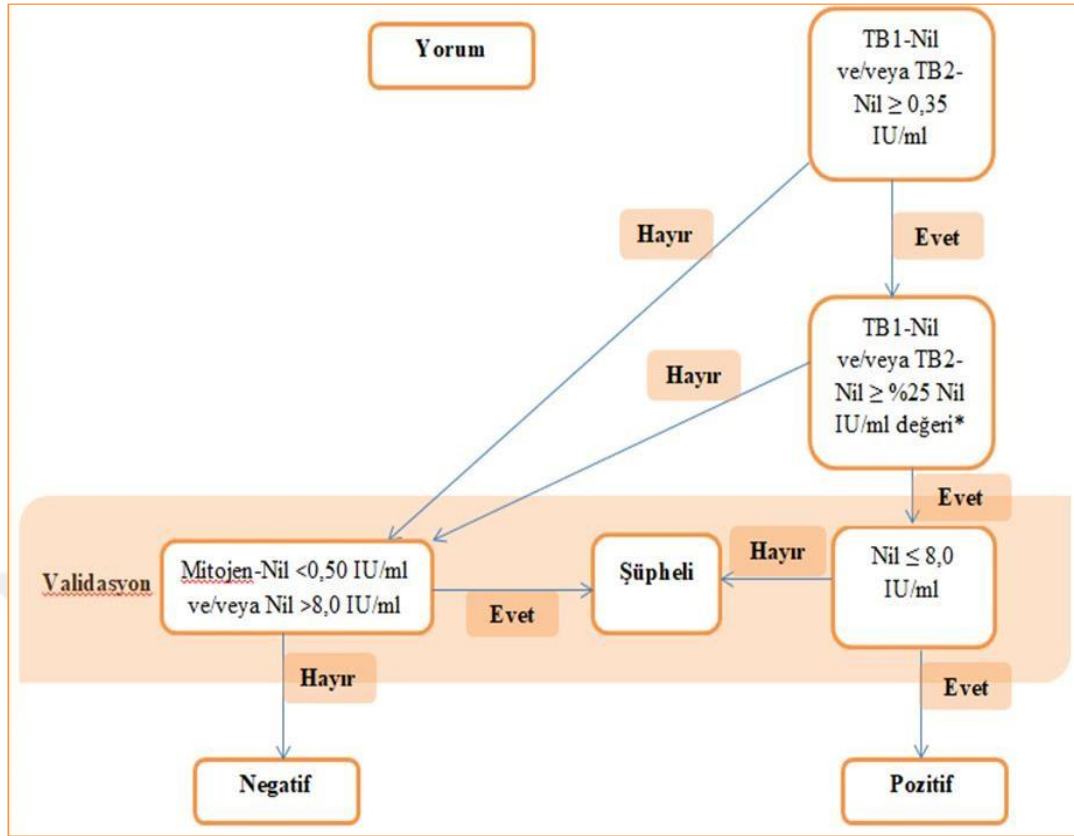
- a. 4 tüp S1, S2, S3, S4 olarak etiketlendi.
 - b. S1, S2, S3, S4'e 150 μ l Green Dilüent eklendi.
 - c. S1'e 150 μ l kit standardı eklendi ve karıştırıldı.
 - d. S1'den 50 μ l alınıp S2'ye konuldu ve karıştırıldı.
 - e. S2'den 50 μ l alınıp S3'e konuldu ve karıştırıldı.
 - f. Green Dilüent tek başına sıfır standart kullanıldı (S4).
3. Liyofilize konsantre konjugat 0,3 ml distile su ile sulandırıldı.
 4. Kullanılacak strip sayısına göre konjugat hesaplanarak hazırlandı.
 5. Hazırlanan konjugattan tüm elisa kuyucuklarına 50 μ l dağıtıldı.
 6. Hazırlanan 4 adet standart sırasıyla kuyucuklara 50 μ l pipetlendi.
 7. Plazma örneklerinden 50'şer μ l tüm kuyucuklara eklendi (Standart kuyucukları hariç).
 8. Her hasta için Gri, Yeşil, Sarı, Mor kapaklı tüp sıralaması ile ekleme yapıldı.

9. Elisa plate kapağı kapatılarak yavaşça ileri-geri ve sağ-sol hareket ile 1 dakika boyunca karıştırıldı.
10. Hazırlanan bu plak oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 2 saat inkübe edildi.
11. İnkübasyon devam ederken elisa yıkama cihazı hazır hale getirildi.
12. İnkübasyon sonrasında plak elisa yıkayıcıya yerleştirildi.
13. Cihazın ekranından yıkama komutları verilerek yıkama yapıldı.
14. Yıkamadan sonra her kuyucuğa 100 µl Enzim Substrat Solüsyonundan eklendi. Daha sonra plak kapatılarak hafifçe karıştırıldı.
15. Plak oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 30 dakika inkübe edildi.
16. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek 450 nm dalga boyunda optik dansiteleri (OD) okutuldu.
17. Elde edilen sonuçlar excel programına aktarıldı. Bu veriler kopyalanarak QFT Software programına aktarıldı.
18. Daha sonra QFT Plus Analysis yazılımı ile elde edilen OD değerlerinden sonuçlar hesaplandı.
19. Sonuçlar, yorumlama tablosundaki kriterler kullanılarak QFT Plus yorumlama akış şemasında takip edildi.

3.2.7. Sonuçların yorumlanması

Tablo 4. QFT Plus testi sonuçlarının yorumlanması

Nil (IU/ml)	TB1 eksi Nil (IU/ml)	TB2 eksi Nil (IU/ml)	Mitojen eksi Nil (IU/ml)	QFT Plus Sonucu	Rapor/Yorumlama
≤ 8,0	≥ 0,35 ve ≥%25 Nil	Tümü	Tümü	Pozitif	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu olası
	Tümü	≥ 0,35 ve ≥%25 Nil			
	<0,35 veya ≥ 0,35 ve < %25 Nil		≥ 0,5	Negatif	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu olası değil
> 8,0	Tümü		< 0,5	Belirsiz (Şüpheli)	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu olasılığı belirlenemiyor.



Şekil 7. QFT Plus testi yorum akış şeması

3.3. İstatistiksel analiz

Testin Optik dansite değerlerinin analizi “QuantiFERON-TB Gold Analysis Software” kullanılarak yapıldı. Analiz sonuçları Pozitif, Negatif veya Belirsiz olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 21 paket program kullanıldı.¹²⁵ Kategorik ölçümler (cinsiyet, QFT Plus testi pozitifliği gibi) sayı ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik değişkenler için çapraz tablolar ve yüzde değer tabloları oluşturuldu. Kategorik ölçümlerin test sonuçları ile karşılaştırılmasında Ki-kare analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Tüberküloz ile uyumlu 75 hastadan oluşan hasta grubu ve 50 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 125 kişi çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 125 kişinin 34'ü (%27.2) kadın, 91'i (%72.8) erkekti. Sağlıklı grubun 12'si (%24) kadın, 38'i (%76) erkekti. Hasta grubun 22'si (%29) kadın, 53'ü (%71) erkekti.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda toplamda 15 kişide QFT-Plus testi pozitif olarak tespit edildi. Tüm hastalarda %12 oranında pozitiflik tespit edildi.

50 kişilik sağlıklı grubunun 7'si Pozitif olarak tespit edildi. Sağlıklı grupta sonuç bakımından %14 pozitiflik tespit edildi.

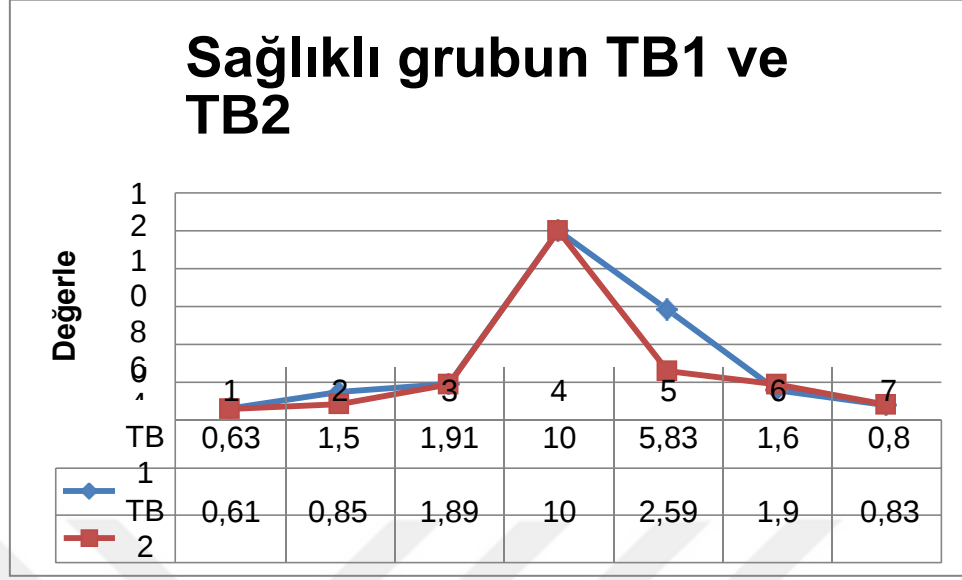
75 kişilik hasta grubunun 8'si Pozitif olarak tespit edildi. Hasta grubunda sonuç bakımından % 10.7 pozitiflik tespit edildi.

Quantiferon TB Gold Plus sonuçları açısından değerlendirildiğinde 50 sağlıklı gruptaki pozitif olarak belirlenen hastalarda TB1 ve TB2 antijen değerleri tablosu aşağıdadır (Tablo 5).

Tablo 5. Sağlıklı Grubun TB1 ve TB2 antijen değerleri

Sağlıklı grup TB1 ve TB2 antijeni değerleri

	TB1	TB2
1	0,63 IU/ml	0,61 IU/ml
2	1,50 IU/ml	0,85 IU/ml
3	1,91 IU/ml	1,89 IU/ml
4	≥10 IU/ml	≥10 IU/ml
5	5,83 IU/ml	2,59 IU/ml
6	1,60 IU/ml	1,90 IU/ml
7	0,80 IU/ml	0,83 IU/ml



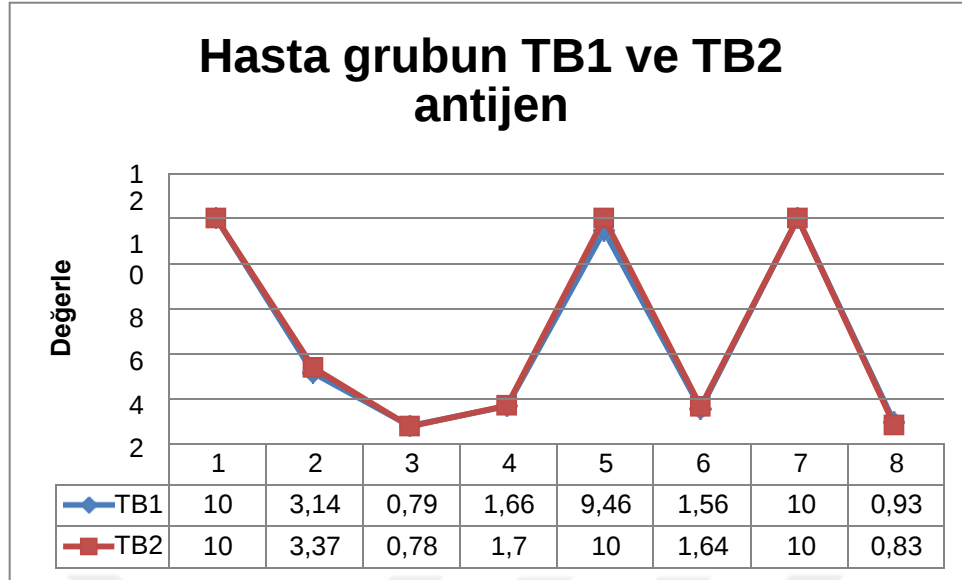
Şekil 8. Sağlıklı grubun TB1 ve TB2 antijen değerleri

Quantiferon TB Gold Plus sonuçları açısından değerlendirildiğinde klinik uyumlu 75 hasta grubunda pozitif olarak belirlenen hastalarda TB1 ve TB2 antijen değerleri tablosu aşağıdadır (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta Grubunun TB1 ve TB2 antijen değerleri

Hasta grubu TB1 ve TB2 antijeni değerleri

	TB1	TB2
1	≥10 IU/ml	≥10 IU/ml
2	3,14 IU/ml	3,37 IU/ml
3	0,79 IU/ml	0,78 IU/ml
4	1,66 IU/ml	1,70 IU/ml
5	9,46 IU/ml	≥10 IU/ml
6	1,56 IU/ml	1,64 IU/ml
7	≥10 IU/ml	≥10 IU/ml
8	0,93 IU/ml	0,83 IU/ml



Şekil 9. Hasta grubun TB1 ve TB2 antijen değerleri

Tablo 7. Çalışmaya alınan gruplarda pozitiflik durumu

Gruplarda pozitiflik durumu		
Grup adı (n)	Pozitif	Negatif
Hasta grubu (75)	8 (%10.7)	67 (%89.3)
Sağlıklı Grup (50)	7 (%14)	43 (%86)
Toplam (125)	15 (%12)	110 (%88)

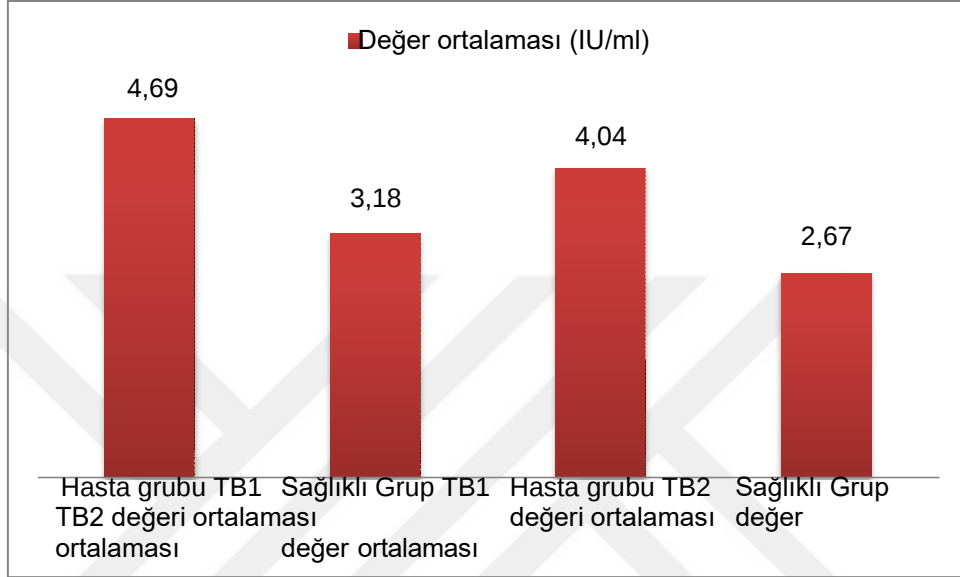
Çalışmaya alınan sağlıklı gruptaki pozitif sonuçların ortalama değerleri TB1 için 3,18 IU/ml ve TB2 için 2,67 bulundu. Hasta gruptaki pozitif sonuçların ortalama değerleri TB1 için 4,67 IU/ml ve TB2 4,04 bulundu. Genel ortalamaya bakıldığında hasta grubunda ortalama daha yüksek bulundu (Tablo 8, 9 ve Şekil 10).

Tablo 8. Gruplarda pozitif numunelerin TB1 antijen değerleri ortalaması

Grup adı (N)	Ortalama
Hasta grubu (8)	4,69 IU/ml
Sağlıklı Grup (7)	3,18 IU/ml

Tablo 9. Gruplarda pozitif numunelerin TB2 antijen değerleri ortalaması

Grup adı (N)	Ortalama
Hasta grubu (8)	4,04 IU/ml
Sağlıklı Grup (7)	2,67 IU/ml



Şekil 10. Gruplardaki pozitif numunelerin TB1 ve TB2 değer ortalamaları

5. TARTIŞMA

Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu bulaşıcı bir hastalık olan tüberküloz, bulaşıcı hastalıklar arasında önemli bir ölüm nedenidir.^{1,3,126}

Dünya Sağlık Örgütü, 2015 yılında bir TB Sonlandırma Stratejisi geliştirmiştir. Bu uzun dönemli stratejide hedef 2025'te, 2015'te rapor edilen vakaların %95'inden ve 2035'te ise %90 oranından daha fazla oranda azaltmaktır. 2020 yılı itibariyle küresel TB insidansı yılda ortalama yaklaşık %2 oranında düşmektedir. Ancak bu oran 2025-2035 yılları arası için belirlenen yıllık azalma hedefi olan %17'den hedefinden çok uzaktadır.^{10,127}

Bu durumun enfeksiyon kaynağının etkin bir şekilde kontrol edilememiş olması ve popülasyonun büyük bir yüzdesinin latent TB enfeksiyonu ile enfekte olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Öyle ki, Dünya nüfusunun %23'ünün (1,7 milyar kişiye eşdeğer) Mtb ile latent olarak enfekte olduğu tahmin edildiğinde ciddiyet oldukça belirginleşmektedir. Bu LBTE yükü, tüm TB vakalarının yaklaşık %80'inden sorumlu tutulmaktadır.^{10,128}

Diğer taraftan, LTBE'li kişilerin %5-10'unun yaşamları boyunca aktif TB'ye ilerleyeceği bildirilmiştir. Ayrıca 2019'da, yüksek TB yükü olan ülkelerdeki yeni TB vakaları sayısının, küresel yeni TB vakalarının %86,9'unu oluşturduğu bildirilmiştir.^{126,129}

Tüm bu veriler gözönüne alındığında LTBE vakalarının doğru bir şekilde belirlenmesi ve müdahale edilmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmanın en önemli adımlarından biri olarak görünmektedir.¹³⁰

Günümüzde, LTBE'yi direkt olarak tanımlayabilen hiçbir mikrobiyolojik test yoktur. Bu yüzden LTBE tanısı ancak immünolojik testler ile konabilmektedir.¹³¹

İnterferon gama salınım testleri latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı koymak için önemli bir tanı yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. İnterferon- γ salınım testleri *M. tuberculosis*'e duyarlı hale getirilmiş periferik T lenfositleri tarafından salgılanan IFN- γ seviyesini tespit etmektedir. Bir interferon gama salınım testi olarak, QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testi, dünya çapında çeşitli kılavuzlara dahil edilmiştir ve son zamanlarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından LTBE tanısı için önerilmiştir. Zamanla birçok ülkede tüberkülin deri testinin azalan kullanımı nedeniyle LTBE taraması yapan

merkezlerde QFT-Plus testi gibi IGRA'ların kullanımı hızla artmıştır.¹³²

Bu IGRA'lar, CD4⁺ T hücresi uyarıcı antijenlere verilen IFN- γ yanıtlarını ölçerek dolaylı olarak TB enfeksiyonunu tespit eder. Bu testler öncelikle latent TB enfeksiyonu için tanı testleri olarak kullanılır. IGRA testleri latent ve aktif TB arasında ayırım yapamaz.¹³³

Rozot ve ark. yaptığı bir çalışmada yakın zamanda TB maruziyeti olan hastalarda CD8⁺ T hücre yanıtlarının arttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar Mtb-spesifik CD8⁺ T hücre cevabını, ESAT-6 ve CFP-10 stimülasyonunun ardından flow sitometrik yöntem kullanarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, 86 TB hastasının 52'sinde (%60) ve 240 LTBE hastasının 37'sinde (%15) Mtb'ye özgü CD8⁺ T hücresi yanıtları belirlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarında ayrıca, ESAT-6 ve CFP-10 stimülasyonu sonrası IFN- γ üreten CD8⁺ T hücrelerinin sıklığını göz önüne alarak Mtb-spesifik CD8⁺ T hücre cevabının, LTBE ve aktif TB arasında belirgin bir farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir. Bu yüzden, Mtb'ye özgü CD8⁺ T hücresi yanıtının, her ne kadar aktif tüberküloz sırasında gerçekleşen bir immun yanıt komponenti olsa da, latent tüberküloz enfeksiyonunun da bir bileşeni olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, Mtb-spesifik CD8⁺ T hücre proliferasyonunun, akciğer TB'si ile karşılaştırıldığında ekstrapulmoner hastalarda daha fazla olduğunu ve bu durumun, Mtb ve konakçı immun sistem arasındaki etkileşimlerin karmaşıklığı nedeniyle araştırılmaya muhtaç olduğunu belirtmişlerdir.¹³⁴

IGRA testlerinin BCG aşısı olan veya tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu olan kişilerde tüberkülin deri testinden daha üstün olduğu belirlenmiştir.¹³¹

Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bir sistematik değerlendirmede BCG aşısının IGRA sonuçlarını etkilemediği belirlenmiştir.¹³⁵

Diel ve ark. tarafından temaslı hastalar ile yapılan araştırmada IGRA testinin BCG aşısından etkilenmediği belirtilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarında QuantiFERON TB Gold In Tube (QFT-G) testini kullanmışlardır.¹³⁶

Çocuk hastalar ile yapılan bir başka çalışmada BCG aşılmasının hem TDT hem de QFT-G testi üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur.¹³⁷

Kültür ile doğrulanmış pozitifliği olan hastalarda ve akciğer dışı tüberkülozu olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada QFT-G testinin BCG aşılamasından etkilenmediği gösterilmiştir.¹³⁸

Say ve ark. yaptıkları bir çalışmada TDT pozitif 64 hastanın 26'sında QFT Plus pozitif, 38'inde QFT Plus negatif bulunmuştur. Çalışmada QFT Plus ve TDT testleri arasında ise uyum tespit edilmemiştir. Araştırmacılar, LTBE araştırılmasında günümüzde rutinde kullanılmakta olan TDT'nin dezavantajları nedeniyle, maliyetinin yüksekliğine rağmen, QFT Plus testinin alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹³⁹

QFT Plus testi, QFT-GIT'in daha yeni bir versiyonu olarak geliştirilmiştir. QFT Plus testinde TB enfeksiyonunda adaptif immün yanıtların tespiti için iki antijen kullanılmaktadır. QFT-GIT'den farklı olarak, QFT Plus'taki TB antijen 1 tüpü esas olarak 6-kDa'luk ESAT-6 ve 10-kDa'luk CFP-10 peptidleri içerir, fakat TB7.7'yi içermez. Bununla beraber, TB antijen 2 tüpü hem CD4 + T-yardımcı lenfosit hem de CD8 + sitotoksik T lenfosit cevabını ifade eder. CD8 + T hücre yanıtları, aktif TB ve yakın tarihli *M. tuberculosis* enfeksiyonları ile ilişkilidir.¹³⁴

CD8⁺ T hücre cevabını ifade eden antijen kullanımının, IGRA testinin duyarlılığını arttırdığı belirlenmiştir.¹⁴⁰

Ayrıca, CD8⁺ T lenfositlerin, *M. tuberculosis*'e maruz kalmış ve CD4 + T lenfositleri az sayıda olan hastaların immün cevabını yansıtabilmesi de QFT Plus testinin üstünlüğü olarak belirtilmiştir.¹⁴¹

Day ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aktif TB hastalarında LTBE'li bireylere göre IFN- γ ve diğer sitokinleri üreten antijene özgü CD8⁺ T hücrelerinin daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, artmış basil yükünün de daha büyük bir CD8⁺ T hücre yanıtı ürettiğini rapor etmişlerdir.¹⁴²

HIV ile yaşayan bireylerde, *M. tuberculosis* antijenlerine karşı CD8⁺ T hücre yanıtları gözlenmesi nedeniyle, düşük CD4 hücre sayısı olan bu tür hastalarda IGRA testlerinin tanıda kolaylık sağladığı belirtilmiştir.¹⁴³

Gallegos Morales ve ark. yaptıkları bir çalışmada yabancı öğrenciler arasında LTBE yaygınlığı yaklaşık olarak %10 bulunmuştur. Çalışma ayrıca, mevcut risk faktörlerine sahip öğrencilerin LTBE için test edilmesi için, tüm yabancı öğrenciler için LTBE risk faktörleri açısından taramanın yapıldığı bir politikanın uygulanmasını tavsiye etmiştir. Bu nedenle benzer veya modifiye politikaların planlanabilmesi için özellikle mültecilerin olduğu gruplarda çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.¹⁴⁴

Ülkemiz için mülteci yoğunluğu göz önüne alındığında böyle bir riskin Türkiye için olabileceği düşünülebilir.

Türkiye’de Tekin ve ark. yaptığı ve Kuzey Irak’tan göçle gelip çadır kentte konaklayan 100 kişinin dahil edildiği bir çalışmada QFT-Plus testi ile kişilerin 49’u (%52,1) pozitif olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılar, QFT-Plus testi ile tarama yapılması durumunda yanlış pozitif sonuçların azaltılarak gereksiz tedavilerin önlenebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, çalışma sonucunda göçmenlerin ülkemize girişlerinde tüberküloz için tarama yapılması ve uygulama kolaylığı nedeniyle QFT Plus testinin LTBE taramasında kullanılması önerilmiştir.¹⁴⁵

Parek ve ark. yaptıkları bir derlemede bir LTBE taramasının başarılı olabilmesi için, göçmenlerin doğru tanımlanması, uygun tarama ve uygun kemoterapinin yanı sıra kemoterapinin tamamlanmasının takibi gibi kilit adımları içermesi gerektiğini belirtmişlerdir. LTBE reaktivasyonu ve dolayısıyla hastalığın yayılması önleyici kemoterapi ile sınırlandırılabilir. Bununla birlikte, Diel ve ark. bazı ülkelerden göçen insanların dirençli *Mycobacterium tuberculosis* ile daha yüksek oranda enfekte olma olasılığı nedeniyle göçmen gruplarında önleyici tedavinin yararlı olmayabileceğini de bildirmişlerdir.^{146,147}

TB yükünün yüksek olduğu ülkelerde, vakaların çoğuna hastalar sağlık tesislerinde sağlık hizmeti ararken tanı alır (pasif vaka bulma). TB ile enfekte hastalarla temas halinde olan bireylerin aktif olarak taranması (aktif vaka bulma), düşük insidanslı ülkelerde hastalığın kontrol altına alınmasında önemlidir.¹⁴⁸

Beyanga ve ark. yaptıkları bir çalışmada aktif vaka bulma yaklaşımının, pasif vaka bulma yöntemine göre yaklaşık yirmi kat daha yüksek bir TB tespit oranı sağladığını belirlemişlerdir.¹⁴⁹

Akciğer tüberkülozu hastası ile aynı evde yaşayan ev içi temaslıların sistematik olarak taranması DSÖ tarafından önerilmektedir.¹⁵⁰

Kapsamlı bir temas araştırması, klinik değerlendirmeyi, göğüs radyolojik değerlendirmesini, balgamın mikrobiyolojik incelemesini ve LTBE'yi tespit etmek için tüberkülin deri testi veya bir interferon- γ salınım testi gibi testlerin uygulanmasını içermelidir.¹⁵¹

Bilindiği üzere, pulmoner TB'li hastalara maruz kalan ev içi temaslılar aktif TB ve LTBE riski altındadır. Yüksek gelir düzeyli ülkelere kıyasla düşük ve orta gelirli

ülkelerde LTBE prevalansı daha yüksek olmasına rağmen, TB hastalarının ev temasları arasındaki prevalans açısından önemli bir fark bulunmamıştır. Bu yüzden tüm toplumlar için ev içi temas araştırmaları TB ile mücadelede önemli bir halk sağlığı uygulamasıdır.¹⁵²

Fox ve ark. tarafından yürütülen bir araştırmada düşük ve orta gelirli ülkelerde TB hastalarının ev temasları arasında ortalama aktif TB prevalansı %3.1 ve ortalama LTBE prevalansı %51,5 bulunmuştur.¹⁴⁸

İran'da 95 aktif tüberküloz hastası ile yakın teması olan toplam 451 kişinin dahil edildiği bir çalışmada temaslıların 5'inin (% 1.1) aktif TB tanısı aldığı ve 285 (% 63.2) kişinin ise LTBE tanısı aldığı belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda aktif tüberküloz olmayan 50 sağlıklı gruptan 7'sinde (%14) QFT Plus ile pozitiflik belirlenmiştir. Bu durumda bu kişilerin bir şekilde Mtb ile karşılaşmış olabileceği düşünüldü.¹⁵³

Kullanımda olan IGRA testlerinin çeşitli performans çalışmalarında farklı sonuçlar alınmıştır. Xu ve ark. immün yetmezliği olan hastalarda QuantiFERON-TB Gold Plus, QuantiFERON-TB Gold In-Tube testlerinin performanslarını karşılaştırmışlardır. QFT-Plus testinin, uzun süreli immünsüpresif tedavi alan hastalarda QFT-GIT'den daha fazla LTBE belirleyebildiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak da, özellikle aktif TB gelişme riski yüksek hastalarda, daha iyi performansa sahip bir testin seçilmesinin TB'yi yönetmede daha etkin olduğunu belirtmişlerdir.¹⁴¹

Bizim çalışmamızda da QuantiFERON-TB Gold Plus testi kullanıldı. Bu testin QuantiFERON-TB Gold In-Tube testinden farkı ek bir TB2 antijen tüpünün varlığı ile CD8⁺ T hücre cevabını da ölçebilmesidir.

Lee ve ark. aktif tüberküloz veya latent TB enfeksiyonu olan hastalarda QFT-GIT ve QFT-Plus testlerinin tanısal performanslarını ve klinik değerlerini belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında QFT-Plus testinin, hem aktif TB hem de LTBE hastalarında QFT-GIT ile iyi bir uyum ve aktif TB'yi öngörmeye QFT-GIT'den daha yüksek duyarlılık gösterdiğini tespit etmişlerdir.¹⁵⁴

Sağlık çalışanları, aktif tüberkülozlu enfekte hastalarla yakın temasları nedeniyle TB enfeksiyonu riski altındadır. Kırgızistan'da Quantiferon-TB Gold plus testi kullanılarak sağlık çalışanları arasında LTBE prevalansını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada 404 sağlık çalışanının 189'unda (%46.7) pozitiflik tespit edilmiştir.

Çalışmada, hekim ve laboratuvar personelinin yönetim pozisyonunda olan peronele göre QFT Plus testinin pozitif olma oranının arttığı tespit edilmiştir. Çalışmada, laboratuvar personeli ve hekimlerin risk altında olması nedeniyle bu grup için enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması gerektiği vurgulanmıştır.¹⁵⁵

Tüm potansiyel avantajlarına rağmen, QFT-Plus testi ek bir kan toplama tüpü ve ayrıca ekstra bir ELISA testi gerektirir. Bu nedenle test başına maliyeti artırdığından verimi düşürmekte ve teste ulaşımı zorlaştırmaktadır.¹²³

Almohaya ve ark. aktif TB hastalığının klinik veya radyolojik kanıtı olmadan QFT-Plus ile pozitiflik tespit edilen kişileri LTBE olarak değerlendirerek yaptıkları bir çalışmada sağlık personellerinin LTBE açısından daha büyük risk altında olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmada klinik ve radyolojik değerlendirme ile semptom veya bulgu ve akciğer grafisi sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak özellikle yüksek endemik bölgelerden gelip işe alınan personel için, QFT-Plus ile işe alım öncesi tarama yapılmasının uygun olacağını belirtmişlerdir. Ayrıca, TB maruziyeti olma ihtimali olan, risk altında olan sağlık personeli için yıllık taramalar yapılmasının uygun olacağını belirtmişlerdir.¹⁵⁶

IGRA testleri bazı şiddetli inflamatuvar durumlardan etkilenebilmektedir. Cortes ve ark. yaptıkları bir çalışmada şiddetli COVID-19 geçiren hastalarda, yüksek inflamatuvar durum nedeniyle daha yüksek belirsiz QFT Plus sonuçları alınmıştır. Ayrıca, bu belirsiz sonuçlar nedeniyle, COVID-19'dan iyileşme sonrası QFT Plus testinin takip edilmesinin gerekebileceğini belirtmişlerdir. Diğer taraftan, bu durumun da hastalığın yönetimini zorlaştırdığı ve karmaşıklığı artırdığı belirtilmiştir.¹⁵⁷

Mtb enfeksiyonuna karşı immün yanıtta CD8⁺ T hücrelerinin önemi son yıllarda artmıştır. Yakın zamanda TB hastaları ile temaslıların diğer gruplara göre CD8⁺ T hücresi yanıtının, daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ek bir antijen tüpü (TB2) ile CD8⁺ T hücre yanıtının belirlenebilmesini sağlayan QuantiFERON-TB gold plus testi, hem CD4⁺ hem de CD8⁺ T hücre yanıtları ile IFN- γ üretimini ortaya çıkarır. Bazı araştırmacılar, temaslılarda TB2 antijen değeri-TB1 antijen değeri arasındaki farkın >0,6 IU/ml olarak belirlenmesi durumunda yeni edinilmiş enfeksiyonun düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Barcellini ve ark. yaptıkları, QFT Plus testinin ilk verilerinin değerlendirildiği 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada, iki antijen tüpü arasındaki IFN- γ üretimindeki fark (TB2-TB1), TB2 tarafından sağlanan CD8⁺ T

stimülasyonunun bir belirtici olarak kullanılmıştır. Araştırmacılar bu çalışmada TB2-TB1 değerlerinin $>0,6$ IU/mL bulunmasının indeks vakaya yakınlık ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.^{158,159}

Diğer taraftan, Pérez-Recio S. ve ark. yaptıkları çok merkezli bir çalışma, bu sonucu desteklememiştir.¹⁶⁰

Bizim çalışmamızda sağlıklı grubun ve hasta grubunun her ikisinde de TB2-TB1 arasındaki farkın $>0,6$ IU/mL olarak belirlendiği hasta tespit edilmemiştir.

Çocuklarda aktif TB'nin, özellikle 5 yaşın altındakilerde, $CD8^+$ T hücre yanıtının büyüklüğü ile TB temaslılığından ayırt edilebileceği raporlanmıştır.¹⁶¹

Türkiye’de Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı’nda yapılan bir retrospektif çalışmada TNF- α blokörü kullanımı öncesi 99 çocuk hasta LTBE yönünden araştırılmıştır. Bu çalışmada interferon gama salınım testi olarak QFT Plus testi kullanılmıştır. Araştırma sonucunda 99 çocuk hastadan 4’ünde (%4) pozitiflik tespit edilmiştir.¹⁶²

Aktif TB hastalarında LTBE’li bireylere göre IFN- γ ve diğer sitokinleri üreten antijene özgü $CD8^+$ T hücrelerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁶³

Tsuyuzaki ve ark. 412 TB temaslı ile yaptıkları prospektif bir çalışmada QFT Plus testinin pozitiflik oranını %7,5 olarak tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, ayrıca QFT GIT (bu test ile %5.8 pozitiflik tespit edilmiştir.) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek pozitiflik oranı tespit etmişlerdir.¹⁶⁴

Tsuyuzaki ve ark. aynı çalışmada QFT-Plus ve bir önceki kuşak olan QFT-GIT testleri arasındaki IFN- γ üretimindeki farkı analiz etmişlerdir. Sonuçta, QFT-Plus testinin, QFT-GIT testine göre 1.4 kat daha fazla IFN- γ ürettiğini tespit etmişlerdir.¹⁶⁴

Ülkemizde biyolojik tedavi öncesi latent tüberküloz taramasının yapıldığı bir çalışmada Quantiferon TB Gold tüp testi ile % 19,3 pozitiflik tespit edilmiştir. Tarama testi olarak kullanım ile ilgili yeterli çalışmanın olmadığı Ülkemizde, QFT Plus testinin önceki versiyonu olan Quantiferon TB Gold tüp testi ile elde edilen bu sonuçlarla önemli veriler sunulmuştur. Testlerin daha çok karşılaştırmalı olarak yapıldığı ülkemizde tarama testi olarak kullanım ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.¹⁶⁵

Bizim çalışmamızda sağlıklı 50 kişilik grupta pozitiflik oranı %14 ve klinik TB uyumlu 75 kişilik hasta grubunda ise pozitiflik oranı %10.7 bulunmuştur. Ülkemizde

yapılan çalışmalarda hasta seçimi ve kullanılan IGRA testinde farklılıklara rağmen Çetin ve ark. %4 (99 kişide), Uçar ve ark. %9.2 (98 kişide), Doğru ve Şahin %12.5 (160 kişide), Şeyhoğlu ve ark. %19.3 (1335 kişide), Varan ve ark.% 21.3 (516 kişide) ve Binay ve ark. %22 (100 kişide) pozitiflik tespit etmişlerdir. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce elde edilen diğer bazı çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.^{162,165-169}

Risk altındaki asemptomatik kişilerin LTBE yönünden taranmasının TB eliminasyonunu sağlamak için önemli olduğu düşünülmektedir. Faryar ve ark. acil servise başvuran hastalarda yaptıkları LTBE taraması sonucunda yüksek riskli acil servis hastalarının %10'undan fazlası LTBE için pozitif bulunmuştur. Araştırmacılar, bu sonuçlara dayanarak, TB eliminasyonu için acil servislerde LTBE yönünden risk altındaki popülasyonların taranması ve pozitif bulunması durumunda tedavi merkezlerine yönlendirilmesinin önemli olduğunu belirtmişlerdir.¹⁷⁰

Çalışmamızda sağlıklı olarak bilinen grupta %14 Pozitiflik tespit edilmiş olması üzerinde durulması gerken bir sonuç olarak düşünülmüştür. Her ne kadar çalışmamızda bu sağlıklı grubun risk durumu ve temas durumu hakkında bilgiye ulaşamamış olsa da risk grubunda olması muhtemel kişilerde QFT plus gibi etkinliği ve duyarlılığı artırılmış bir IGRA testi ile tarama yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Gupta ve ark. yaptıkları bir çalışmada Londra acil servislerinde QuantiFERON Gold-in-Tube ve QuantiFERON-TB Plus testleri ile yapılan taramalarda toplam 1198 kişiden 256'sında (%21.4) kişide pozitiflik tespit edilmiştir. Test sonuçlarının pozitifliği göçmenler arasında %24, sosyal risk faktörlerine (TB teması, diyabet, seyahat, vücut kitle indeksi, etnik grup, yaş, cinsiyet gibi) sahip olanlar arasında %19 bulunmuştur. Ayrıca, çalışmada tek başına erkek cinsiyet, >35 yaş ve ülke dışındaki doğum oranı ile IGRA pozitifliği ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.¹⁷¹

Çalışmamızda risk faktörlerine ulaşamadığından değerlendirme yapılamamıştır. Ancak risk grupları olarak, özellikle son yıllarda çok göç alan bir ülke olarak ülke dışında doğum ile LTBE arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Solid organ transplantasyonu yapılan kişilerde *M. tuberculosis* enfeksiyonunun insidans oranının ve mortalitesinin immünokompetan kişilere göre çok daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁷²

Türkiye'de Çavuşoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada, 380 solid organ alıcısının

10'unda (%2.63) nakil sonrası TB gelişmiştir. Ayrıca, bu hasta grubunda TB sıklığı, genel Türkiye popülasyonundan 8,5 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda ortalama 15 ay içinde TB geliştiği belirlenmiştir. Araştırmacılar transplantasyon sonrası TB enfeksiyonun genellikle transplantasyondan sonraki ilk bir yıl içinde gelişmesi nedeniyle tanının zamanlamasının önemine dikkat çekmişlerdir.¹⁷³

Bilindiği üzere, yaşam boyu immünosupresyon altında olan solid organ transplantasyonu hastalarında latent tüberküloz enfeksiyonu riski vardır. IGRA'lar transplantasyondan önce veya sonra latent tüberküloz enfeksiyonu taramasında kullanılmaktadır. Yoon ve ark. yaptıkları bir çalışmada transplantasyon sonrası immünosupresyonun IGRA üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Daha önce reaktif IGRA'sı olan ancak LTBE tedavisi almamış hastalarda transplantasyon öncesi QFT-Plus ve transplantasyon sonrası QFT-Plus arasındaki sonuç değişimi ölçülmüştür. Daha önce reaktif 20 hastadan 11'i (%55) transplantasyondan ortalama 257 gün sonra negatifleşmiştir. Pozitif olarak kalan diğer hastalarda bile IFN- γ seviyeleri, TB1 ve TB2 için transplantasyon öncesi seviyelerinin sırasıyla yaklaşık %34 ve %36'sına düşmüştür. Araştırmacılar, çalışma sonuçlarına dayanarak, solid organ transplantasyonu olan kişilerde komplikasyonları yönetmek için LTBE'nin zamanında doğru tanısının gerekliliğini vurgulamışlardır.¹⁷⁴

İgari ve ark. Japonya'da böbrek nakli alıcılarında LTBE prevalansını tahmin etmek için IGRA testlerinin etkinliğini araştırmışlardır. QFT plus testi ile yapılan çalışmada 135 alıcı prospektif olarak araştırılmıştır. Tahmini LTBE prevalansı böbrek nakli alıcılarında %5.9 olarak bulunmuştur. LTBE'den aktif TB geliştirme riski göz önüne alındığında, renal transplant alıcılarında LTBE tanısı için QFT plus testinin kabul edilebilir bir tanı aracı olarak önemi vurgulanmıştır.¹⁷⁵

IGRA testleri aktif tüberküloz tanısı için geliştirilmemiş olmasına rağmen daha önce yayınlanmış bazı çalışmalarda QFT-Plus çalışmalarının çoğunda, aktif TB'de TB1'e kıyasla TB2'de daha yüksek bir IFN- γ belirlenmiştir. LTBE tanısında altın standart test olmadığından QFT Plus'ın duyarlılığı ve özgüllüğü tam olarak değerlendirilemeyebilir. Bazı çalışmalarda, Pozitif kontroller olarak aktif tüberküloz hastaları ve negatif kontroller olarak düşük riskli denekler alınmış ve %89-90 duyarlılık ile %84-98 özgüllük tespit edilmiştir.^{124,158}

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Öncelikle çalışma tek bir merkezde yapılmıştır. Bir diğeri, hasta ve sağlıklı bireylere ait risk durumları ile ilgili bilgi sınırlı olduğundan QFT Plus test sonuçlarımızla ilişkili faktörler yeterince analiz edilememiştir. Özellikle temas durumları, altta yatan hastalık varlığı ve kişilerin immünite durumları gibi QFT Plus sonuçlarını etkileyebilecek verilere ulaşamamıştır.



QuantiFERON-TB Gold Plus testinin latent tüberküloz infeksiyonlarında tanı değerinin araştırılmasının hedeflendiği bu çalışmamızın sonucunda,

1. Çalışmamıza 75 tüberküloz hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 125 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan 50 sağlıklı kontrol grubunun 12'si (%24) kadın, 38'i (%76) erkek iken, çalışmaya dahil edilen 75 kişilik hasta grubunun 22'si (%29) kadın, 53'ü (%71) erkekti. Sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubu cinsiyet dağılımlarına göre karşılaştırıldığında, hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu iki grubun cinsiyet farklılıklarının değerlendirilmesi Ki-Kare testi ile yapıldı.
2. Çalışmaya alınan tüm hastalarda toplam %12 oranında pozitiflik tespit edilmiştir. Sağlıklı grubun 7'sinde (%14) pozitiflik tespit edilirken hasta grubunun 8'si (%10.7) pozitif olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları QuantiFERON TB Gold Plus test sonuçları açısından karşılaştırıldığında hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarının test sonuçlarının değerlendirilmesi için Ki-Kare testi kullanıldı.

Çalışmamızda elde edilen veriler ile QFT Plus testinin latent tüberküloz infeksiyonlarında tanıya yardımcı bir test olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Öneri olarak:

1. Her ne kadar maaliyeti artıracak olsa da özellikle organ transplantasyonu, immun süpresif tedavi öncesi ve *Mycobacterium tuberculosis* şüpheli numune ile çalışan veya tüberkülozlu hastaların tedavi ve bakımını sağlayan sağlık personellerinin rutin olarak taranmasında QFT Plus gibi yeni IGRA testlerinin kullanımı faydalı olacaktır.
2. Latent tüberküloz düşünülen kişilerde QFT Plus sonuçlarının verimli değerlendirilmesi için Hem CD4⁺ T hücre hem de CD8⁺ T hücre immun cevabının doğru değerlendirilmesi için QFT plus gibi yeni nesil interferon gama salınım testlerinin kullanılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

3. Özellikle HIV pandemisi ile birlikte tüberkülozun da bir tehdit olarak devam ediyor olması nedeniyle interferon gama salınım testlerinin yaygın olarak kullanılmasının hastanın doğru ve zamanında tanı almasını kolaylaştıracağını düşünüyoruz. Bu yüzden, bu tür yenilikçi gelişmelere kurumların ulaşımının kolaylaştırılması için gerekli kolaylıkların sağlanması gerektiği düşüncesindeyiz.



KAYNAKLAR

1. **Furin J, Cox H, Pai M.** Tuberculosis. *Lancet*, **2019**; 393(10181):1642-1656.
2. **Nathavitharana RR, Friedland JS.** A tale of two global emergencies: tuberculosis control efforts can learn from the Ebola outbreak. *Lancet*, **2015**; 46(2):293-6
3. **Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklilu E, Fatima R, Mwaba P, Kapata N, Mfinanga S, Hasnain SE, Katoto PDMC, Bulabula ANH, Sam-Agudu NA, Nachega JB, Tiberi S, McHugh TD, Abubakar I, Zumla A.** Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis*, **2021**; 113(Suppl 1):7-12.
4. **Tuberculosis.** World Health Organization, **2021**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Erişim tarihi: 28.01.2022.
5. **Jung YEG, Schluger NW.** Advances in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis*, **2020**; 33(2):166-172.
6. **Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntoumi F, Mfinanga S, Kapata N, Mwaba P, McHugh TD, Ippolito G, Migliori GB, Maeurer MJ, Zumla A.** Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*, **2018**; 18(7):e183-e198.
7. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organization, **2018**. Erişim tarihi 28.01.2022.
8. **Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, et al.** Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev*, **2018**; 31(4):e00021-18.
9. **Russell DG.** Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat Rev Microbiol*, **2007**; 5:39-47.
10. **Houben RM, Dodd PJ.** The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*, **2016**; 13(10):e1002152.
11. **Schrager LK, Vekemens J, Drager N, Lewinsohn DM, Olesen OF.** The status of tuberculosis vaccine development. *Lancet Infect Dis*, **2020**; 20(3):e28-e37.
12. **Boom WH, Schaible UE, Achkar JM.** The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Invest*, **2021**; 131(3):e136222
13. **Sia JK, Rengarajan J.** Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. *Microbiol Spectr*, **2019**; 7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
14. **Chee CBE, Reves R, Zhang Y, Belknap R.** Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology*, **2018**; 23(10):893-900.
15. **Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, Durando P.** The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav*, **2020**; 111(3):170-183.
16. **Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M.** The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg*, **2017**; 58(1):E9-E12.
17. **Luca S, Mihaescu T.** History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur)*, **2013**; 8(1):53-8.

18. **Hayman J.** Mycobacterium ulcerans: an infection from Jurassic time? *Lancet*, **1984**; 2(8410):1015-1016.
19. **Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ.** Tuberculosis in ancient Egypt. *Am Rev Respir Dis*, **1964**; 90:524-541.
20. **Seber E.** Tüberkülozun dünü. *ANKEM Derg*, **2010**; 24(Ek 2):52-60.
21. **Dye C, Williams BG.** Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *J R Soc Interface*, **2008**; 5(23):653-662.
22. **Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C.** Tuberculosis. *Lancet*, **2003**; 362(9387):887-99.
23. Türkiye’de Verem Savaşı 2020 raporu. Ankara, **2020**.
24. **Ahmad S.** Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Dev Immunol*, **2011**; 2011:814943.
25. **Fennelly KP, Jones-Lopez EC.** Quantity and quality of inhaled dose predicts immunopathology in tuberculosis. *Front Immunol*, **2015**; 6:313.
26. **Smith I.** Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. *Clinical Microbiology Reviews*, **2003**; 463-496.
27. **Gonzalez-Juarrero M, Turner OC, Turner J, Marietta P, Orme LM.** Temporal and spatial arrangement of lymphocytes within lung granulomas induced by aerosol infection with Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun*, **2001**; 69:1722-1728.
28. **Dheda, K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GA.** Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*, **2005**; 192:1201-1210.
29. **Jo Ek.** Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *Curr Opin Infect Dis*, **2008**; 21(3):279-86.
30. **Kumar H, Kawai T, Akira S.** Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*, **2011**; 30(1):16-34.
31. **Lerner TR, de Souza Carvalho-Wodarz C, Repnik U, Russell MR, Borel S, Diedrich CR, Rohde M, Wainwright H, Collinson LM, Wilkinson RJ, Griffiths G, Gutierrez MG.** Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Invest*, **2016**; 126(3):1093-108.
32. **Beigier-Bompadre M, Montagna GN, Köhl AA, Lozza L, Weiner J 3rd, Kupz A, Vogelzang A, Mollenkopf HJ, Löwe D, Banderhann S, Dorhoi A, Brinkmann V, Matuschewski K, Kaufmann SHE.** Mycobacterium tuberculosis infection modulates adipose tissue biology. *PLoS Pathog*, **2017**; 13(10):e1006676.
33. **Mayito J, Andia I, Belay M, Jolliffe DA, Kateete DP, Reece ST, Martineau AR.** Anatomic and Cellular Niches for Mycobacterium tuberculosis in Latent Tuberculosis Infection. *J Infect Dis*, **2019**; 219(5):685-694.
34. **Schäfer G, Jacobs M, Wilkinson RJ, Brown GD.** Non-opsonic recognition of Mycobacterium tuberculosis by phagocytes. *J Innate Immun*, **2009**; 1(3):231-43.
35. **Bussi C, Gutierrez MG.** Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time. *FEMS Microbiol Rev*, **2019**; 43(4):341-361.

36. **Pieters J.** Mycobacterium tuberculosis and the macrophage: Maintaining a balance. *Cell Host Microbe*, **2008**; 3:399-407.
37. **Lerner TR, Borel S, Gutierrez MG.** The innate immune response in human tuberculosis. *Cell Microbiol.* **2015**;17:1277-85.
38. **Mishra G, Parajuli N, Sapkota B.** Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Mol Biol Rep*, **2020**; 47(5):4065-4075.
39. **Özbal Y.** Tüberküloz immünolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, **2006**; 28 (1):25-34.
40. **Vankayalapati R, Barnes PF.** Innate and adaptive immune responses to human Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)*, **2009**; 89 Suppl 1:77-80.
41. **Ferluga J, Yasmin H, Al-Ahdal MN, Bhakta S, Kishore U.** Natural and trained innate immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Immunobiology*, **2020**; 225(3):151951.
42. **Gold MC, Napier RJ, Lewinsohn DM.** MR1-restricted mucosal associated invariant T (MAIT) cells in the immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Immunol Rev*, **2015**; 264:154-166.
43. **Li Y, Wang Y, Liu X.** The role of airway epithelial cells in response to mycobacteria infection. *Clin Dev Immunol*, **2012**; 2012:791392.
44. **Scordo JM, Knoell DL, Torrelles JB.** Alveolar Epithelial Cells in Mycobacterium tuberculosis Infection: Active Players or Innocent Bystanders? *J Innate Immun*, **2016**; 8(1):3-14.
45. **Sheedy FJ, Divangahi M.** Targeting immunometabolism in host defence against Mycobacterium tuberculosis. *Immunology*, **2021**; 162(2):145-159.
46. **Harrieff MJ, Cansler ME, Toren KG, Canfield ET, Kwak S, Gold MC, Lewinsohn DM.** Human lung epithelial cells contain Mycobacterium tuberculosis in a late endosomal vacuole and are efficiently recognized by CD8⁺ T cells. *PLoS One*, **2014**; 9(5):e97515.
47. **Arcos J, Sasindran SJ, Fujiwara N, Turner J, Schlesinger LS, Torrelles JB.** Human lung hydrolases delineate Mycobacterium tuberculosis-macrophage interactions and the capacity to control infection. *J Immunol*, **2011**; 187(1):372-81.
48. **McClellan CM, Tobin DM.** Macrophage form, function, and phenotype in mycobacterial infection: lessons from tuberculosis and other diseases. *Pathog Dis*, **2016**; 74:7.
49. **Alexis NE, Soukup J, Nierkens S, Becker S.** Association between airway hyperreactivity and bronchial macrophage dysfunction in individuals with mild asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **2001**; 280(2):L369-75.
50. **Gleeson LE, Sheedy FJ, Palsson-McDermott EM, Triglia D, O'Leary SM, O'Sullivan MP, O'Neill LA, Keane J.** Cutting Edge: Mycobacterium tuberculosis Induces Aerobic Glycolysis in Human Alveolar Macrophages That Is Required for Control of Intracellular Bacillary Replication. *J Immunol*, **2016**; 196(6):2444-9.
51. **Bonecini-Almeida MG, Ho JL, Boéchat N, Huard RC, Chitale S, Doo H, Geng J, Rego L, Lazzarini LC, Kritski AL, Johnson WD Jr, McCaffrey TA, Silva JR.** Down-modulation of lung immune responses by interleukin-10 and transforming growth factor beta (TGF-beta) and analysis of TGF-beta receptors I and II in active tuberculosis. *Infect Immun*, **2004**; 72(5):2628-34.
52. **Chai Q, Lu Z, Liu CH.** Host defense mechanisms against Mycobacterium tuberculosis. *Cell Mol Life Sci*, **2020**; 77(10):1859-1878.

53. **Marino S, Pawar S, Fuller CL, Reinhart TA, Flynn JL, Kirschner DE.** Dendritic cell trafficking and antigen presentation in the human immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*, **2004**; 173(1):494-506.
54. **Niazi MK, Dhulekar N, Schmidt D, Major S, Cooper R, Abeijon C, Gatti DM, Kramnik I, Yener B, Gurcan M, Beamer G.** Lung necrosis and neutrophils reflect common pathways of susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* in genetically diverse, immunocompetent mice. *Dis Model Mech*, **2015**; 8: 1141-1153.
55. **Yang CT, Cambier CJ, Davis JM, Hall CJ, Crosier PS, Ramakrishnan L.** Neutrophils exert protection in the early tuberculous granuloma by oxidative killing of mycobacteria phagocytosed from infected macrophages. *Cell Host Microbe*, **2012**; 12(3):301-12.
56. **Vacca P, Chiossone L, Mingari MC, Moretta L.** Heterogeneity of NK Cells and Other Innate Lymphoid Cells in Human and Murine Decidua. *Front Immunol*, **2019**; 10:170.
57. **Rigoni A, Colombo MP, Pucillo C.** Mast cells, basophils and eosinophils: From allergy to cancer. *Semin Immunol*, **2018**; 35:29-34.
58. **Corleis B, Dorhoi A.** Early dynamics of innate immunity during pulmonary tuberculosis. *Immunol Lett*, **2020**; 221:56-60.
59. **Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, Washabaugh MW.** Memory T cells and vaccines. *Vaccine*, **2003**; 21(5-6):419-30.
60. **Lombardi A, Villa S, Castelli V, Bandera A, Gori A.** T-Cell Exhaustion in *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous Mycobacteria Infection: Pathophysiology and Therapeutic Perspectives. *Microorganisms*, **2021**; 9(12):2460.
61. **Lucey DR, Clerici M, Shearer GM.** Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev*, **1996**; 9(4):532-62.
62. **O'Garra A, Hosken N, Macatonia S, Wenner CA, Murphy K.** The role of macrophage- and dendritic cell-derived IL12 in Th1 phenotype development. *Res Immunol*, **1995**; 146(7-8):466-72.
63. **Srivastava S, Ernst JD.** Cell-to-cell transfer of *M. tuberculosis* antigens optimizes CD4 T cell priming. *Cell Host Microbe*, **2014**; 15(6):741-52.
64. **Lin PL, Flynn JL.** CD8 T cells and *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunopathol*, **2015**; 37(3):239-49
65. **Grotzke JE, Lewinsohn DM.** Role of CD8⁺ T lymphocytes in control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbes Infect*, **2005**; 7:776-788.
66. **Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, Ganz T, Thomas-Uszynski S, Melián A, Bogdan C, Porcelli SA, Bloom BR, Krensky AM, Modlin RL.** An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science*, **1998**; 282(5386):121-5
67. **Matteucci KC, Correa AAS, Costa DL.** Recent Advances in Host-Directed Therapies for Tuberculosis and Malaria. *Front Cell Infect Microbiol*, **2022**; 12:905278.
68. **Silva BD, Trentini MM, da Costa AC, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP.** Different phenotypes of CD8⁺ T cells associated with bacterial load in active tuberculosis. *Immunol Lett*, **2014**; 160:23-32.
69. **Jasenovsky LD, Scriba TJ, Hanekom WA, Goldfeld AE.** T cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Immunol Rev*, **2015**; 264(1):74-87.

70. **Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, Rossjohn J, Moody DB.** The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol*, **2015**; 16(11):1114-23.
71. **Gold MC, Cerri S, Smyk-Pearson S, Cansler ME, Vogt TM, Delepine J, Winata E, Swarbrick GM, Chua WJ, Yu YY, Lantz O, Cook MS, Null MD, Jacoby DB, Harrieff MJ, Lewinsohn DA, Hansen TH, Lewinsohn DM.** Human mucosal associated invariant T cells detect bacterially infected cells. *PLoS Biol*, **2010**; 8(6):e1000407.
72. **Wu C, Li Z, Fu X, Yu S, Lao S, Yang B.** Antigen-specific human NKT cells from tuberculosis patients produce IL-21 to help B cells for the production of immunoglobulins. *Oncotarget*, **2015**; 6(30):28633-45.
73. **Peng MY, Wang ZH, Yao CY, Jiang LN, Jin QL, Wang J, Li BQ.** Interleukin 17-producing gamma delta T cells increased in patients with active pulmonary tuberculosis. *Cell Mol Immunol*, **2008**; 5(3):203-8.
74. **Shen P, Fillatreau S.** Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol*, **2015**; 15(7):441-451.
75. **Linge I, Dyatlov A, Kondratieva E, Avdienko V, Apt A, Kondratieva T.** B-lymphocytes forming follicle-like structures in the lung tissue of tuberculosis-infected mice: Dynamics, phenotypes and functional activity. *Tuberculosis (Edinb)*, **2017**; 102:16-23.
76. **Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, Ghebremichael M, Yu WH, Grace PS, Schoen MK, Tafesse F, Martin C, Leung V, Mahan AE, Sips M, Kumar MP, Tedesco J, Robinson H, Tkachenko E, Draghi M, Freedberg KJ, Streeck H, Suscovich TJ, Lauffenburger DA, Restrepo BI, Day C, Fortune SM, Alter G.** A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. *Cell*, **2016**; 167(2):433-443.e14.
77. **Chen T, Blanc C, Eder AZ, Prados-Rosales R, Souza AC, Kim RS, Glatman-Freedman A, Joe M, Bai Y, Lowary TL, Tanner R, Brennan MJ, Fletcher HA, McShane H, Casadevall A, Achkar JM.** Association of Human Antibodies to Arabinomannan With Enhanced Mycobacterial Opsonophagocytosis and Intracellular Growth Reduction. *J Infect Dis*, **2016**; 214(2):300-10.
78. **Zimmermann N, Thormann V, Hu B, Köhler AB, Imai-Matsushima A, Locht C, Arnett E, Schlesinger LS, Zoller T, Schürmann M, Kaufmann SH, Wardemann H.** Human isotype-dependent inhibitory antibody responses against Mycobacterium tuberculosis. *EMBO Mol Med*. **2016**;8(11):1325-1339.
79. **Seifert M, Küppers R.** Human memory B cells. *Leukemia*, **2016**; 30(12):2283-2292.
80. **Steigler P, Verrall AJ, Kirman JR.** Beyond memory T cells: mechanisms of protective immunity to tuberculosis infection. *Immunol Cell Biol*, **2019**; 97(7):647-655.
81. **Mueller SN, Mackay LK.** Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol*, **2016**; 16(2):79-89.
82. **Rohde K, Yates RM, Purdy GE, Russell DG.** Mycobacterium tuberculosis and the environment within the phagosome. *Immunol Rev*, **2007**; 219:37-54.
83. **Wong D, Chao JD, Av-Gay Y.** Mycobacterium tuberculosis-secreted phosphatases: from pathogenesis to targets for TB drug development. *Trends Microbiol*, **2013**; 21(2):100-9.
84. **Fratti RA, Chua J, Vergne I, Deretic V.** Mycobacterium tuberculosis glycosylated phosphatidylinositol causes phagosome maturation arrest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2003**; 100(9):5437-42.

85. **Romero MM, Balboa L, Basile JI, López B, Ritacco V, de la Barrera SS, Sasiain MC, Barrera L, Alemán M.** Clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* differ in their ability to induce respiratory burst and apoptosis in neutrophils as a possible mechanism of immune escape. *Clin Dev Immunol*, **2012**; 2012:152546.
86. **Ganguly N, Giang PH, Gupta C, Basu SK, Siddiqui I, Salunke DM, Sharma P.** *Mycobacterium tuberculosis* secretory proteins CFP-10, ESAT-6 and the CFP10:ESAT6 complex inhibit lipopolysaccharide-induced NF-kappaB transactivation by downregulation of reactive oxidative species (ROS) production. *Immunol Cell Biol*, **2008**; 86(1):98-106.
87. **Zhai W, Wu F, Zhang Y, Fu Y, Liu Z.** The Immune Escape Mechanisms of *Mycobacterium Tuberculosis*. *Int J Mol Sci*, **2019**; 20(2):340.
88. **Gutierrez MG, Master SS, Singh SB, Taylor GA, Colombo MI, Deretic V.** Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages. *Cell*, **2004**; 119(6):753-66.
89. **Oddo M, Renno T, Attinger A, Bakker T, MacDonald HR, Meylan PR.** Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*, **1998**; 160(11):5448-54.
90. **Tiwari B, Ramakrishnan UM, Raghunand TR.** The *Mycobacterium tuberculosis* protein pair PE9 (Rv1088)-PE10 (Rv1089) forms heterodimers and induces macrophage apoptosis through Toll-like receptor 4. *Cell Microbiol*, **2015**; 17(11):1653-69.
91. **Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, Schnappinger D, Wilkinson RJ, Young D.** The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*, **2009**; 7(12):845-55.
92. **Kilinç G, Saris A, Ottenhoff THM, Haks MC.** Host-directed therapy to combat mycobacterial infections. *Immunol Rev*, **2021**; 301(1):62-83.
93. **Bhatt K, Salgame P.** Host innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Immunol*, **2007**; 27(4):347-62.
94. **Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL.** Heterogeneity in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*, **2017**; 17:691-702.
95. **World Health Organization.** Treatment of tuberculosis guidelines fourth edition. World Health Organization, **2010**, Geneva, Switzerland.
96. **World Health Organization.** BCG vaccine: WHO position paper, February 2018-Recommendations. *Vaccine*, **2018**; 36(24):3408-3410.
97. **Ghandadi M.** An Immunoinformatic Strategy to Develop New *Mycobacterium tuberculosis* Multi epitope Vaccine. *Int J Pept Res Ther*, **2022**; 28(3):99.
98. **Rodo MJ, Rozot V, Nemes E, Dintwe O, Hatherill M, Little F, Scriba TJ.** A comparison of antigen specific T cell responses induced by six novel tuberculosis vaccine candidates. *PLoS Pathog*, **2019**; 15(3):e1007643.
99. **Bouzeyen R, Javid B.** Therapeutic Vaccines for Tuberculosis: An Overview. *Front Immunol*, **2022**; 13:878471.
100. **Harding E.** WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir Med*, **2020**; 8(1):19.

101. **Vekemans J, Brennan MJ, Hatherill M, Schrager L, Fritzell B, Rutkowski K, De Vos B, Zignol M, Thiry G, Ginsberg AM, Walker B.** Preferred product characteristics for therapeutic vaccines to improve tuberculosis treatment outcomes: Key considerations from World Health Organization consultations. *Vaccine*, **2020**; 38(2):135-142.
102. **Parekh MJ, Schluger NW.** Treatment of latent tuberculosis infection. *Ther Adv Respir Dis*, **2013**; 7(6):351-6.
103. **Huaman MA, Sterling TR.** Treatment of Latent Tuberculosis Infection-An Update. *Clin Chest Med*, **2019**; 40(4):839-848.
104. **Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, Ginsberg A, Swaminathan S, Spigelman M, Getahun H, Menzies D, Raviglione M.** Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*, **2016**; 2:16076.
105. **Wattal C, Raveendran R.** Newer Diagnostic Tests and their Application in Pediatric TB. *Indian J Pediatr*, **2019**; 86(5):441-447.
106. **Acharya B, Acharya A, Gautam S, Ghimire SP, Mishra G, Parajuli N, Sapkota B.** Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Biol Rep*, **2020**; 47(5):4065-4075.
107. **Shingadia D.** The diagnosis of tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, **2012**; 31(3):302-5.
108. **World Health Organization.** Fluorescent Light-Emitting Diode (LED) Microscopy for Diagnosis of Tuberculosis: Policy Statement. Geneva: World Health Organization, **2011**, Geneva, Switzerland.
109. **Khan EA, Starke JR.** Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis*, **1995**; 1:115-23.
110. **Steingart K, Henry M, Ng V, et al..** Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, **2006**; 6:570-581.
111. **Singh P, Saket VK, Kachhi R.** Diagnosis of TB: From conventional to modern molecular protocols. *Front Biosci (Elite Ed)*, **2019**;11(1):38-60.
112. **Druszczyńska M, Wawrocki S, Szewczyk R, Rudnicka W.** Mycobacteria-derived biomarkers for tuberculosis diagnosis. *Indian J Med Res*, **2017**; 146(6):700-707.
113. **Hamasur B, Bruchfeld J, Haile M, Pawlowski A, Bjorvatn B, Källenius G, Svenson SB.** Rapid diagnosis of tuberculosis by detection of mycobacterial lipoarabinomannan in urine. *J Microbiol Methods*, **2001**; 45(1):41-52.
114. **Mukundan H, Kumar S, Price DN, Ray SM, Lee YJ, Min S, Eum S, Kubicek-Sutherland J, Resnick JM, Grace WK, Anderson AS, Hwang SH, Cho SN, Via LE, Barry C 3rd, Sakamuri R, Swanson BI.** Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* biomarkers in a sandwich immunoassay format using a waveguide-based optical biosensor. *Tuberculosis (Edinb)*, **2012**; 92(5):407-16.
115. **Manyelo CM, Solomons RS, Walzl G, Chegou NN.** Tuberculous Meningitis: Pathogenesis, Immune Responses, Diagnostic Challenges, and the Potential of Biomarker-Based Approaches. *J Clin Microbiol*. **2021**;59(3):e01771-20.
116. **Suliman S, Thompson EG, Sutherland J, et al.** Four-gene pan-African blood signature predicts progression to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, **2018**; 197:1198-1208.

117. **Kumar NP, Hissar S, Thiruvengadam K et al.** Plasma chemokines as immune biomarkers for diagnosis of pediatric tuberculosis. *BMC Infect Dis*, **2021**; 21(1):1055.
118. **Wang J, Zhu X, Xiong X, et al.** Identification of potential urine proteins and microRNA biomarkers for the diagnosis of pulmonary tuberculosis patients. *Emerg Microbes Infect*, **2018**; 7(1):63.
119. **Khabibullina NF, Kutuzova DM, Burmistrova IA, Lyadova IV.** The Biological and Clinical Aspects of a Latent Tuberculosis Infection. *Trop Med Infect Dis*, **2022**; 7(3):48.
120. **Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM.** Purified protein derivatives of tuberculin--past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol*, **2012**; 66(3):273-80.
121. **Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, Banaei N.** Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev*, **2014**; 27(1):3-20.
122. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) Package Insert. **2020**; <https://www.quantiferon.com/us/wp-content/uploads/sites/13/2020/01/L1095849-R06-QFT-Plus-ELISA-IFU.pdf>.
123. **Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M, Banaei N.** Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What Is the Evidence? *J Clin Microbiol*, **2020**; 58(9):e01950-19.
124. **Pieterman ED, Liqui Lung FG, Verbon A, Bax HI, Ang CW, Berkhout J, Blaauw G, Brandenburg A, van Burgel ND, Claessen A, van Dijk K, Heron M, Hooghiemstra M, Leussenkamp-Hummelink R, van Lochem E, van Loo IHM, Mulder B, Ott A, Pontesilli O, Reuwer A, Rombouts P, Saegeman V, Scholing M, Vainio S, de Steenwinkel JEM.** A multicentre verification study of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay. *Tuberculosis (Edinb)*, **2018**; 108:136-142.
125. **SPSS for Windows, IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) Statistics 21.0**, Chicago.
126. **World Health Organization**, Global tuberculosis report 2020. World Health Organization **2020**, Geneva, Switzerland.
127. **Chaw L, Chien LC, Wong J, Takahashi K, Koh D, Lin RT.** Global trends and gaps in research related to latent tuberculosis infection. *BMC Public Health*, **2020**; 20(1):352.
128. **Gong W, Wu X.** Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy. *Front Microbiol*, **2021**; 12:745592.
129. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2018. World Health Organization **2018**, Geneva, Switzerland.
130. **Godoy P.** Guidelines on controlling latent tuberculosis infection to support tuberculosis elimination. *Rev Esp Sanid Penit*, **2021**; 23(1):28-36.
131. **Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D.** Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*, **2017**; 12(1):e0169539.
132. **Costa AG, Carvalho BKS, Araújo-Pereira M, et al.** Lessons Learned from Implementation of an Interferon Gamma Release Assay to Screen for Latent Tuberculosis Infection in a Large Multicenter Observational Cohort Study in Brazil. *Microbiol Spectr*, **2021**; 9(3):e0116321.

133. **Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, Bossink A, Dheda K, Diel R, Dominguez J, Lipman M, Nemeth J, Ravn P, Winkler S, Huitric E, Sandgren A, Manissero D.** Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, **2011**; 37(1):100-1.
134. **Rozot V, Vigano S, Mazza-Stalder J, Idrizi E, Day CL, Perreau M, Lazor-Blanchet C, Petruccioli E, Hanekom W, Goletti D, Bart PA, Nicod L, Pantaleo G, Harari A.** Mycobacterium tuberculosis-specific CD8⁺ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. *Eur J Immunol*, **2013**; 43(6):1568-77.
135. **Pai M, Riley LW, Colford JM.** Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis*, **2004**; 4: 761-776.
136. **Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T.** Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res*, **2006**;7(1):77.
137. **Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, Chaturvedi P, Reingold AL, Colford JM Jr, Riley LW, Pai M.** 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 Infect*, **2007**; 54(3):267-76.
138. **Britton WJ, Gilbert GL, Wheatley J, Leslie D, Rothel JS, Jones SL, Bradley P.** Sensitivity of human gamma interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with Mycobacterium tuberculosis in patients with culture positive tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. **2005**;85(3):137-45.
139. **Say İ, Küçük B, Orak F, Aral M, Doğaner A.** Latent tüberküloz enfeksiyonu araştırılan hastalarda QuantiFERON-TB GOLD testi ile tüberkülin deri testinin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, **2021**; 51(3):271-5.
140. **Losi M, Knights AJ, Mariani F, Altieri AM, Paone G, Loxton AG, Chegou NN, Kenneth J, Alma MG, Colizzi V, Walzl G, Saltini C, Boyle J, Amicosante M.** QuantiFERON-TB performance enhanced by novel Mycobacterium tuberculosis-specific antigens. *Eur Respir J*, **2016**; 47(2):660-4.
141. **Xu Y, Yang Q, Zhou J, Zhou F, Hezhang Y, Gao Y, Shao L, Shi J, Ruan Q, Zhang W.** Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold-Plus in the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infections in Immunocompromised Patients: a Real-World Study. *Microbiol Spectr*, **2022**; 10(2):e0187021.
142. **Day CL, Abrahams DA, Lerumo L, Janse van Rensburg E, Stone L, O'rie T, Pienaar B, de Kock M, Kaplan G, Mahomed H, Dheda K, Hanekom WA.** Functional capacity of Mycobacterium tuberculosis-specific T cell responses in humans is associated with mycobacterial load. *J Immunol*, **2011**; 187(5):2222-32.
143. **Sutherland JS, Young JM, Peterson KL, Sanneh B, Whittle HC, Rowland-Jones SL, Adegbola RA, Jaye A, Ota MO.** Polyfunctional CD4(+) and CD8(+) T cell responses to tuberculosis antigens in HIV-1-infected patients before and after anti-retroviral treatment. *J Immunol*, **2010**; 184(11):6537-44.
144. **Gallegos Morales EN, Knierer J, Schablon A, Nienhaus A, Kersten JF.** Prevalence of latent tuberculosis infection among foreign students in Lübeck, Germany tested with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus. *J Occup Med Toxicol*, **2017** ;12:12.

145. **Tekin R.** Diyarbakır Çadırkentte kalan erişkinlerde tüberküloz tarama testi olarak PPD ve quantiferonun karşılaştırılması. Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, **2019**.
146. **Diel R, Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T.** Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res*, **2006**; 7(1):77.
147. **Pareek M, Greenaway C, Noori T, Munoz J, Zenner D.** The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries: a review. *BMC Med*, **2016**; 14:48.
148. **Fox GJ, Dobler CC, Marks GB.** Active case finding in contacts of people with tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2011**; 2011(9):CD008477.
149. **Beyanga M, Kidenya BR, Gerwing-Adima L, Ochodo E, Mshana SE, Kasang C.** Investigation of household contacts of pulmonary tuberculosis patients increases case detection in Mwanza City, Tanzania. *BMC Infect Dis*, **2018**; 18(1):110.
150. **World Health Organization.** WHO announces updated guidance on the systematic screening for tuberculosis: <https://www.who.int/news/item/22-03-2021-who-announces-updated-guidance-on-the-systematic-screening-for-tuberculosis> World Health Organization **2021**, Geneva, Switzerland. (Erişim tarihi: 01.07.2022).
151. **Hwang TJ, Ottmani S, Uplekar M.** A rapid assessment of prevailing policies on tuberculosis contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*, **2011**; 15(12):1620-3.
152. **Ntinginya EN, Squire SB, Millington KA, Mtafya B, Saathoff E, Heinrich N, Rojas-Ponce G, Kowuor D, Maboko L, Reither K, Clowes P, Hoelscher M, Rachow A.** Performance of the Xpert® MTB/RIF assay in an active case-finding strategy: a pilot study from Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis*, **2012**; 16(11):1468-70.
153. **Ghanaiee RM, Karimi A, Hoseini-Alfatemi SM, Seddon JA, Nasehi M, Tabarsi P, Fahimzad SA, Armin S, Akbarizadeh J, Rahimarbabi E, Azimi L.** Household contact investigation for the detection of active tuberculosis and latent tuberculosis: A comprehensive evaluation in two high-burden provinces in Iran. *New Microbes New Infect*, **2022**; 45:100958.
154. **Lee JK, Lee HW, Heo EY, Yim JJ, Kim DK.** Comparison of QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube tests for patients with active and latent tuberculosis: A prospective cohort study. *J Infect Chemother*. **2021**;27(12):1694-1699.
155. **Corbett C, Kalmambetova G, Umetalieva N, Ahmedov S, Antonenka U, Myrzaliev B, Sahalchyk E, Vogel M, Kadyrov A, Hoffmann H.** QuantiFERON-TB Gold plus testing for the detection of LTBI among health care workers in major TB hospitals of the Northern Kyrgyz Republic. *BMC Infect Dis*, **2022**; 22(1):180.
156. **Almohaya A, Aldrees A, Akkielah L, Hashim AT, Almajid F, Binmoammar T, Barry MA.** Latent tuberculosis infection among health-care workers using QuantiFERON-TB Gold-Plus in a country with a low burden for tuberculosis: prevalence and risk factors. *Ann Saudi Med*, **2020**; 40(3):191-199.
157. **Cortes MP, Schultz CS, Isha S, Sinclair JE, Bhakta S, Kunze KL, Johnson PW, Cowart JB, Carter RE, Franco PM, Sanghavi DK, Roy A.** The Pitfalls of Mining for QuantiFERON Gold in Severely Ill COVID-19 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. **2022** Jul 7.

158. **Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, Codecasa LR, Cugnata F, Di Serio C, Ferrarese M, Goletti D, Lipman M, Rancoita PM, Russo G, Tadolini M, Vanino E, Cirillo DM.** First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J*, **2016**; 48(5):1411-1419.
159. **Lee MR, Chang CH, Chang LY, Chuang YC, Sun HY, Wang JT, Wang JY.** CD8 response measured by QuantiFERON-TB Gold Plus and tuberculosis disease status. *J Infect*, **2019**; 78(4):299-304.
160. **Pérez-Recio S, Pallarès N, Grijota-Camino MD, et al.** Identification of Recent Tuberculosis Exposure Using QuantiFERON-TB Gold Plus, a Multicenter Study. *Microbiol Spectr*. **2021**;9(3):e0097221.
161. **Lancioni C, Nyendak M, Kiguli S, Zalwango S, Mori T, Mayanja-Kizza H, Balyejusa S, Null M, Baseke J, Mulindwa D, Byrd L, Swarbrick G, Scott C, Johnson DF, Malone L, Mudido-Musoke P, Boom WH, Lewinsohn DM, Lewinsohn DA; Tuberculosis Research Unit.** CD8+ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. *Am J Respir Crit Care Med*. **2012**;185(2):206-12.
162. **Çetin FT.** Pediatrik romatoloji hastalarında TNF-alfa blokörü kullanımı öncesi tüberküloz enfeksiyonu tanısında interferon-gama salınım testlerinin tanısal değeri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji bilim dalı. Uzmanlık tezi, Adana, **2020**.
163. **Day CL, Moshi ND, Abrahams DA, van Rooyen M, O'rie T, de Kock M, Hanekom WA.** Patients with tuberculosis disease have Mycobacterium tuberculosis-specific CD8 T cells with a pro-apoptotic phenotype and impaired proliferative capacity, which is not restored following treatment. *PLoS One*, **2014**; 9(4):e94949.
164. **Tsuyuzaki M, Igari H, Okada N, Suzuki K.** Variation in interferon- γ production between QFT-Plus and QFT-GIT assays in TB contact investigation. *Respir Investig*, **2019**; 57(6):561-56.
165. **Şeyhoğlu E.** Biyolojik tedavi öncesi latent tüberküloz taramasında quantiferon tüp testi kullanılan yetişkin romatoloji hastalarında aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişme sıklığı. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, **2017**.
166. **Uçar SA.** Biyolojik ajan kullanan çocukluk çağı romatizma hastalarının latent tüberküloz enfeksiyonu açısından tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testleri ile değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, **2021**.
167. **Doğru G, Şahin M.** Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında anti-TNF alfa tedavi öncesi latent tüberküloz taramasında tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testinin karşılaştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, **2021**; 12(1):70-76.
168. **Varan Ö.** Anti-TNF Tedavisi Öncesi Latent Tüberküloz Taramasında Tüberkülin Deri Testi ile Interferon-Gama Salınım Testinin Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, **2013**.
169. **Binay UD, Fincancı M, Fersan E, Karakeçili F.** HIV ile enfekte hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonunu (LTBE) belirlemede tüberkülin deri testi (TDT) ve T-SPOT.TB testlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*, **2019**; 53(4):388-400.
170. **Faryar KA, Braun R, Ancona RM, Ajayi E, Bryant W, Rehman S, Sall H, Lyons MS, Huaman MA.** Emergency department screening for latent tuberculosis infection. *Am J Emerg Med*. **2022**;54:323.e5-323.e8.

171. **Gupta RK, Lule SA, Krutikov M, Gosce L, Green N, Southern J, Imran A, Aldridge RW, Kunst H, Lipman M, Lynn W, Burgess H, Rahman A, Menezes D, Rahman A, Tiberi S, White PJ, Abubakar I.** Screening for tuberculosis among high-risk groups attending London emergency departments: a prospective observational study. *Eur Respir J*, **2021**; 57(6):2003831.
172. **Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al.** Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation*, **1997**; 63(9):1278-86.
173. **Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z, Karaca Y, Ozkahya M, Toz H, Tokat Y, Bilgic A.** Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Transplant*, **2002**; 16(4):257-61
174. **Yoon SJ, Kwon WK, Jeong MJ, Lee J, Oh HY, Huh W, Jang HR, Joh JW, Kim JM, Choi GS, Kim SJ, Park JB, Lee KW, Sinn DH, Choi JO, Kang ES.** Comparative evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for diagnosis of latent tuberculosis infection during solid organ transplantation. *Korean J Transplant*, **2020**; 34(1):8-14.
175. **Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, Aoyama H, Otsuki K, Hasegawa M, Maruyama M, Tsuyuzaki M, Suzuki K, Saigo K.** Positivity rate of interferon- γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. *J Infect Chemother*. **2019**;25(7):537-542.

ÖZGEÇMİŞ

İlkokulu Arıcak ilçesine bağlı Üçocuk köyünde, orta ve lise öğrenimini Adana’da tamamladı. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü’nden mezun oldu. 2008 yılında Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı’nda Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı oldu. 2016 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda doktora eğitimine başladı.

