



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK ROMATOLOJİ HASTALARINDA
TNF-ALFA BLOKÖRÜ KULLANIMI ÖNCESİ
TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISINDA
İNTERFERON-GAMA SALINIM TESTLERİNİN TANISAL
DEĞERİ**

**Dr. Fatma Tuğba ÇETİN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emine KOCABAŞ**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Emine Kocabaş'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarında gerek bilgi gerek deneyimlerinden faydalandığım, tanışmaktan ve beraber çalışmaktan gerçekten zevk aldığım kendisini abla gibi gördüğüm Doç. Dr. Özlem Özgür Gündeşlioğlu'na;

Birlikte çalıştığım tez süresince bana yardımcı olan asistan arkadaşlarıma ve Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Nazlı Totik ve Arş. Gör. Hülya Binokay'a;

Çalışmalarım sırasında manevi desteğini ve özverisini esirgemeyen sevgili eşim Ahmet Çetin'e, aileme özellikle kardeşim Havvanur Alp'e ve asistanlığımın bitimine tam 2 ay kala doğan, herkesten çok onunla birlikte çalıştığım ve en çok onunla çalışırken keyif aldığım kızım Gül Lina Çetin'e,

En içten duygularıyla teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sitokinler	3
2.2. Tümör Nekrozis Faktör	4
2.3. Anti-TNF İlaçlar.....	7
2.3.1. Klinik Özellikleri ve Etki Mekanizmaları	7
2.3.2. Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri	9
2.3.3. Anti-TNF İlaçlar ve Tüberküloz.....	11
2.4. Tüberküloz	13
2.4.1. Tarihçe	13
2.4.2. Tüberküloz Epidemiyolojik Ölçütler.....	14
2.4.3. Dünyada Tüberküloz Sorunu.....	15
2.4.4. Türkiye’de Tüberküloz Sorunu	16
2.4.5. Dünyada ve Türkiye’de Çocuk Tüberkülozu Sorunu.....	18
2.4.6. Morfoloji.....	20
2.4.7. Patogenez.....	21
2.4.8. Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığı	29
2.4.9. Çocuk Tüberkülozu	30
2.4.10. Çocuk Tüberkülozunda Mikrobiyolojik Tanı.....	33

2.5. Latent Tüberküoz Tanı Yöntemleri.....	40
2.5.1. Tübekülin Deri Testi (TDT)	41
2.5.2. Akciğer Grafisi	48
2.5.3. Balgam muayenesi.....	49
2.5.4. İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)	49
2.6. BCG Aşısı (Bacille Calmette-Guérin)	57
2.7. Latent Tüberküloz Enfeksiyonunda Koruyucu Tedavi (Kemoprofilaksi)	58
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	61
3.1. Hasta seçimi	61
3.2. Hastaların Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Ölçütleri	61
3.3. Klinik Değerlendirme ve Verilerin Toplanması	61
3.3.1 Tübekülin Deri Testi Uygulanması.....	62
3.3.2 İGST Testinin Uygulanması.....	62
3.4. Tanımlamalar	66
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	67
4. BULGULAR.....	68
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	68
4.2. Hastaların BCG Öyküsü ile TDT ve İGST Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	70
4.3. Hastaların Aile Taramasına İlişkin Veriler	72
4.4. Hastaların Biyolojik Ajan öncesi Aşı Serolojileri.....	74
4.5. Hastaların TDT Sonuçları	75
4.6. Hastaların İGST Sonuçları	75
4.7. TDT ve İGST Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi.....	76
4.8. Hastaların Laboratuvar Tetkik Sonuçları	77
4.9. Hastaların Radyolojik Tetkik Sonuçları.....	78
4.10. TDT ve İGST'nin Yaş ile İlişkisi.....	78
4.11. TDT ve İGST'nin Cinsiyet ile İlişkisi.....	79
4.12. TDT ve İGST'nin Primer Romatolojik Hastalıklar ile İlişkisi.....	80

4.13. Hastaların TNF- α Blokörü Öncesinde Aldıkları Tedaviler ile TDT ve İGST İlişkisi	81
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇLAR	95
7. KAYNAKLAR	100
8. EKLER	110
8.1. Hasta İzlem Föyü	110
8.2. Aydınlatılmış Onam Formu	112
8.3. Etik Kurul Kararı	115
9. ÖZGEÇMİŞ	116

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Anti TNF İlaçlar ve Özellikleri	9
Tablo 2. DSÖ Bölgelerine Göre Tahmini TB Hastalık Yüğü, 2017 (Yüz bin nüfusta	16
Tablo 3. Yıllara Göre TB İnsidans Hızları, 2005- 2016	17
Tablo 4. Toplam TB Olgularının Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Olgu Hızları (100.000'de), 2016 ..	19
Tablo 5. 0-18 yaş TB Olgularının Cinsiyete Göre Olgu Sayısı, 2016	19
Tablo 6. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evreler ve Özellikler	32
Tablo 7. Basil Sayısına Göre Direkt Yaymanın Değerlendirilmesi ve Bulaştırıcılık	35
Tablo 8. Çocuk Tüberkülozunda Tanısal Araştırmalar	39
Tablo 9. BCG Aşılamaya Durumuna Göre Testlerin Duyarlılık ve Özgüllük Oranı	50
Tablo 10. IFN- γ Salınım Testlerinin Özellikleri	51
Tablo 11. QuantiFERON Gold In-Tube Test (QFT-GIT) Değerlendirme Ölçütleri	51
Tablo 12. T-SPOT.TB Test Değerlendirme Ölçütleri	52
Tablo 13. Tüberkülin Deri Testi ve IFN- γ Salınım Testlerinin Performans ve İşlevsel Özellikleri	57
Tablo 14. Ülkemizde Koruyucu İlaç Tedavisi Endikasyonları	59
Tablo 15. QFT-Plus Sonuçlarının Yorumlanması	65
Tablo 16. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	69
Tablo 17. Hastaların BCG Aşı Öyküsü	71
Tablo 18. Hastaların BCG Aşı Öyküsü ile TDT ve İGST Sonuçları	71
Tablo 19. Hastaların BCG Aşılanması Sonrası Geçen Süre ile TDT İlişkisi	72
Tablo 20. Hastaların TDT Sonuçları ile BCG Aşılanması Sonrası Geçen Süre İlişkisi	72
Tablo 21. Hastaların Temas Öyküsü ile TDT ve İGST sonuçları	73
Tablo 22. Hastaların TB Teması ve TDT Sonuçları	73
Tablo 23. Aile Taraması ve TDT sonuçları	74
Tablo 24. Aile Taramasında TDT Pozitifliği ve AC Grafisi Sonuçları	74
Tablo 25. Biyolojik Ajan Öncesi Hastaların Aşı Seroloji Verileri	74
Tablo 26. Hastaların TDT Sonuçları	75
Tablo 27. Hastaların İGST Sonuçları	76
Tablo 28. Hastaların TDT ve İGST Sonuçları	77
Tablo 29. Hastaların TDT Sonuçları ile Akciğer Grafisi İlişkisi	78
Tablo 30. Yaş ile TDT ve İGST İlişkisi	79
Tablo 31. Yaş Grupları İle TDT İlişkisi	79
Tablo 32. TDT ile Cinsiyet İlişkisi	80
Tablo 33. İGST ile Cinsiyet Arasındaki İlişki	80
Tablo 34. Primer Hastalık ile TDT ve İGST İlişkisi	81
Tablo 35. Hastaların Biyolojik Ajan Öncesinde Aldıkları Tedaviler ile TDT ve İGST İlişkisi	81
Tablo 36. Anti-TNF Öncesi İmmünsüpresif İlaçlar Kullanım Süreleri	83
Tablo 37. Hastaların Mtx Kullanımı ile TDT ve İGST ilişkisi	84
Tablo 38. Hastaların Prednizolon Kullanımı ile TDT ve İGST ilişkisi	84

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Toplam TB Olgularında Yaş Gruplarına Göre Olgu Hızları (2005, 2016)	19
Şekil 2. Edinsel Hücre Direnci ve Doku Hasarı Yapan İmmün Yanıtın Gelişmesi ile İlgili Kavrayış	24
Şekil 3. TB Basilinin Alınmasından Başlayarak Enfeksiyon ve Hastalığa Ait Bulguların	33
Şekil 4. Ziehl-Neelsen Boyası ile Boyanan Preperatta Kırmızı Renkli Boyanan Basiller.....	36
Şekil 5. Auramine-Rhodamine Boyası ile Boyanan Preperatta Basillerin Görünümü	36
Şekil 6. Tüberkülin Deri Testi ve IFN- γ Salınım Testlerinin Çalışma İlkeleri.....	55
Şekil 7. QFT-Plus Kan Alma Tüpleri.....	63
Şekil 8. QFT-Plus Yorumlama Akış Şeması.....	66
Şekil 9. Hastaların TDT ve İGST Sonuçları	77
Şekil 10. TNF- α Blokörü Öncesi Hastaların Aldığı Diğer Tedaviler ve TDT Sonuçları.....	82

KISALTMA LİSTESİ

Aa	: Aminoasit
AC	: Akciğer
ADA	: Adenozin deaminaz
ANA	: Anti-nükleer antikor
ANTI-dsDNA	: Anti-double stranded DNA
ARB	: Asido Rezistan Basil
AS	: Ankilozan Spondilit
BACTEC	: Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks, MD
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BCG	: Bacillus Calmette Guerin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CDC	: ABD Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi
CFP-10	: Kültür Filtrat Protein-10 kD
CR	: Kompleman Reseptörü
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DOT	: Direkt Gözlem Altında Tedavi
DOTS	: Doğrudan Gözlem Altında Tedavi Stratejisi
EIA	: Enzim İmmunoassay
ELAM	: Endotel Lökosit Adezyon Molekülü
ELISA	: Enzyme-linked İmmunosorbentassay
ELISPOT	: Enzyme-linked İmmunospotassay
ESAT-6	: Early Secreted Antigen Target-6 kD
FDA	: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HIV	: Human Immunodeficiency Virus

ICAM	: İntrasellüler Adezyon Molekülü
IFN- γ	: İnterferon Gamma
INCAM-110	: İndüklenebilen Hücre Adezyon Molekülü-110 kD
İGST	: İnterferon- γ Salınım Testleri
İNH	: İzonyazid
iNOS	: İndüklenebilir Nitrit Oksit Sentetaz
JİA	: Jüvenil İdiopatik Artrit
LTBE	: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
MGIT	: Mycobacterium Growth Indicator Tube
MTB	: Mycobacterium Tuberculosis
NAA	: Nükleik Asit Amplifikasyon
NO	: Nitrit Oksit
NTM	: Non Tüberküloz Mikobakteriler
PAF	: Trombosit Aktive Eden Faktör
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
PGI₂	: Prostatiklin
PMNL	: Polimorfonükleer Lökositler
PPD	: Purifiye Protein Derivesi
PsA	: Psöriatik Artrit
QFT	: Quantiferon
QFT-GIT	: Quantiferon TB-Gold-In tube
PAAC	: Posterior Anterior Akciğer Grafisi
RA	: Romatoid Artrit
RAED	: Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği
RD-1 geni	: Region of difference 1 geni
sTNF	: Solubl Tümör Nekrozis Faktör
TB	: Tüberküloz

TDT	: Tüberkülin Deri Testi
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
Th	: T-helper
TLR	: Toll Like Reseptörler
tmTNF	: Transmembran Tümör Nekrozis Faktör
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TNFR	: Tümör Nekrozis Faktör Reseptörü
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VDR	: Vitamin-D Reseptörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

‘Pediatrik Romatoloji Hastalarında TNF-alfa Blokörü Kullanımı Öncesi Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında İnterferon-Gama Salınım Testlerinin Tanısal Değeri’

Amaç: *Mycobacterium tuberculosis* ile latent olarak enfekte olan olguların erken tanısında uzun yıllardır tüberkülin deri testi (TDT) kullanılmaktadır. Son yıllarda İnterferon-gama (IFN – γ) temelli testler, latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) tanısında yeni bir tanı aracı olarak gündeme gelmiştir.

Bu araştırmada juvenil idiyopatik artrit, entezit ilişkili artrit, psöriatik artrit, otoimmün üveit ve Adenozin Deaminaz 2 enzim eksikliği tanısı almış standart tedavilere dirençli, Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) blokörü kullanım endikasyonu olan çocuk hastalarda LTBE tanısında, İnterferon- γ Salınım Testleri’nin (İGST) tanısal değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 2017-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji bilim dalında izlenen, standart tedavilere dirençli 99 çocuk hasta TNF- α blokörü kullanımı öncesi LTBE araştırılmak amacıyla retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri ile TDT ve İGST sonuçları, İNH (izoniyazid) başlanma oranları araştırma föylerine kaydedildi. TDT ve İGST sonuçları ile demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, romatolojik hastalık tanısı, TNF- α blokörü öncesinde kullandığı tedaviler ve akciğer grafi bulguları değerlendirildi. İGST ve TDT testlerinin birlikte uygulandığı 99 hastada her iki test sonucu arasındaki uyum değerlendirildi. TDT testi Mantoux yöntemi ile yapıldı. İGST testi için Quantiferon- TB Gold Plus cihazı kullanıldı. Veriler SPSS version 20.0 programı kullanılarak incelendi.

Bulgular: Bu araştırmada incelenen 99 hastaya hem TDT hem İGST testi uygulandı. Doksandokuz hastanın 19’unun (%19,2) TDT sonucu 4’ünün (%4) İGST sonucu pozitif olarak saptandı. TDT sonucu pozitif (≥ 5 mm) ve İGST sonucu negatif olan 17 hasta (%17,2) saptandı. TDT sonucu negatif (< 5 mm) ve İGST sonucu pozitif olan 2 (%2) hasta saptandı. TDT pozitif ve İGST pozitif hasta sayısı 2 (%2) olarak saptandı. Her iki testin uyumluluk oranı %12 olarak belirlendi. Her iki testin uyumu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,110$, $kappa=0,115$). BCG aşılama süreleri < 5 yıl, 5-10 yıl arası, ≥ 10 yıl olarak katogerize edildi. BCG aşılama süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,243$). JİA tanılı hastalar ve non-JİA tanılı hastalar ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,999$). JİA tanılı hastalar ve non-JİA tanılı hastalar ile İGST pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$). TDT ve İGST sonuçları ile cinsiyet, yaş, BCG aşılama, TB temas öyküsü, romatolojik hastalık tanısı, akciğer grafi bulguları arasında ilişki istatistiksel olarak saptanmadı. TNF- α blokörü kullanımı öncesi metotreksat kullanımı ile TDT ve İGST pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p> 0,05$).

Sonuç: TNF- α blokörü kullanımı öncesi tüm hastaların latent tüberküloz enfeksiyonu açısından taranması gereklidir. Tarama için TDT ve İGST testleri kullanılabilir. Ancak BCG aşısı TDT sonucunu etkileyip BCG aşıllılarda TDT'nin özgüllüğü ve güvenilirliği düşmektedir. Ayrıca anti-TNF tedavi gibi immünsüpresif durumlarda İGST'nin tercih edilmesinin daha doğru olduğu düşünülmektedir. Ancak bu kaniya varabilmek için, daha fazla olgunun değerlendirildiği çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: İnterferon-gama salınım testleri, tüberkülin deri testi, tüberküloz enfeksiyonu, tümör nekrozis faktör- α blokörü



ABSTRACT

'Diagnostic Value of Interferon-Gamma Release Assay in the Diagnosis of Tuberculosis Infection Before the Use of TNF-alpha Blocker in Pediatric Rheumatology Patients'

Aim: Tuberculin skin test (TST) has been used for many years in the early diagnosis of latently infected cases with *Mycobacterium tuberculosis*. In recent years, interferon-gamma (IFN - γ) based tests have emerged as a new diagnostic tool in the diagnosis of latent tuberculosis infection.

In this study, we aimed to investigate the diagnostic value of Interferon- γ Release Assay (IGRA) in the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in pediatric patients who were indicative of juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, autoimmune uveitis and adenosine deaminase 2 enzyme deficiency, in patients with Indication of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

Materials and methods: In this study, 99 children, who were followed up in the Department of Pediatric Rheumatology at Çukurova University Faculty of Medicine between 2017-2019, were evaluated retrospectively to investigate before the use of TNF- α blocker. Demographic, clinical, radiological and laboratory features of the patients, TST and IGRA results, and INH (isoniazid) onset rates were recorded in the research papers. Demographic, clinical and laboratory features, diagnosis of rheumatological disease, treatments used before TNF- α blocker and chest radiograph findings were evaluated with TST and IGRA results. In 99 patients, in which the IGRA and TST tests were applied together, the compatibility between the two test results was evaluated. TST test was done with the Mantoux method. QuantiFERON-TB Gold Plus device was used for the IGST test. The data were analyzed using SPSS version 20.0 program.

Results: Both TST and IGRA tests were applied to 99 patients examined in this study. Of the nineteen patients, 19 (19.2%) had positive results of TST and 4 (4%) had positive results. 17 patients (17.2%) with a positive TST result (≥ 5 mm) and a negative IGRA result were detected. 2 (2%) patients with negative TST (< 5 mm) and positive IGRA results were detected. The number of TST positive and IGRA positive patients was 2 (2%). The compatibility rate of both tests was determined as 12%. The agreement of both tests was not statistically significant ($p=0.110$, $\kappa=0.115$). BCG vaccination times were cataloged as < 5 years, 5-10 years, ≥ 10 years. There was no statistically significant difference between BCG vaccination time and TST ($p=0.243$). No statistically significant relationship was found between patients with JIA and non-JIA and TST positivity ($p>0.999$). No statistically significant difference was found between patients diagnosed with JIA and non-JIA patients and IGRA positivity ($p>0.999$). No relation was found between TST and IGRA results, gender, age, BCG vaccination, TB contact history, diagnosis of rheumatological disease, chest radiograph findings. There was no statistically

significant relationship between the use of methotrexate and the positivity of TST and IGRA ($p > 0.05$).

Discussion: All patients should be screened for latent tuberculosis infection before the use of TNF- α blocker. TST and IGRA tests can be used for screening. However, BCG vaccine affects TST result, and specificity and sensitivity of TST decreases in BCG vaccines. In addition, it is considered to be more accurate to prefer IGRA in immunosuppressive conditions such as anti-TNF treatment. However, in order to reach this opinion, studies evaluating more cases are needed.

Keywords: Interferon-gamma release assay, tuberculin skin test, tuberculosis infection, tumor necrosis factor- α blocker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α 'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden TNF- α blokörü biyolojik ajanlar, romatizmal hastalıkların tedavisinde giderek artan kullanım alanı bulmaktadır.¹ TNF- α blokörlerinden Etanercept, çocuklarda kullanım onayı almış ilk biyolojik ajandır.² TNF- α blokörü kullanmanın en önemli yan etkisi enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırmasıdır. TNF- α blokörleri, kullanımı süresince ya da sonrasında latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) reaktivasyonuna ve aktif tüberküloza (TB) neden olabilmektedir.³

Mycobacterium tuberculosis'e (Mtb) karşı oluşturulan immün yanıtta TNF- α çok merkezi bir rol oynamaktadır. Makrofajlar tarafından ortama salınan TNF- α 'lar hem kendilerini hem de çevresindeki diğer immün sistem hücrelerini aktive etmektedir. Bu çok yönlü aktivasyon başlıca şu ana başlıklarda incelenebilir: TNF- α makrofajlardaki indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) aktivasyonuna neden olur ve nitrik oksit (NO) yapımını uyararak makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırır. TNF- α immatür dentritik hücreleri uyararak onları matür hale getirir, bu yolla basillere ait epitoplara Th1 (T helper-1) hücrelerine sunumlarına ve Mtb'e karşı hücreyel immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunur. TNF- α makrofajların apoptozuna yol açarak Mtb'nin ortama yayılmadan yok edilmesine yardımcı olur. Ayrıca TNF- α çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur. Bu sayede granülom formasyonu oluşur ve basiller yok edilemese bile bu yapı içine hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir. Tüberkülozda granülom, lenfositlerin makrofajları uyararak hücre içersindeki Mtb'yi öldürebilmesi için mikroçevre sağlar. Enfeksiyonun kontrolü için granülomun oluşumu ve devamının sağlanması esastır. Granülom içersindeki aktive olmuş makrofajlar, TNF- α etkisi ile epiteloid hücrelere farklılaşır ve epiteloid hücrelerin füzyon yaparak dev hücre haline gelmelerini sağlar. Granülomların devam edebilmesi de TNF'ye bağlıdır. Sonuç olarak TNF aktivitesinin

önlenmesi granüloamatöz enflamasyonu baskılar. Bu durumda TNF- α blokörü ilaçlar bu mekanizmayı bozarak TB hastalığının ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle TNF- α blokörü ilaçların kullanımı sırasında ve hatta ilaç bırakıldıktan sonra bile TB ve TB dışı mikobakterilere bağlı hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır.⁴⁻⁹ Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 TB raporunda Türkiye'de TB insidansının 16/100.000 olduğu bildirilmiş, TNF- α blokörü biyolojik ajan kullanımında ise TB gelişme riskinin 10-20 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Özellikle TB insidansının ve prevelansının yüksek olduğu ülkelerde LTBE reaktivasyonu, TNF- α blokörü biyolojik ajan tedavisi için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle bu grup hastada TNF- α blokörü tedavisi başlamadan önce LTBE'nin ve aktif TB hastalığının dışlanması için yeni yöntemler geliştirilmiştir.¹¹

LTBE tanısında kullanılan altın standart bir yöntem yoktur. Günümüzde yüz yıldan beri Tüberkülin deri testi (TDT) ve son 10 yıldır İnterferon- γ Salınım Testleri (İGST) olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Her iki yöntem de konağın TB antijenlerine karşı hücresele bağışıklığının (bellek T hücre yanıtı) olup olmadığını araştıran dolaylı tanı araçlarıdır ve hiçbirisi LTBE ile aktif TB hastalığını birbirinden ayırt edemez.¹²⁻¹⁴

Bu araştırmada jüvenil idiyopatik artrit, entezit ilişkili artrit, psöriatik artrit, otoimmün üveit ve Adenozin Deaminaz 2 enzim eksikliği tanı standart tedavilere dirençli TNF- α blokörü kullanan çocuk hastalarda LTBE tanısında, İGST'lerin tanısal değerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sitokinler

Sitokinler, hücreler arasında mediatör olarak görev yapan, antikor olmayan çeşitli protein ve peptid grubundadır. Sitokinlerin, günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisi için, biyolojik yanıtı modifiye edici olarak klinikte kullanımı bulunmaktadır. Sitokin terimi büyük bir protein grubunu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Ancak belirli türde sitokinleri tanımlamak için yaygın kullanılan terimler vardır: Monokin, lenfokin, interlökin, kemokin. Monokinler, tek çekirdekli fagositik hücreler tarafından sentez edilen sitokinlerdir. Lenfokinler, aktif lenfositlerden, özellikle T-helper hücreleri tarafından üretilen sitokinlerdir. İnterlökinler, lökositler arasında mediatör olarak görev alan sitokinlerdir. Kemokinler, özellikle lökosit migrasyonundan sorumlu küçük sitokinlerdir. Kemokinler lökositleri inflamasyon alanına toplar, immün yanıtın Th1 ve Th2 yönünde gelişimine katkı yaparlar.

Sitokinler, sitokin ağı denilen daha büyük birbirleriyle ilişkili proteinler sisteminin ve sinyal iletiminin bir parçası olarak işlev alır. Bunlar, farklı hücrelerin hücre tarafından alınan diğer sinyallere bağlı olarak aynı sitokine farklı yanıt verebildiği karmaşık etkileşimlerdir. Sitokin sinyalizasyonu oldukça değişkendir ve hem koruyucu hem de hasar verici tepkilere neden olabilir. Bir sitokin diğer sitokinlerin davranışlarını etkileyebilir. Bu etkiler antagonist, aditif ya da sinerjistik olabilir. Sitokinler immün yanıtta gereksinim duyulduğunda sentez edilirler. Sitokinleri kodlayan genler, birbirinden çok az farklı ama biyolojik açıdan önemli biyoaktiviteye sahip proteinler elde etmek için alternatif kırılma ile varyantlar üretebilirler. Pek çok özgün sitokin hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtı dahil olan çok sayıda hücre tarafından üretilir. Özgün sitokinler birçok hücre tiplerine etki eder başka deyişle pleotropiktirler, birçok durumda benzer işlevleri bulunmaktadır.

Sitokinler, lenfoid hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlarlar, immün yanıtı kontrol edip inflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive eder ve reaksiyon yerine

toplayarak çeşitli biyolojik faaliyet gösterirler. Ateş ve akut faz yanıtı oluşturur. Antiviral etkinlik gösterirler.

Sitokinler, immün yanıtın gelişim evrelerine göre değişebilen etkiler gösterirler. Güçlü bir immünsüpresif sitokin olarak bilinen TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü-beta), olgunlaşmamış ve istirahat halindeki hücrelerin büyümesini stimüle ettiği halde, aynı hücre popülasyonları aktive olduklarında büyümeyi inhibe etmektedir. IL-6, proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilir ayrıca önemli antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkinliğe sahip olduğu da bilinmektedir. Sitokinler aynı hücre tipinde farklı etkiler gösterip, aynı zamanda farklı hücre tiplerine de farklı etkiler gösterebilmektedir.^{15,16}

Sitokinler, inflamatuvar yanıtlarda lokal etkilidir. İmmün sistemin aktivasyonu lokal olarak ortaya çıkar. Lokal yanıt ile sitokinler, periferik kanda yüksek düzeylere ulaşamaz. Sistemik yanıtta sitokin yoğunluğu sistemik inflamasyon sonucu kanda yüksek düzeylere ulaşır. Bu durum septik şok ve toksik şok sendromu gibi konak için hasarlayıcı önemli sorunlara yol açabilir.¹⁷

2.2. Tümör Nekrozis Faktör

Tümör nekrozis faktör (TNF), polipeptit yapısında olup geniş biyolojik spektrumda etkili bir hormondur. Doku kültürlerinde bazı tümör hücrelerine sitosidal etkisi nedeniyle “tümör nekrozis faktörü” olarak adlandırılmıştır. İlk kez 1975 yılında Carswell tarafından, endotoksin verilen farelerin serumlarında tümör dokusunda nekroza yol açan bir mediatör olarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda fagositer hücrelerden endotoksin ve diğer mikrobiyal ürünlerin uyarısıyla salındığı gösterilmiştir. 1990’larda ise septik nedenli olmayan iskemilerdeki rolü anlaşılmıştır.¹⁸

TNF, iki yüz otuz üç aminoasitlik bir propeptid şeklinde salınır. 76 aa’ın (aminoasit) kopmasıyla oluşan 157 aa’lık peptid zinciri aktif formdur (MA 17kDa). İnsanlarda geni 6.kromozomun kısa kolundadır. TNF- α monosit-makrofaj, lenfosit, naturel killer hücreler, glomerül mezengial hücreler, astrositler, mikroglialar ve Kupffer hücreleri tarafından salınır. Endotoksin, enterotoksin, virüsler, mantarlar, parazitler, mikobakteriler,

imm nkomplesler, IL-1 ve TNF- 'nın kendisi TNF- 'nın sentezini artırır. TNF-  hücre membranında özgül reseptörüne bağlanarak etki gösterir.

 ki tip TNF reseptörü bulunur, bu reseptörler farklı mekanizmaya sahiptir. TNFR1 (p55) sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu artırırken TNFR11 (p75) hücre proliferasyonuna neden olur. TNF, reseptöre bağlandıktan sonra G protein sistem aracılığıyla, hücre içinde çeşitli protein kinazlar ve fosforilasyon reaksiyonları artar. TNF-  vasküler hücrelerde fosfolipaz A ve ‘‘trombosit aktive eden faktör’’(PAF) sentezini artırır. Ayrıca serbest radikaller, s rperoksit ve hidroksil gibi reaktif O₂ deriveleri ve non-radikal hidrojen peroksit oluşumu artar. Serbest oksijen radikalleri damar geçirgenliğini artırarak ödeme neden olur. Monosit, fibroblast ve endotel hücreleri gibi TNF-  ile stimüle olan hücreler koloni stimüle edici faktörleri salgırlar. Endotel hücreleri TNF- 'ya çok duyarlıdır. TNF- , endotelde lökosit adezyon moleküllerini indükler, prokoagülan madde sentezini artırır. Protein C sentezini baskılar.

TNF- , mononükleer fagositik ve vasküler endotel hücrelerde IL-1 ve IL-6 salınımını, hepatositlerden ise akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. T lenfosit aktivasyonu oluştur ve B lenfosit gelişimini indükler.^{18,19}

TNF-  biyolojik olarak kaşekşi, endotoksik şok, inflamasyon, yeniden doku şekillenmesi, enfeksiyon, immünite ve sitotoksisite üzerinde de etkilidir. TNF- 'nın akut sistemik salınımı septik şok patogenezinde önemlidir. TNF-  salınımı ateş, miyalji, kusma, baş ağrısı ile korelasyon gösterir. Yüksek serum TNF-  düzeylerinin meningokok enfeksiyonunda, serebral malaryada, purpura fulminansta mortalite artışı ile ilişkisi bildirilmiştir. Septik şoktaki mortaliteyi artıran diğer deriveler; IL-1, PAF ve interferonlar, TNF-  ile sinerjistik etki gösterir.^{20,21} TNF-  monosit ve polimorfonükleer lökositler için kemotatik bir ajandır. Fagositozu, endotele yapışmayı, süperoksit derivelerin salınımını ve prokoagülan aktiviteyi uyarır. Aynı zamanda prostasiklin (PGI₂) VE PAF sentezini de stimüle ederek, erken dönemde vazodilatasyona, geçirgenlik artışına ve lökosit birikimine neden olur. TNF-  direkt olarak endotelde hasar yapmaz, endoteli intrasellüler adezyon molekülleri (ICAM) ve endotel lökosit adezyon molekülleri (ELAM-1) aracılığıyla,

lökositlerin hasarlayıcı etkilerine duyarlı kılar. TNF- α aynı zamanda polimorfonükleer lökositleri (PMNL) aktive eden IL-8 ve monosit kemotaktik protein salınımına neden olur. Ayrıca indüklenebilen hücre adezyon molekülü (INCAM-110) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) salınımı artar. TNF- α , INCAM-110 ve VCAM-1, ELAM-1'in azalmaya başladığı zamanda T hücrelerini etkileyip inflamasyonun devamlılığını sağlar.^{20,21}

Dokuların yeniden şekillenmesinde de TNF- α 'nın görevi bilinmektedir. TNF- α ve TNF- β kırıkta ve kemik resorpsiyonunda önemli rol oynamaktadır. TNF- α proteoglikan sentezini inhibe eder, fibroblast ve inflamatuvar dokularda büyüme etkisi yapar, ayrıca epidermal büyüme faktörü gibi sitokinlerin salınımını ve anjiogenezi uyarır. TNF- α hücre ölümüne ve nekrotik hücre lizisine yol açar.^{21,22}

TNF- α 'nın, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsilatum*, *Toksoplazma*, *Cryptococcus neoformans* gibi patojenlere karşı korunmada önemli rol oynadığını gösterilmiştir. Bu organizmalara karşı konak savunması granülom oluşumu ile sağlanır. Granülomlar, merkezde makrofajlar ve multinükleer dev hücrelerinden oluşan bir çekirdek ile makrofajlar ve lenfositlerce çevrelenmiş nekrotik artıklardan oluşur. TNF- α , bu hücrelerin sürekliliğini oluşturup granülom yapısının korunmasını sağlar. Makrofajlar tarafından ortama salınan TNF- α 'lar hem kendilerini hem de çevresindeki diğer immün sistem hücrelerini aktive etmektedirler. TNF- α makrofajlardaki iNOS aktivasyonuna neden olur ve NO yapımını uyarıp makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırır. TNF- α makrofajların apoptozuna yol açarak Mtb'nin ortama yayılmadan yok edilmesine yardımcı olur. Ayrıca TNF- α çok sayıda ve kemokinin salınımını arttırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur. Granülom formasyonu oluşur ve granülom içinde mikroorganizma hapsedilerek mikroorganizmaların yayılımı önlenir.²² Kısaca özellikle Mtb'ye karşı korumada, migrasyonda, proliferasyonda ve granülom oluşumunda, devamında TNF- α önemli görevleri üstlenmektedir.

2.3. Anti-TNF İlaçlar

2.3.1. Klinik Özellikleri ve Etki Mekanizmaları

TNF immün savunmada düzenleyici rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki tipi vardır. TNF- α ; RA, JİA, AS, PsA, Otoimmün Üveit, ADA2 eksikliği, Crohn hastalığı ve daha birçok sistemik otoimmün hastalığın patogeneğinde kilit rol oynar. Dolayısıyla TNF- α blokörü biyolojik ajanlar bu hastalıkların tedavisinde kullanılabilmektedir.²³

TNF- α 'nın biyolojik etkileri²³⁻²⁶

- Proinflamatuvar sitokinlerin sentezi
- Kemokinlerin sentezi
- B hücresi, T hücresi ve makrofajların uyarılması
- Matriks metaloproteinaz enzim stimülasyonu
- Apoptozis indüksiyonu
- Regülatuvar T hücrelerinin inhibisyonu
- Adezyon moleküllerin sunumu
- RANK ligand (RANK-L) sunumun artması
- Anti-viral ve anti-tümör etkiler

TNF- α biyolojik etkileri TNF- α blokörü biyolojik ajanlar ile inhibe edilir. Sonucunda kanda dolaşan lenfosit sayısının artışı, adezyon molekül inhibisyonu ile lenfositler inflamasyon alanına göç edemez. TNF- α 'nın blokajı sonucunda GM-CSF (granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) baskılanır ve nötrofil sayısı azalır. VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) baskılanması ile artritli eklemdede ödem hızla geriler. Diğer proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu sonucu ile de akut faz yanıtları düşer.^{24,25}

Günümüzde klinik kullanımda olan beş adet TNF- α blokörü ilaç bulunmaktadır. İnfliksımab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertalizumab pegol belli başlı kullanımda olan TNF- α blokörü ilaçlardır.²³⁻²⁶

İnfliksımab, ilk kez 1998'de Crohn hastalığı ve sonrasında 1999'da RA tedavisi için onay almıştır. İnsan IgG1 Fc sabit bölgesinin fare değişken bölgesi ile birleştirilmesiyle

oluşan kimerik monoklonal anti-TNF- α antikoru. Diğer monoklonal anti-TNF ajanlar gibi sadece TNF- α 'ya bağlanır. TNF- β 'ya bağlanmaz.

Etanercept, 1999'da RA tedavisinde Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk TNF- α blokörü biyolojik ajandır. İki p75 (TNFR2) reseptörünün IgG'nin Fc kısmıyla birleştirildiği, dimerik füzyon proteinidir. Fc kısmı CH₂, CH₃ ve menteşe (hinge) bölgelerini de içerir. Aynı anda iki TNF molekülüne bağlanabilir ve bunların reseptörlerine bağlanmasını önleyerek etkilerini inhibe eder. Monoklonal yapıdaki anti-TNF'ler sadece TNF- α 'yı inhibe ederken, etanercept ek olarak TNF- β 'yı da inhibe eder ayrıca etanercept monoklonal anti-TNF ajanlardan farklı olarak, TNF sunan hücrelerde parçalanmaya veya apoptoza neden olmaz.

Adalimumab, ilk kez 2002'de onay almıştır. "Faj display" teknolojisi ile üretilmiş, tamamen insan yapıda IgG1 monoklonal TNF- α 'yı bloke eden monoklonal antikoru. Diğer monoklonal anti-TNF ajanlar gibi hem sTNF (solubl TNF) hem de tmTNF'yi (transmembran TNF) bağlar; TNF- β 'ya ise bağlanmaz.

Golimumab, ilk kez 2009'da RA, PsA, AS tedavisinde onay almıştır. TNF ile immünize edilmiş transgenik farelerden, genetik mühendisliği kullanılarak insan IgG1 şeklinde üretilmiş ve sonuçta tamamen insan yapıda monoklonal antikordur. Aminoasit dizilimi insan "germline" IgG₁ ile uyumludur. Hem sTNF hem de tmTNF- α 'ya bağlanabilir.

Sertolizumab pegol, diğer monoklonal antikorlar gibi, hem sTNF- α hem de tmTNF- α 'ya bağlanarak nötralize eder. Hümanize bir monoklonal antikorun, rekombinan yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır. Bu yeni molekülün diğer anti-TNF ajanlardan farklı 2 temel özelliği vardır: Bu özellikler Fc kısmının olmaması ve molekülün pegilize olmasıdır. Diğer anti-TNF ajanların aksine, sertolizumab pegolde Fc bölgesi bulunmaz. Sertolizumab pegolün diğer bir özelliği de TNF molekülüne bivalan değil, monovalan bağlanmasıdır. Böylece, immün kompleks oluşumunu ve dolayısıyla nötrofil degranülasyonu ve süperoksit oluşumunu azaltır.²⁴⁻³¹

Özetle anti-TNF ilaçların farmakolojik özellikleri birbirinden farklıdır. Etanercept sadece trimerik solubl sTNF'yi bağlarken, infliksimab ve adalimumab hem monomerik hem trimerik sTNF'yi bağlar. Etanercept, sTNF'ye monoklonal antikorlardan daha yüksek afiniteyle bağlanır. Etanerceptin bağladığı TNF'nin %90'ı 2-3 saat içinde serbest hale gelirken, infliksimab çok daha stabil bir kompleks oluşturur. Etanerceptten farklı olarak, infliksimab tmTNF'yi de oldukça güçlü bağlar. Anti-TNF ilaçlar arasında yapısal farklılıklar ve moleküler düzeydeki etki mekanizmalarındaki farklılıklar, bu ilaçların farklı hastalıklar üzerinde olumlu ya da olumsuz etkileri ve yan etki profillerindeki farklılıkları da açıklamaktadır. Anti-TNF ilaçlar ve özellikleri Tablo.1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Anti TNF İlaçlar ve Özellikleri ³²

Sınıf	İnfliksımab	Etanercept	Adalimumab	Sertolizumab	Golimumab
	Monoklonal antikor	Fc füzyon proteini	Monoklonal antikor	Monoklonal antikor fragmanı	Monoklonal antikor
Yapı	Fare/insan kimerik IgG1k	İnsan sTNFR2-Fc	İnsan IgG1k	PEG-İnsan IgG1kFab	İnsan IgG1k
Molekül ağırlığı(kDa)	150	120	150	95	150
TNF ligandı	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF
LT ligandı		LTα3 LTα2b1			
Spesifite	TNF	TNF/LT-alfa	TNF	TNF	TNF
Nötralize etki sTNF tmTNF	Orta Güçlü	Güçlü Orta	Orta Güçlü	Güçlü	

*TNF: tümör nekrozis faktör, sTNF: solubl tümör nekrozis faktör, tmTNF: transmembran tümör nekrozis faktör

2.3.2. Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri

Anti-TNF ilaçların kullanımı ile birlikte yan etkiler saptanmıştır. Bu yan etkiler aşağıda özetlenmiştir. TNF inhibitörü ajanların yan etkileri³³

Sık görülen yan etkiler

- Enjeksiyon yeri reaksiyonları

- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- İnfüzyon reaksiyonları
- Daha az görülen yan etkiler
- Ciddi enfeksiyonlar
- Mikobakteriyel enfeksiyonlar
- Fungal enfeksiyonlar
- Viral enfeksiyonlar (herpes zoster, hepatit B)
- Otoimmünite, lupus benzeri hastalık
- Hepatotoksisite
- Lenfoma ve maligniteler
- Sitopeniler
- Kalp yetmezliği
- Demiyelinizan hastalıklar
- Çok nadir veya belirsiz ilişkili yan etkiler
- Kilo artışı
- Astım
- Granülamatöz akciğer hastalığı
- Pulmoner fibrozis
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- Parestezi
- Nöropati
- Konvülsiyon
- Düşük ayak
- Kolon perforasyonu
- Vezikokolik fistül
- Glomerülonefrit
- Proliferatif lupus nefriti

Anti-TNF ilaçlara karşı gelişen antikorlar hem ilacın etkinliğini azaltmakta hem de oluşabilecek ciddi alerjik yan etki riskini artırmaktadır. Kullanılan anti-TNF ilaç türüne göre antikor gelişme riski değişmektedir. Anti-TNF kullanan kişilerde anti-nükleer antikor (ANA), anti-doluble strained DNA (anti-dsDNA), antifosfolipid antikor ve ilaca karşı antikor gelişme riski artmıştır. Ayrıca antikor gelişme riskini etkileyen çeşitli faktörler bulunur; ilaç dozu, tedavi süresi ve takvimi, genetik, yaş, cinsiyet, hastalık türü ve aktivitesi, ilacın metabolizma olma hızı, ilacın solubitesi, hastanın beslenme durumu, ek medikal tedavi durumu vb.³⁴

2.3.3. Anti-TNF İlaçlar ve Tüberküloz

Normalde tüberküloz basilleri ile karşılaşma sonrası ilk yanıt doğal immünite ile başlar. Pulmoner makrofajlar basilleri fagosite eder. Hedef, sitokin aracılı makrofaj aktivasyonu yardımıyla, fagosite edilen basillerin öldürülmesidir. Bu süreçte granülom oluşmaya başlar. Böylece basillerin yayılması önlenir. TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinler, ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin sunumunu ve ortamdaki kemokin düzeyini artırarak dolaşımdaki nötrofil ve monositlerin alveolar ve intestisyel alana g etmesini uyarır. Granülom oluşumunda başlıca önemli sitokinler; TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-15 ve IL-1 β 'dir. TNF- α bir yandan da lokal lenf bezlerindeki dendritik hücrelerin daha iyi antijen sunumu için olgunlaşmasına katkıda bulunur. Olgunlaşmış hücrelerin antijen sunduğu efektör T hücreleri de TNF- α ve IFN- γ üretir. Özellikle IFN- γ , basilleri fagosite etmiş makrofajların enzimatik aktivitesini uyararak basillerin daha etkin olarak öldürülmesine katkıda bulunur.³⁵⁻³⁷ Sonuç olarak TNF- α IFN- γ 'nın da yardımıyla granülom yapısının şekillenmesinde ve sürekliliğinde oldukça önemlidir. Kısaca, TNF- α özellikle granülom oluşumunda ve sürekliliğinde vazgeçilmez sitokin olduğu için, TNF- α eksikliğinde granülomatöz enfeksiyonlar özellikle TB n plana çıkmaktadır.

Romatizmal hastalıkların tedavisinde TNF- α antagonistleri kullanılmaya başlandıktan sonra bu hasta grubunda immünolojik etkilenim sonucunda TB insidansında artış saptanmıştır. TNF- α antagonistleri ile ilişkili TB olguları daha sıklıkla non-pulmoner veya

yaygın enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır.³⁸ TB enfeksiyonları ya TNF- α antagonistleri başlandıktan kısa bir süre sonra LTBE ya da daha ileri tedavi sürecinde yeni TB enfeksiyonu ile olmaktadır.

LTBE riski sebebiyle bütün hastalar, TNF- α blokörü tedavisi başlanmadan önce taranmalıdır.³⁹ TNF- α blokörü başlamadan önce fizik muayene ve anamneze ek olarak akciğer grafisi, TDT, İGST ile hastaların taranması kabul gören yaklaşımdır. TDT testini doğrulamak amacı ile İGST giderek artan oranlarda kullanılmaktadır.^{40,41} RAED kılavuzuna göre TDT sonucu ≥ 5 mm olan hastalara İNH profilaksisi başlanması önerilmektedir. İGST sonucu pozitif gelen hastalara da profilaksi başlanması önerilmektedir.^{35,40}

Ülkemizde de anti-TNF başlanacak hastalarda TB riskini azaltmak amacıyla, Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği (RAED)'nin yayınladığı bir kılavuz bulunmaktadır. Bu kılavuza göre TDT sonucu ≥ 5 mm olan hastalara 1 ay önce başlamak üzere, 9 ay İNH profilaksisi önerilmektedir. TDT değerleri 0- 4 mm arası olan hastalara 1-3 hafta sonra TDT'nin tekrarlanması önerilmektedir. Tekrarlanan TDT 5 mm ve üzerinde çıkarsa, 1 ay önce başlamak ve en az 9 ay devam etmek kaydıyla İNH kullanımı önerilmektedir. Buna karşın, ikinci TDT sonucunun tekrar 0- 4 mm çıktığı durumlarda, LTBE tedavisi gerekli değildir. Bununla beraber, hekim hastası için belirlediği risk durumuna göre, 0- 4 mm TDT sonucuna rağmen LTBE tedavisine başlama kararı verebilir.⁴⁰

Ayrıca TDT değeri; 0- 4 mm: Majör immünsüpresyonda olan (örneğin; diğer immünsüpresif tedaviye ek TNF- α blokör tedavi alan hastalar) ve TB gelişimi için başka belirgin risk faktörü olanlar (örneğin; akciğer grafisinde fibronodüler görüntüsü olanlar, ev içinde aktif TB olan varsa)

5- 9 mm: Epidemiyolojik risk faktörleri olup TNF- α blokör tedavi alacak olanlar (endemik ülkede doğmuş olanlar, anormal akciğer grafisi olanlar, aktif TB olduğu bilinen biriyle teması olanlar)

10 mm ve üzeri: TNF- α blokör tedavisi kullanacak olan tüm kişiler profilaksi almalıdır.

Aktif TB enfeksiyonu tespit edildiği anda TNF- α blokörü kullanımı kontrendikedir ve tedavi sırasında tüberküloz gelişirse anti-TNF tedavinin hemen kesilmesi gereklidir.⁴⁰

RAED Güvenli Anti-TNF Kullanımı Kılavuzu ⁴⁰

1. Anti-TNF tedaviler aktif TB hastalığı olan hastalara, TB tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez.

2. Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hastada, anamnez, akciğer grafisi ve TDT ile LTBE varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif TB hastalığı kuşkusu varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve göğüs hastalıkları ve Tüberküloz uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir. Kuşkulu olgularda, akciğer dışı tüberküloz olasılığı göz ardı edilmemelidir.

3. Eğer akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş TB ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, geçtiğimiz 1 yıl içinde tüberkülozlu bir hasta ile yakın temas öyküsü bulunmuyorsa ve TDT negatif (1- 4 mm) ise, bu durumda öncelikle tekrar TDT yapılması önerilir. Tekrarlanan TDT yine 1- 4 mm çıkarsa, bu hastalara koruyucu tedavi gerekli değildir. Bununla beraber hastayı izleyen hekim, belirlediği risk durumuna göre risk/yarar oranını gözетerek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.

4. Aşağıdaki koşullarda, 9 ay boyunca İNH ile TB koruyucu tedavisi önerilir:

a. Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar

b. Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan ancak aktif TB hastalığı dışlanmış hastalar

c. Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif TB'li bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar

d. TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar

2.4. Tüberküloz

2.4.1. Tarihçe

Tarih öncesi çağlardan beri bilinen ve insanlık tarihi kadar eski bir geçmişe sahip olan tüberküloz, Nikiforuk'un "Mahşerin Dört Atlısı. Salgın ve Bulaşıcı Hastalıkların

Tarihi” isimli kitabına giren ve zengin, fakir, köylü, şehirli ayırımı yapmaksızın toplumun her kesimi öldüren bir hastalıktır. Çok bulaşıcı, uzun inkübasyon süresi olan enfeksiyöz bir hastalıktır.⁴² Tüberküloz hakkında ilk bilgiler, İsa’nın doğumundan 3000 yıl önce Nil nehri kıyısında şimdiki adı ile Dar Abu-El-Naga olan bir kasabada yaşayan ve kanlı balgam çıkararak ölen genç bir kıza kadar uzanmaktadır. İsa’nın ölümünden 1000 yıl önce yaşamış rahip olan Nesperehan’ın mumyasında Pott apsesi bulunduğu saptanmıştır.

Günümüzde de önemini giderek artan bu hastalığa tarihsel süreçte birçok isim verilmiştir. Hastalık insanı eriterek öldürdüğü için “Tüketim Hastalığı”(Consumption), hastaları soldurarak yok ettiği için “Beyaz Ölüm” veya “Beyaz Veba” (White Death, White Plaque) ve asırlar boyu birçok kişinin yaşamını sonlandırdığı için “Ölüm Kaptanı” (Captain of the Death) olarak yakıştırmalar yapılmıştır.⁴²⁻⁴⁴

İlk kez 1882 yılında Robert Koch tüberküloza neden olan etkeni bulmuştur. 1891 yılında benzer şekilde Koch fenomenini tanımlamıştır. 1907-1921 yılları arasında çalışan Calmette ve Guerin halen korumada en önemli silah olan BCG (Bacillus Calmette-Guerin) aşısını bulmuşlardır. BCG aşısı, Türkiye’de ilk defa 1926 yılında Prof.Dr. Refik Güran tarafından ağızdan uygulanmıştır. Avrupa’dan yeni uygulama tekniklerini öğrenen sağlık ekiplerinin çalışmalarıyla BCG aşısı üretimi 1948 yılında Prof.Dr. Tevfik Sağlam tarafından ilk defa intradermal uygulanmıştır. Selman Waksman ise 1944 yılında streptomisini bulmuş ve ilaçla tedavi dönemi başlamıştır. Sonraki yıllarda günümüzde kullanılan diğer ilaçlar bulunmuştur.^{43,45,46}

2.4.2. Tüberküloz Epidemiyolojik Ölçütler

1-Tüberküloz mortalitesi: Bir toplumda 1 yılda tüberkülozdan ölenlerin oranıdır.

2-Tüberküloz insidansı: Bir toplumda 1 yıl içinde bulunan yeni tüberkülozlu olgu oranıdır. Tüberküloz insidansı, bakteriyolojik incelemenin tanım ve kalitesine, yeni olgu tanımı ve olgu bulma çalışmalarına, kayıt ve ihbar sistemine çok yakından bağlı olduğu için güvenilirliği tartışmaya açıktır.

3- *Tüberküloz prevalansı*: Belirli bir zamanda bir toplumdaki tüm tüberkülozlu hastaları gösterir. Tüberküloz prevalansının önemi bir toplumdaki enfeksiyon kaynaklarının miktarını göstermesidir.

4- *Tüberküloz enfeksiyon prevalansı*: Tüberküloz enfeksiyonu organizmanın Tüberküloz basili ile karşılaşp buna karşı bir alerjik reaksiyon geliştirmesidir ve bu da BCG aşısı yapılmamış kişilerde TDT pozitifliğine karşılık gelir. Enfeksiyon prevalansı sonuçta toplumdaki basille karşılaşmış olguların oranını, bir başka deyişle enfeksiyon havuzunu gösterir.

5- *Yıllık enfeksiyon riski*: Bir toplumda belirli yaş grubundaki Tüberküloz basili ile enfekte olmamış kişilerin bir yıl içinde enfekte olma olasılığıdır. Yıllık enfeksiyon riski çalışmaları tüberkülin testi ile yapıldığı ve olgu bulma ve kayıt sistemlerinden etkilenmediği için, TB prevalans ve insidansından daha kolay ve nesneldir.⁴⁷

2.4.3. Dünyada Tüberküloz Sorunu

DSÖ'nün 2019 TB Raporu'nda küresel olarak, tahmini 10 milyon insanın 2018'de TB ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Dünya çapında bu olguların 5,7 milyonu erkek, 3,2 milyonu kadın, 1,1 milyonu çocuk olduğu bildirilmiştir. Hastalık yükü ülkeler arasında büyük ölçüde değişmektedir. Dünyada sekiz ülke yeni olguların % 66'sını oluşturmaktadır. Bunlar; Hindistan, Çin, Endonezya, Filipinler, Pakistan, Nijerya, Bangladeş ve Güney Afrika'dır.

Küresel olarak, TB mortalite oranı 2000- 2018 yılları arasında % 42 azalmıştır. Enfekte olma hızı yılda 100.000 nüfusa ortalama 130 civarındadır. 2018'de HIV negatif insanlar arasında TB ölümleri tahmini 1,2 milyon olurken (2000 yılında 1,7 milyon % 27 azalma) ve HIV pozitif insanlar arasında 251000 ölüm (2000'de 620.000 % 60 azalma) olmuştur.

Coğrafi olarak, 2018'deki TB olgularının çoğu Güneydoğu Asya (% 44), Afrika (% 24) ve daha düşük yüzdelere sahip Batı Pasifik (% 18) Doğu Akdeniz'de (% 8), Amerika (% 3) ve Avrupa (% 3) dağılımında olduğu bu raporda bildirilmiştir. Ek olarak ilaca dirençli

TB'nin halk sağılığı tehditi olmaya devam ettiğı raporda belirtilmiştir. 2018'de yaklaşık yarım milyon yeni rifampisine dirençli TB olguları bildirilmiştir.¹⁰ Dünya geneli ve DSÖ bölgelerine göre, TB hastalık yükü ile ilgili veriler Tablo 2'de görölmektedir.^{10,48}

Tablo 2. DSÖ Bölgelerine Göre Tahmini TB Hastalık Yükü, 2017 (Yüz bin nüfusta)*

Bölge	Tahmini İnsidans (100.000'de)	Tahmini Mortalite (%)
Afrika Bölgesi	237	63
Güney Doğı Asya Bölgesi	226	33,4
Doğı Akdeniz Bölgesi	113	13,43
Bati Pasifik Bölgesi	94	5,16
Avrupa Bölgesi	30	3,14
Türkiye Bölgesi**	17	0,53
Amerika Bölgesi	28	2,4
DÜNYA GENELİ	133	21

*Hızlar, nokta tahmin değerlerini göstermektedir.

**Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.

2.4.4. Türkiye'de Tüberküloz Sorunu

DSÖ'nün Küresel Tüberküloz 2017 Raporuna göre Türkiye'nin 2016 nüfusu 79.814.871, yıl içinde tanı konan yeni TB hasta sayısı 11.442, TB insidansı 15,3 olarak bildirilmiştir. Türkiye'nin 2016 yılı tahmini insidans hızı yüz binde 18 ve tahmini mortalite hızı yüz binde 0,62 olarak verilmiştir. Türkiye'nin, 2015 yılı yeni+nüks olgularda tedavi başarısı %87 ve önceden tedavi görmüş olgularda tedavi başarısı %46'dır.⁴⁹

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Verem Savaş 2018 yılı raporu TB hasta verileri: Toplam 12.417 TB hastası 2016 yılında verem savaşı dispanserleri kayıtlarına girmiştir. Hastaların 7.132'si (%57,4) erkek, 5.285'i (%42,6) kadındır. Erkek/Kadın oranı 1,3'tür. Olgu hızının yaş gruplarına dağılımı incelendiğinde, 15- 24 yaş grubundan başlayarak yükseldiğı, 65 ve üzeri yaşlarda en yüksek düzeye (yüz binde 33,3) ulaştığı görölmektedir. Toplam 12.417 hastada yeni olguların oranı %92,1 (11.442) iken önceden tedavi görmüş olguların oranı %7,9'dur (975). Önceden tedavi görmüş olguların toplam hasta içindeki oranları; %6,0 (744) nüks, %1,3 (167) tedaviyi terkten dönen, %0,5 (62) tedavi başarısızlığından gelen ve %0,02 (2) kronik olgudur. Hastaların %61,3'ü

(7.616) akciğer tutulumu, %33,6'sı (4.169) akciğer dışı organ tutulumu, %5,1'i (632) hem akciğer hem de akciğer dışı tutulum göstermiştir. 2016 yılında AC (akciğer) TB olan 8.248 hastada yapılan bakteriyolojik tetkikler incelendiğinde; mikroskopi yapılma oranı %93,5 (7.713), mikroskopi yapılanlar içinde mikroskopi pozitiflik oranı %59,8 (4.610); kültür yapılma oranı %87,1 (7.181), kültür yapılanlar içinde kültür pozitiflik oranı %81,5 (5.855); kültür pozitif olgularda ilaç duyarlılık testi yapılma oranı ise %96,0 (5.620) bulunmuştur. İlaç duyarlılık testi yapılan toplam 6.037 hastanın (5.620 AC+ 417 AC dışı) sonuçları incelendiğinde; %19,2'sinde (1.161/6.037) en az bir ilaca direnç saptanmıştır. En yüksek oranda direncin %11,9 ile (720/6.037) izoniyazide karşı geliştiği görülmüştür. İzoniyazid ve rifampisin için (her ikisine) ilaç duyarlılık testi yapılan 6.028 olgunun 200'ünün (%3,3) çok ilaca dirençli (ÇİD- TB) olduğu tespit edilmiştir. Toplam 12.417 TB olgusundan 60'ının HIV (+) olduğu tespit edilmiştir.⁵⁰ 2005- 2016 yılları arasında yıllara göre TB insidans hızları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Yıllara Göre TB İnsidans Hızları, 2005- 2016 ⁵⁰

YIL	Nüfus*	Yeni Olgu Sayısı	Nüks Olgu Sayısı	Yeni+Nüks Olgu Sayısı	İnsidans** (100.00'de)
2005	68.860.540	18.753	1.509	20.262	29,4
2006	69.729.970	18.544	1.534	20.078	28,8
2007	70.586.256	17.781	1.460	19.241	27,3
2008	71.517.100	16.760	1.314	18.074	25,3
2009	72.561.312	15.943	1.177	17.120	23,6
2010	73.722.988	15.183	1.070	16.253	22,0
2011	74.724.269	14.417	990	15.407	20,6
2012	75.627.384	13.535	870	14.405	19,0
2013	76.667.864	12.352	818	13.170	17,2
2014	77.695.904	12.253	855	13.108	16,9
2015	78.741.053	11.803	747	12.550	15,9
2016	79.814.871	11.442	744	12.186	15,3

**İnsidans: Yeni+Nüks Olgu Sayısı / Nüfus x 100.000

2005 ve 2006 yıllarında TÜİK'in (Türkiye İstatistik Kurumu) nüfus projeksiyonları, 2007 yılından itibaren adrese dayalı nüfuslar kullanılmıştır.

*2016 raporundan itibaren 2005 ve 2006 yılı nüfus projeksiyonları TÜİK'in veri tabanından güncellenmiştir.

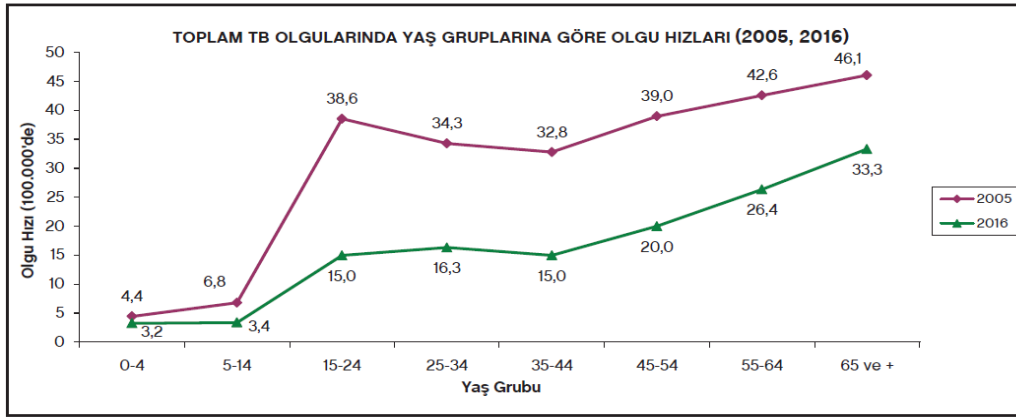
2.4.5. Dünyada ve Türkiye’de Çocuk Tüberkülozu Sorunu

Çocukluk çağı Tüberkülozu dünya çapında TB yükünün önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Çocukluk çağı tüberkülozu toplumda TB yükünün devam ettiğini göstermesi bakımından da önemlidir.^{51,52}

Dünyada 205 bölgeden alınan ve dünya nüfusunun %99’unu yansıtan kayıtlarla oluşturulan DSÖ 2015 raporuna göre, 2014 yılında 9,6 milyon yeni TB olgusu bildirilmiş olup, bunların 1 milyonunu 15 yaş altı çocuklar oluşturur. Genel olarak 140.000’i çocuk, 1,5 milyon insan TB nedeniyle yaşamını kaybetmiştir.⁵⁴ Çocukluk çağında hastalık, en sık olarak enfeksiyonu izleyen ilk 2 yıl içinde görülmektedir. Genel olarak Mtb ile enfeksiyondan sonra yaşam boyunca hastalık gelişme riski %5- 10 olarak kabul edilir. Bunların yarısında hastalık ilk 2- 5 yıl içinde gelişmektedir. 12 ayın altında enfekte olan bebeklerde hastalık gelişme riski %50 olarak bulunurken, bu oran 10 yaş üstünde erişkin sonuçlarına benzer olarak bulunur.

Çocukluk çağında TB insidansı, düşük gelirli ülkelerde, 1-4 yaşları arasında ve ergenlik döneminde olmak üzere iki yaş döneminde zirve noktaya ulaşır. 10 yaş civarındaki çocuklarda risk düşüktür. Gelişmiş ülkelerde ise yaşa özgü hastalık insidansının yaşlı kişilerde arttığı bilinmektedir. Toplumda enfeksiyon riski azaldıkça, bebekler ve çocukların enfekte ve dolayısıyla hasta olma riskleri de giderek azalır, hastalık daha çok eskiden enfekte olmuş yaşlılarda oluşan reaktivasyon TB şeklinde ortaya çıkmaya başlar.⁵¹⁻⁵⁵

Türkiye’de DSÖ verilerine göre 2014 yılında toplam 13.108 yeni olgu bildirilmiş olup, bu olguların 550’si (%4) 15 yaş ve altındadır. Ülkemizde 2005 yılından itibaren hastaların verileri bireysel olarak kayıt altına alınmış olup, 2013 yılında ilk kez 2011 yılı TB verileri sunulmuştur. Bu verilere göre yeni olgu sayısı yıllar içinde azalmıştır. 2011’de bildirilen toplam 14,417 yeni TB olgusunun, 382 (%2,65)’sini 0- 15 yaş grubundaki çocuklar oluşturmaktadır.⁵³ Türkiye’de 2005- 2016 yılları arasında yaş gruplarına göre olgu hızları Şekil 1’de gösterilmiştir. 2016 yılı Türkiye’de toplam TB olgularının yaş gruplarına ve cinsiyete göre olgu hızları Tablo 4’te, 0- 18 yaş TB olgularının cinsiyete göre olgu sayıları da Tablo 5’te gösterilmiştir.



Şekil 1. Toplam TB Olgularında Yaş Gruplarına Göre Olgu Hızları (2005, 2016) ⁵⁴

Tablo 4. Toplam TB Olgularının Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Olgu Hızları (100.000'de), 2016 ⁵⁴

CİNSİYET	YAŞ GRUBU								TOPLAM
	0-4	4-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	≥65	
Erkek	3,7	2,9	15,3	17,1	17,7	25,9	34,1	41,3	17,8
Kadın	2,8	3,8	14,7	15,6	12,2	14,0	18,8	27,1	13,3
Toplam	3,2	3,4	15,0	16,3	15,0	20,0	26,4	33,3	15,6

Tablo 5. 0-18 yaş TB Olgularının Cinsiyete Göre Olgu Sayısı, 2016 ⁵⁴

YAŞ	CİNSİYET		TOPLAM
	Erkek	Kadın	
0	33	17	50
1	33	24	57
2	28	17	42
3	16	19	35
4	14	11	25
5	16	16	32
6	15	13	28
7	19	20	39
8	16	16	32
9	17	23	40
10	12	12	24
11	12	23	35
12	20	21	41
13	17	38	55
14	44	51	95
15	48	64	112
16	76	86	162
17	92	94	186
18	99	78	177

2.4.6. Morfoloji

Tüberküloz basili olarak da isimlendirilebilen *M. tuberculosis*, aerobik, hareketsiz, spor oluşturmayan; 0,2- 0,6 x 1- 10 µm boyutlarında, hafif kıvrımlı veya düz bir basildir. Gram (-) ya da Gram (+) olarak sınıflandırılmaz. Mikobakteriler hücre duvarındaki lipid düzeyinin yüksek olmasına bağlı olarak karbolfuksin ile boyandıktan sonra asid ve alkolle dekolare edilemez. Bu özellik aside dirençli (ARB) tanımını ortaya çıkarmıştır. Tüberküloz basilinin hücre duvarı diğer bakterilere göre çok daha kalındır ve yüksek oranda lipid içerir. Hücre duvarının dış kısmı mikolik asit denen, 60- 90 karbonlu, uzun ve dallı yağ asitlerinden oluşur. Mikolik asitler arabinogalaktan molekülleri aracılığıyla daha iç kısımdaki peptidoglikan tabakasına bağlanırlar. Hücre duvarının iç kısmını oluşturan peptidoglikan tabakası, tüberküloz basilinin şeklini veren ana yapı olmanın yanı sıra, yapısal bütünlüğün korunmasında da önemlidir. Dıştan içe doğru mikolik asit, arabinogalaktan ve peptidoglikandan oluşan bu sağlam yapı, bir zırh gibi mikobakteri hücrelerini çevreler. Bu yapının sağlamlığı, lipoarabinomannan, mannofosfoinositid, serbest lipid ve polipeptidlerin de katılımıyla, daha da artar.⁵⁶⁻⁵⁸

Normal şartlar altında bir tüberküloz basili 12- 24 saat içerisinde ikiye bölünerek çoğalır. Tüberküloz basilinin kendine has özellikleri olan yavaş üreme hızı ve bilinen birçok ilaca dirençli olmasının temelinde, hücre duvarı geçirgenliğinin az olması yatmaktadır. Geçirgenliğin az olmasında zengin lipid içeriğinin yanı sıra, hücre duvarında bulunan geçiş kanallarının diğer bakterilere göre daha az olması da rol oynamaktadır. Mtb'nin optimal üreme ısı 35- 37°C'dir. Basilin endotoksini ya da egzotoksini yoktur. Ancak hücre duvarı ve sitoplazmada değişik yapıda antijenler içerdiğinden basil hücrelerinin parçalanması ile açığa çıkan komponentler toksiktir ve konakçının hayatını etkilerler.^{57,58}

Tüberküloz basilini diğer bakterilerden ayıran diğer bir özelliği de, özel çevre şartlarına adaptasyon yeteneğinin daha fazla olmasıdır. Bu adaptasyon yeteneği bakterinin aerobik şartlarda ağırlıklı olarak karbonhidrat kullanmasını sağlarken, mikroaerofilik şartlarda lipid kullanımı ön plana çıkar. Ortamda bulunan magnezyum ve demir miktarının fazla olması, bu moleküllerin artmış kullanımı sonucunda tüberküloz basilinin virulansının

artmasını sağlar. Tüberküloz basili tarafından ortama salınan hidrofilik peptidler çevredeki demir moleküllerini toplar. Toplanan demir molekülleri, hücre duvarında bulunan ve mikobaktin adı verilen hidrofobik yapılar tarafından sitoplazmaya taşınır.^{57,59}

Tüberküloz basili aerobik solunumda son elektron alıcısı olarak oksijeni kullanır. Bu nedenle akciğerler, özellikle de üst loblar, TB basilinin en iyi üreyebildiği vücut bölgeleridir. Üreme için karbondioksit de gereklidir ve özellikle kültür ortamında %5- 10 karbondioksit bulunması daha iyi üreme sağlar. Mtb özellikle besi yerinde üremesi sırasında oluşan H₂O₂ ve diğer peroksitler gibi toksik oksijen radikalleri, bakterinin sahip olduğu katalaz-peroksidaz enzimi tarafından ortadan kaldırılır. Böylece uzun inkubasyon süresi boyunca bu toksik radikallerin birikerek TB basiline zarar vermesi önlenir.⁶⁰ Mtb bu özellikleri ile insan yaşamını tehdit eden önemli bir mikroorganizma özelliğini taşımaktadır.

2.4.7. Patogenez

2.4.7.1. Genel patogenetik süreç

TB, Mtb aerosollerin akciğerde inhalasyon ile alveollere girişiyle başlar. Daha nadiren sindirim sistemi, deri, müköz membranlar ve konjunktiva da giriş noktaları olabilir. Giriş yolu akciğer olduğu zaman, fagositik reseptörlere bağlanan Mtb alveoler makrofajlar, dendritik hücreler ve kan dolaşımından gelen monositler içeri girer. Bunlar sonucunda TB basiline karşı immün yanıt ortaya çıkar ve bu oluşan immün yanıt genel patogenetik süreçte esas rolü oynar.⁶¹

Alveolar makrofajlar içinde çoğalan mikroorganizma primer odak oluşturur. Bu lokalize pnömonik olay, primer parankimal (Ghon) odağı olarak adlandırılır ve mikroorganizmaların biriktiği alanda oluşur. İlk 4- 6 hafta Ghon odağı içinde mikroorganizmalar çoğalır. Enfeksiyonun erken döneminde TB basili bölgesel lenf nodlarına yayılır veya kan dolaşımına geçer. Primer odak, bölgesel lenf nodları ve komşu lenfatikler primer TB kompleksi (Ghon kompleksi) olarak adlandırılır. Hücresel

immünitenin 2- 12 haftada gelişmesi ile primer odak çevrelenir, odak çevresindeki enflamasyon artar ve granülom oluşur.⁶²

TB patogenezi evrelere 5 evrede incelenir.

Evre 1: Başlangıç Evresi (Birinci Hafta)

TB basilinin inhalasyonu ile başlayan dönemdir. Bu evrede alveolar makrofajların mikrobisidal gücü ve basilin virülans özellikleri sonucu belirler. Alveolar makrofajlar basilin akciğere yerleşip yerleşmemesinde belirleyici rol oynar.

Evre 2: Basillerin Çoğalma ve Yayılma Evresi (2- 3 Hafta) (Simbiozis)

Bu evrede TB basili yaşamak için kendisinin makrofajca alınmasına yardımcı olmak zorundadır. Güçlü virulan basil alveolar makrofaj içinde çoğalır, makrofajı parçalar ve sekrete edilen kemotaktik faktörlerin etkisi ile dolaşımdaki inaktif makrofajların lezyon bölgesine gelmesine neden olur. Bu aşama konak ve basilin tam bir ortak yaşam sergiledikleri dönemdir. Basil yüklü makrofajlar, lenfatiklerle bölgesel lenf nodlarına taşınır, burada da kontrol altına alınamazlarsa lenfohematojen yol ile tüm vücuda yayılarak çoğalmaya devam ederler.

Evre 3: Hücre Aracılı İmmün Yanıt ve Geç Tip Aşırı Duyarlılığın Gelişimi (3- 9 hafta)

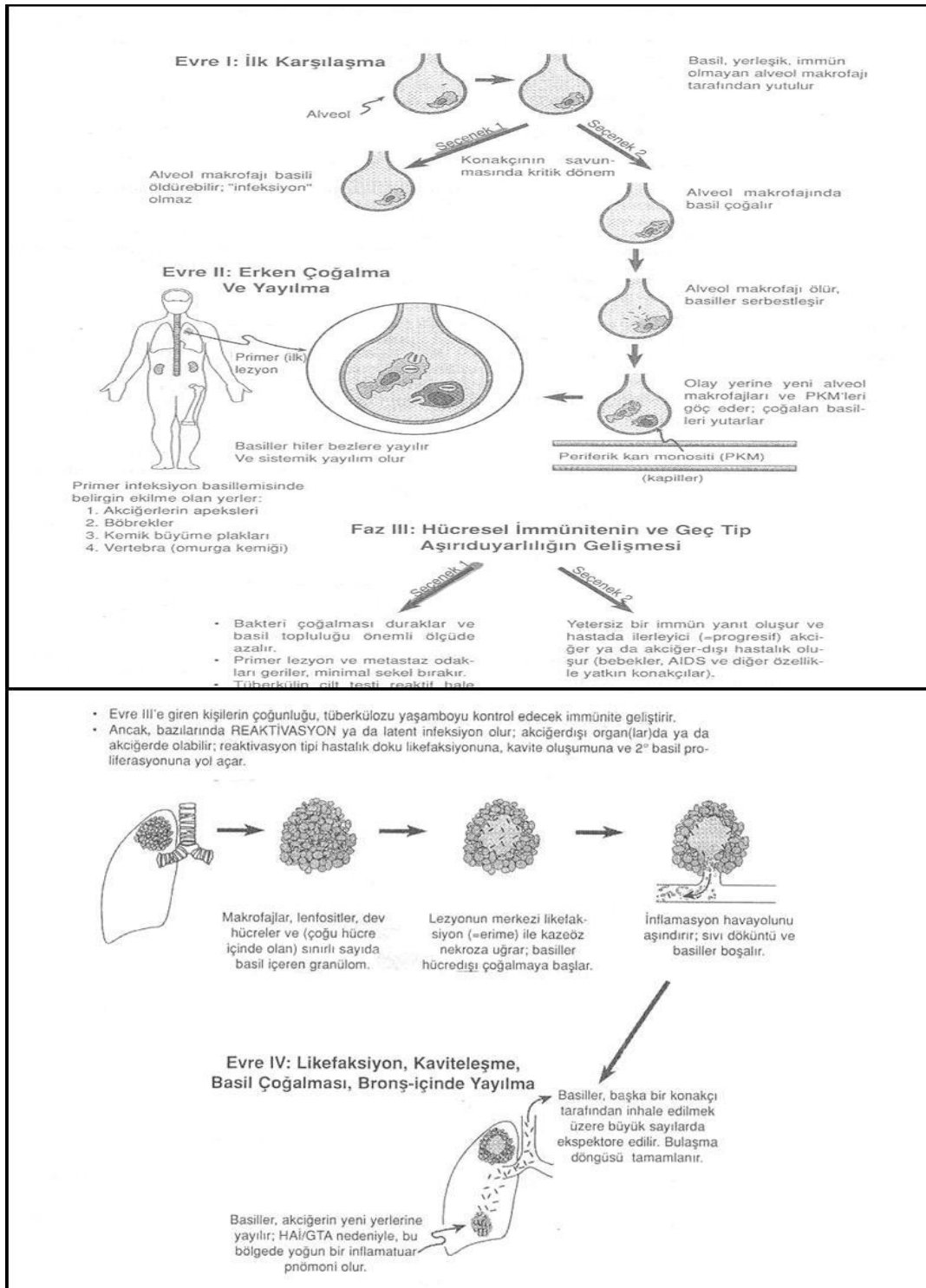
Bu evredeki lezyonlardaki basil sayısı hücresel immün yanıt ile yok edilemeyecek kadar fazladır. Gelişen geç tip aşırı duyarlılık yanıtı basillerin logaritmik çoğalmasını durdurur ve oluşan granülomların merkezinde kazeöz nekroz odaklarının gelişmesine yol açar. Bu odaklarda basiller canlılıklarını sürdürebilir, fakat uygun olmayan ortam koşulları sebebiyle çoğalamaz duruma gelirler. Kazeöz dokulardaki basillerin bir kısmı ölür, bir kısmı dorman halede kalırlar. Basilin akciğerlerde ilk yerleştiği orta alt akciğer zonlarındaki primer lezyon (Ghon odağı), hiler ve paratrakeal lenfatiklerle birlikte primer kompleksi oluşturur. Aktif hale gelen makrofajlar tarafından aktivasyon ile cilde enjekte edilen tüberküloproteine gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşur. Bu TDT temelini oluşturur. TDT primer enfeksiyondan sonra yaklaşık 3- 8 hafta içinde genellikle pozitifleşir.

Evre 4: Hücre Aracılı İmmün ve Geç Tip Aşırı Duyarlılık Yanıtları Arasındaki Karşılıklı Etkileşim

İmmün sistemi yeterli kişilerde eğer kazeöz odak erimezse, gelişen süreç hücre aracılı immün yanıt ile durdurulur. Tüberkülin etrafı fibröz bir duvarla çevrilerek ortadaki kazeöz odak yoğunlaşır ve yaşam boyu süreç durdurulur. Ancak kazeöz odaktan basil kaçıışı olur ve basil aktive makrofajlardan tarafından tutulup yok edilmezse geç tip aşırı duyarlılık yanıtı tekrarlanarak makrofajlar öldürülmeye devam edilecek, gelişen kazeöz nekroz daha geniş ve şiddetli olacaktır. Gelişen 0,1- 1,3 mm çapındaki kazeöz odaklar makrofajlar tarafından hiç iz bırakmadan temizlenir, 2- 8 mm çapında olanlar hidrolitik enzimlerle eritilir ve geride fibröz bir doku oluşur, 5- 20 mm çapındakiler ise çevresi fibröz bir kapsülle çevrili tüberkülomları oluşturur. Sonuçta immün sistemi yeterli kişilerde basillerin yok edilmesi ile süreç durdurularak sadece TDT pozitifliği ile primer enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde ise genişleyen kazeöz nekrozların akciğerde doku hasarına neden olduğu ve klinik olarak primer TB hastalığı geliştiği bildirilmiştir.

Evre 5: Erime ve Kavite Oluşumu

Bu evre genellikle primer enfeksiyon veya hastalık sonrası endojen reaktivasyon ya da ekzojen reenfeksiyon sonrası gelişen akciğer tüberkülozunda görülmektedir. Nadiren primer tüberkülozda hücreli immün yanıt yeteri kadar güçlü olsa bile süreç ilerleyip kavite oluşabilir.^{63,64} Hücre aracılı immünite, geç tip aşırı duyarlılık gelişmesi ilgili bugünkü yaklaşım Şekil 2'de gösterilmiştir.⁶⁵



Şekil 2. Edinsel Hücre Direnci ve Doku Hasarı Yapan İmmün Yanıtın Gelişmesi ile İlgili Kavrayış⁶⁵

2.4.7.2. Tübeküloz etkeni immünolojisi

İnhalasyon yolu ile akciğere giren Mtb'nin büyümesi, kazanılmış bağışıklık ve enflamasyon sürecini başlatması süre alır. Mikobakteriyel hücre duvarının fenolik glikolipid, fosfotidilinositol mannositler, lipoarabinomannan ve lipoproteinler gibi bazı parçaları immünmodülatör aktiviteye sahiptir ve Toll-like reseptörler (TLR) ile birlikte makrofaj ve dendritik hücrelerin diğer reseptörleri tarafından tanınırlar. Bunlar hem koruyucu ve hem de patolojik immünite yanıtı oluşumunu stimüle eder. Mtb ile karşılaşan kişilerin çoğunda doğal bağışıklık enfeksiyondan koruyamaz ve bakteriyel büyümenin engellenmesi, korumanın sağlanması için Th1 sitokinler gerekir. Bu kişilerde koruyucu olmasına karşın kazanılmış bağışıklık strelizasyon sağlayamaz ve latent enfeksiyon sürer. Vücutta zararlı bir maddeye karşı ilk ortaya çıkan yanıt olan nötrofiller mikobakteriyel büyümede önemli rol oynarlar.

Mtb, CD48 aracılığı ile mast hücrelerini uyarak nötrofil aktivasyonu ve granülom bütünlüğünün sağlanmasında rolü olan histamin, heksosaminidaz gibi hazır ve IL-6 ve TNF gibi de novo yapılan mediyatörlerin salınmasına neden olur. Mtb'den salınan antijen ve erken sekretuar antijenik hedef (ESAT-6) gibi sekretuar proteinler sadece makrofajlar ve dendritik hücrelerin değil aynı zamanda mast hücrelerinin de aktivasyonuna neden olur.

Alveolar makrofajlar, hava yolundan mikroorganizmaya giren partiküllerin eliminasyonunda hayati rol oynamaları nedeni ile tüberkül basili ile ilk karşılaşan hücre grubu olarak kabul edilmektedir. Makrofajlardaki birincil Mtb reseptörleri mannoz reseptörü ve kompleman reseptörü-3 (CR-3)'tür. Bunun dışında CR-1, CR-4, CD14 ve "scavenger" reseptörleri de Mtb'yi tanıyıp bağlanabilir. Pulmoner sürfaktan proteini A da basilin makrofaj içine alınmasını artırır. Sonuçta, reseptör aracılığı ile makrofaj içine alınan basil fagozom içine yerleşir, ancak normalde olan fagozom lizozom birleşmesi sonucunda olan degradasyonu engeller. Mtb, sfingozin kinaz aktivitesi ve bunu izleyen kalsiyum sinyal yolunu inhibe etmesinin yanında fagozomal aktin birleşimini engeller. Bunun yanında mannosile lipoarabinomannan ve protein kinaz a da fagozomun lizozomal kompartmana transportunu bozar. Dendritik hücrelerin ise öncelikli kullandığı reseptör DC-

SIGN'dır. Mikobakterilerin dendritik hücrelerde farklı reseptörler ile ilişkisi sonucundan IL-10, IL-12, TNF- α ve IL-6 yapımı indüklenir. TLR bağımlı dendritik hücre olgunlaşması, CD-40, B7.1, B7.2 ko-stimülatör moleküllerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış ile birlikte kemokin reseptör CCR7'de de artışı içeren fenotipik değişiklikler ile karakterizedir. Antijen alımından sonra olgunlaşan dendritik hücre, antijeni naif T hücrelerine sunarak kazanılmış immün yanıt gelişimini başlatacağı lenf noduna göç eder. Koruyucu immünite yanıtında dendritik hücre, T hücre yanıtının Th1 yönünde farklılaşmasını uyaran sitokinleri salgılar. Mtb ile enfekte antijen sunan hücrelerden salınan IL-1 β , dendritik hücrenin matürasyonunu önler. Mtb, lipid antijen ekspresyonunu ve CD1 ekspresyonunu da engeller.

TB yanıtında en önemlileri olan TLR-2 ve TLR-1 basil duvarındaki fosfatidil inositol mannosidleri ve 17-kDA lipoproteini tanır. TLR-2 ile birlikte TLR-9 da konak direncine katkıda bulunur. Bu nedenle de TLR'ler doğumsal hücresel yanıt ile sonrasında gelişen kazanılmış immünite yanıt arasında bağlantı kurmuş olur.

“Naturel killer” hücreler Mtb enfeksiyonunun erken döneminde akciğerde toplanır, sayıca artar ve immün yanıtın farklı bölümlerini aktive ederler. Bununla birlikte, TLR bağımlı şekilde NK hücre reseptörlerini kullanarak, Mtb ile enfekte makrofajlar için sitotoksitelerini artırır. Ayrıca, birincil IFN- γ kaynağı haline gelirler. Böylece de doğal ve kazanılmış immün yanıtı birbirine bağlarlar. Akciğer içindeki sayısı makrofajlardan çok daha yüksek olan epitel hücrelerin immün yanıtta net rolü bilinmemekle birlikte, IL-8 salgılamaları ile immün yanıtı arttırdıkları ancak bu etkinin enfeksiyon ilerledikçe azaldığı düşünülmektedir. Ayrıca, enfeksiyonun ilk dönemlerinde defensin ekspresyon etmeleri nedeni ile de bağışıklık yanıtına katkıda bulunurlar, ancak bu ekspresyon ilerleyen hastalık ile birlikte azalır.

Tüberkülozda kazanılmış immünite yanıtında diğer intrasellüler enfeksiyonlardaki gibi hücresel immünite temel görevi üstlenir. Th1 tipi immün yanıtın tübüküloz enfeksiyonuna karşı en büyük görevi üstlendiği düşünülmektedir. CD4 T hücrelerinin ana görevleri makrofajları aktive edip basil yıkımını artıran IFN- γ sitokinlerin yapılması ve

CD8 T hücre aracılı yanıtın gelişmesine yardımcı olmaktadır. CD8 T hücreler, sitokin yapımı ve bakteriyel lizis ile tüberkulozu kontrol ederler. TB enfeksiyonunda, konvansiyonel CD4 ve CD8 hücrelerinden önce aktive olan CD4-CD8- $\gamma\delta$ T hücreler, sadece peptid olmayan antijenlere karşı yanıt oluşturlar. Akciğerde, bakteri başlangıçta düşük sayıda depolandığında, $\gamma\delta$ T hücreler tarafından salınan IL-23'e yanıt olarak IL-17 oluşturulup nötrofillerin bölgeye göçünü sağlarlar. Bu, enfeksiyona karşı erken aşamalarda direnç sağladıklarını göstermektedir.

Hümmoral immün yanıtın parçası olan antikorlar ise intrasellüler yerleşimleri sebebiyle TB basiline karşı önemli koruyucu rol üstlenmez, ancak enfeksiyonun erken dönemlerinde, bakterinin mukozal yüzeylerden girişini engellemek gibi önemli koruyucu görev yapabilirler. Bunlara ek olarak, toksinlerin nötralizasyonu, opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, sitokin salınımının artırılması ve antikor aracılı sitotoksiste gibi mekanizmalar ile immüniteyi artırabilirler.⁶⁶⁻⁶⁸

2.4.7.3. Tüberküloz immünopatogenezi

Tüberküloz modelleri ağırlıklı olarak IL-12 ve IFN- γ gibi T helper tipi sitokin yanıtını göstermektedir. İki alt üniteden (p40 ve p35) oluşan heterodimerik IL-12, hematopoetik fagositik hücreler ve aktive dendritik hücrelerce salınır ve naif CD4 T hücrelerin Th1 fenotipe polarizasyonunu sağlar. Bununla birlikte prototip bir Th1 sitokini olan IFN- γ yapımını uyarır. IFN- γ yapan Th1 hücrelerin enfeksiyon yerine ulaşması NOS indüksiyonu ile karakterize enfekte makrofaj aktivasyonu ve bakteriyel kontrol ile ilişkilidir. Bunun yanında $\gamma\delta$ T hücrelerinden salınan IL-17 ve dendritik hücrelerin Mtb ile karşılaşması sonucuna oluşan IL-23 de TB patogenezinde enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Net fonksiyonları bilinmemekle birlikte IL-17, kemokin gradiyentlerini uyaran ve enflamasyonu başlatan sitokin olarak tanınmakta, IL-23 ise Th hücrelerinin fonksiyonları ve kalıcılığı için gerekmektedir.

Bunların yanında TNF- α 'nın da tüberküloza karşı olan bağışıklıkta önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu enflamatuvar sitokin mikrobiyatal ürünler ile karşılaşan monosit ve

makrofajlar tarafından üretilir. IFN- γ ile birlikte makrofajların nitrik oksit sentetaz 2 yapımını uyararak intrasellüler çoğalan Mtb'nin öldürülmesini sağlar. Tüberkülozun ateş, kilo kaybı, doku hasarı gibi bulguları TNF- α 'nın patolojik etkilerine benzemektedir. Bu nedenle TNF- α 'nın hem koruyucu olan hem de patolojik olan ikili etkisi olduğu öne sürülmektedir.

TB immün yanıtını azaltan faktörlerden biri de prostaglandin yapımıdır. Hastalığın erken evrelerinde düşük olan PGE₂ (Prostaglandin E₂) konsantrasyonu, iNOS ekspresyonuna katkıda bulunurken, geç evrelerdeki yüksek PGE₂ konsantrasyonu, hücresel immüniteyi azaltarak hastalık progresyonuna sebep olur. TGF- β 'nın da fazla salınması TB patogenezinde rol oynar. TGF- β , hücresel immüniteyi azaltır ve enflamasyon artışını önleyerek doku hasarını engeller. Sonuç olarak pro ve anti enflamatuvar sitokinler arasındaki denge TB patogenezinde anahtar rol oynamaktadır.

Tüberkülozda TGF- β ve Th2 tipi immün yanıt ile ortaya çıkan fibrozis kalıcı solunum disfonksiyonundan sorumludur. Benzer şekilde Th1 hücre aktivitesi ve makrofaj aktivitesini baskılayan ve bazı Th2 yanıtları ile sinerjistik etki gösteren adrenal streoidler de latent Tüberkülozun aktivasyonuna neden olabilmektedir.

LTBE'nin ortaya çıkması ve devamında önemli etkenler primer enfeksiyonun etkin kontrolüne karşı kronik granülomlar içinde oksijen ve besinlerin düşük konsantrasyonları ve TNF- α ve NO yapımından kaynaklanır.⁶⁹

2.4.7.4. Tüberküloz immünogenetiği

İmmün sistemde baskılanmaya yol açan, malnütrisyon, kortikosteroidler ve kemoterapi gibi çevresel etkenler aktif TB hastalığının gelişimine zemin hazırlar. Bunlar yanında, ırklar arası TB yatkınlık farkı da göz önüne alınarak genetik yatkınlığın varlığı üzerinde de durulmaktadır.

Genetik faktörlerden yakın zamanda TB yatkınlık geni olarak belirlenenler arasında kromozom 15 üzerindeki UBE3A ve kromozom 8q12-q13 sayılabilir. Bunlar yanında vitamin-D reseptörü (VDR), IL-12, IL12R B1, IFN- γ , MBL, DRB1 ve SFTPA1/2 genleri

de üzerinde çalışılmış olup tüberküloza genetik yatkınlık rolü olabileceği düşünülen diğer genlerdir. Ancak genetik heterojenite varlığı ve farklı etnik gruplarda farklı risk faktörlerinin var olduğu da görülmüştür. Yakın zamanda önemli bir yatkınlık geni olarak MCP1 de belirlenmiştir. Ayrıca NRAMP1 geninin fonksiyonel aktivitesini inceleyen çalışmalar da pediatrik hastalarda, NRAMP1 aktivite düşüklüğü ile tüberküloz yatkınlık arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Bu genler dışında yaygın enfeksiyona sebep olan Mendelian geçişli bazı mutasyonlar da yaygın TB enfeksiyonuna belirgin yatkınlık oluşturmaktadır. Bunlardan ilki, BCG aşısı sonrası ilerleyici hastalık geliştiği saptanan bebeklerde gösterilmiş olan IFN- γ ve IL-12 sinyal ileti yolağını etkileyen mutasyonlardır. NF κ B inhibitör kompleksinin regulatuar ünitesi olan NEMO genindeki moleküler defektlerin de NF κ B aktivasyonu ve azalmış TLR aktivasyon yanıtı ve TNF'e neden olarak, ağır TB enfeksiyonuna yatkınlık oluşturduğu gözlenmiştir. Bu bozuklukların bazıları otozomal resesif, bazıları otozomal dominant geçiş göstermektedir ve bu bozuklukların ağırlığı hastalığa yatkınlığın derecesiyle ilişkili görülmektedir. Ancak, çevresel koşulların da hastalık ilerlemesi için önemli etkisi olduğu göz önüne alınca, gen-çevre ilişkisinin hastalığa yatkınlıktaki genetik heterojenliği maskeleyebileceği akılda tutulmalıdır.^{70,71}

2.4.8. Tüberküloz Enfeksiyonu ve Hastalığı

TB iki aşamalı bir hastalıktır. Birinci aşamada, basiller akciğerlere gelmekte ve primer TB enfeksiyonu veya hastalık kliniği oluşturmaktadır. Primer TB enfeksiyonunun genelde sessiz seyredip latent döneme girmesinden sonra veya primer TB hastalığının iyileşmesinden sonra bireyin yeniden hastalandığı ikinci aşama da postprimer TB olarak kabul edilmektedir.⁷²

2.4.8.1. Primer Tüberküloz

Kişinin tüberküloz bakterileriyle ilk defa enfekte olmasıdır. Solunum yoluyla alınan TB basilleri genellikle alt loblarda ve plevra altında yerleşirler. İlk yerleşim yerinde

toplanmakta olan makrofajlar epiteloid hücrelere dönüşür. Bunlar birleşerek langhans tipi dev hücreleri oluştururlar, etrafları lenfositlerle çevrilir ve granülom meydana gelir. Bu yapıya ‘Ghon’ odağı denir. Bölgesel lenf bezlerine yayılan basiller burada da aynı granümatöz olaya neden olur. Akciğerdeki primer periferik lezyon ve beraberinde büyümüş lenf bezlerine “Ghon kompleksi veya primer kompleks” denir. Genellikle asemptomatiktir. Bölgesel lenf bezlerindeki basiller kan yoluyla vücuda yayılabilir ve menenjit, miliyer TB gibi hastalığın ağır şekilleri ortaya çıkabilmektedir.⁷³

2.4.8.2. Postprimer Tüberküloz

Primer enfeksiyonun geçirilmesinden sonra hayatın herhangi bir evresinde genel vücut direncinin bozulduğu anlarda (diabet, beslenme bozukluğu, stres, mide operasyonu, pnömokonyoz, immünoşüpresif ilaçların kullanılması vb.) primer odaktaki dormant basillerin yeniden aktivasyonu ve çoğalması ile TB hastalığı gelişebilir. Bu duruma postprimer tüberküloz denilmiştir.⁷⁴ Burada lezyon apikal ve subapikal bölgelerdeki (daha önce hematojen yayılım odakları, simon odakları) lezyonların bronkojen yolla yayılımı ile gelişir. Reaktivasyon akciğer dışındaki alanlarda olursa ekstrapulmoner tüberküloz tipleri ortaya çıkar. Postprimer tüberkülozun patognomik özelliği erime ve kavite oluşumudur.⁷⁵

2.4.9. Çocuk Tüberkülozu

2.4.9.1. Çocuk Tüberkülozunda Temas

Temas evresi çocuğun, genellikle erişkin ya da ergen akciğer TB’li bir olgu ile temas evresidir. Çocuğun TB basili ile teması genellikle ev içinde olmakla birlikte; okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlarda da gerçekleşebilir. Basilin çocuğa geçmesi hasta bireyin öksürük, hapsirik, gülme, şarkı söyleme gibi tüm solunumsal aktiviteleri sırasında solunum sekresyonlarının havaya saçılması ile olur.^{76,77} Karşılaşmanın süresi de bulaşma riskini artırır. Bu nedenle çocuğun ev halkı gibi yakın temasta bulunduğu ve birlikte uzun zaman geçirdiği bireylerden basili inhale etme riski yüksektir.⁷⁸ Tüberkülozlu hastaya ait bazı özellikler de bulaşma olasılığını etkiler. Hasta kişinin balgamında çok miktarda basil

bulunması bulaştırma riskini artırır. Bu nedenle kaviteli akciğer TB ve larinks TB olan kişilerde bulaştırıcılık yüksektir. Balgam yayması negatif kişilerin bulaştırıcılık riski daha düşüktür. Primer tüberkülozlu çocukların basil yükü az olduğu ve öksürük kuvvetleri zayıf olduğu için TB bulaştırma riskleri de düşüktür.^{79,80} Temas aşamasında çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur, akciğer grafisi normal, TDT negatiftir. Çünkü çocuk basili inhale ettikten sonra TDT pozitifleşmesi 2- 12 hafta gibi bir süre alır.^{76,81} Bu bilgiler ışığında çocukta TB enfeksiyonunu hızlı teşhis edebilmek için çocuğun anamnezinde temas öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır.

2.4.9.2. Çocuk Tüberkülozunda Latent Enfeksiyon

Basiller inhale edildikten sonra alveolar makrofajlarca alınıp akciğerdeki primer odakta çoğalır ve bölgesel lenfatik sistem yolu ile primer odağın direne olduğu en yakın lenf bezlerine taşınırlar.^{76,82} Bu olaylar genellikle subklinik düzeydedir, çocuk asemptomatiktir. Nadiren düşük derecede ateş ve hafif öksürük olabilir. Temasdan 2- 12 hafta sonra geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun başlaması ile lezyon kazeöz bir karakter kazanır ve sınırlı hale gelir, TDT pozitifleşir. Kazeöz lezyonların çoğu genellikle 6 aylık bir süre sonunda kalsifiye hale gelirler. TB basilleri bu sınırlı odaklarda yıllarca canlı kalabilir.⁸³ Bu durum LTBE olarak adlandırılır. LTBE'nin tek özgül belirtisi pozitif TDT'dir.^{77,81} Enfekte çocukta hastalığa ait belirti ve bulgu yoktur. Akciğer grafileri normaldir veya akciğer parankiminde veya lenf nodlarında kalsifikasyon ve/veya granülom görünümü olabilir. Enfekte çocuklar hasta olmadıkları için bulaştırıcı da değildirler. Eğer enfekte çocuklar profilaksi almazlarsa, en sık ilk 2 yılda olmak üzere ileride hastalanma riski taşırlar.⁸¹ Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski de o kadar yüksektir. Başta malnutrisyon olmak üzere hücrel bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar ve ilaçlar enfeksiyonunun hastalığa dönüşme riskini artırır. Temas ve enfeksiyon dönemlerinde koruyucu ilaç tedavisi, hastalık döneminde ise hastalık tedavisi gereklidir. Profilaksi, TB hastası ile teması olan ya da LTBE olan çocuklara verilir.^{76,77,82}

2.4.9.3. Çocuk Tüberkülozunda Hastalık

LTBE sınırlandırılmazsa çocukta hastalık meydana gelir. Akciğer parankimi içerisinde basil çoğalmaya devam eder ve buna karşı oluşan immun yanıt ile hem parankim içerisinde infiltrasyon alanında hem de lenf bezlerinde büyüme olur. Bu dönemde lenfohematojen yayılım sonucu hastalık akciğer, akciğer dışı organlar veya her ikisinde bir arada bulunabilir. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalığın görülme riski o kadar artar.

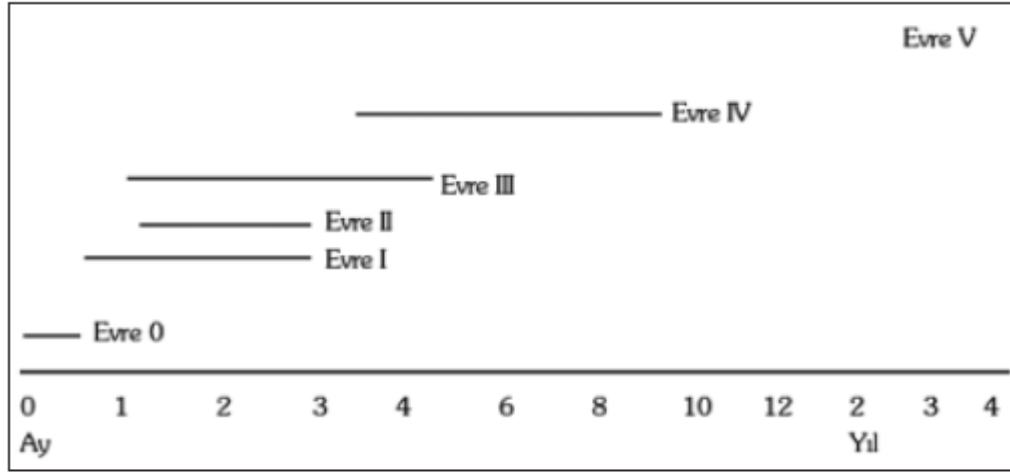
Bağışıklık sistemi normal çocuklarda enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski:

- 0-12 ay arasındaki çocuklarda %50 (akciğer hastalığı %30-40, miliyer veya menenjit TB %10- 20),
- 1-2 yaş arasındaki çocuklarda %20-25 (akciğer hastalığı %10-20, miliyer veya menenjit TB %2-5),
- 2-5 yaş arasındaki çocuklarda %5 (akciğer hastalığı %5, miliyer veya menenjit TB %0,5)
- 5-10 yaş arasındaki çocuklarda %2 (akciğer hastalığı %2, miliyer veya menenjit TB <%0,5),
- >10 yaş çocuklarda %10- 20 (akciğer hastalığı %10-20, miliyer veya menenjit TB <%0,5) olarak bildirilmiştir.^{76,83} Tablo 6'da çocukluk çağı tüberkülozunda evrelerin özellikleri yer almaktadır.⁷⁶

Tablo 6. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evreler ve Özellikler ^{76,83}

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
Klinik Bulgu	Yok	Yok	Genelde var
Akciğer Grafisi	Normal	Normal*	Bulgu var
TDT	Negatif	Pozitif	% 90 Pozitif

*Enfekte bir çocukta akciğer grafisi genellikle normaldir, nadiren granülom veya Kalsifikasyonlar görülebilir.



Şekil 3. TB Basilinin Alınmasından Başlayarak Enfeksiyon ve Hastalığa Ait Bulguların Görülme Zamanı^{83,84}

Şekil 3’te TB basilinin alınmasından başlayarak enfeksiyon ve hastalığa ait bulguların görülme zamanı belirtilmiştir.

Evre 0; İnkubasyon dönemi (0- 2 hafta)

Evre I; Hipersensitivite dönemi (2- 12 hafta)

Evre II; Primer kompleks (4- 12 hafta);

Evre III; Miliyer TB ve TB menenjitin olduğu dönem (1- 4 ay)

Evre IV; Akciğerde yerel lezyonların ve plevra efüzyonunun olduğu dönem (3-9 ay)

Evre V; Geç dönem bulguları; Büyük çocuklarda erişkin tipi akciğer tüberkülozunun geliştiği dönem (7 ay- 4 yıl); Kemik/eklem tüberkülozu (10 ay- 9 yıl); Cilt tüberkülozu (5 yıldan sonra); Böbrek tüberkülozu (10 yıldan sonra).^{83,84}

2.4.10. Çocuk Tüberkülozunda Mikrobiyolojik Tanı

Tüberküloz hastalarının erken tanı ve tedavisi, bu hastalıktan toplumun korunmasında en etkili yoldur. Kesin TB tanısı konabilmesi için uygun şekilde alınan örneğin laboratuvara gönderilmesi, hazırlanan preparatlarda mikobakterilerin görülmesi ve ekim yapılan besi yerlerinde üretilmesi ile mümkün olur.⁸⁵ Tüberkülozun mikrobiyolojik

tanısında temel tanısal yöntemler, direkt mikroskopi ve bakteriyolojik doğrulamadır. Mikrobiyolojik tanıda ilk adımı örneklerin toplanması oluşturur.⁸⁶

2.4.10.1. Örnek alma ve direkt mikroskopi

1. Örneklerin toplanması:

a. Gastrik aspirasyon/Açlık mide sıvısı/ Mide lavaj sıvısı: Akciğer TB olan küçük çocuklardan TB kültürü ve direk mikroskopi yapmak için örnek almada en iyi yöntem, mide içeriğinin sabah aç karnına (8 saat açlıktan sonra) erken saatte aspirasyonu (gastrik aspirasyon/ açlık mide sıvısı) yöntemidir.⁸⁷

b. Balgam, indüklenmiş balgam, nazofaringeal aspirat: Reaktivasyon TB olan, klinik olarak erişkin tipi tüberküloza benzer özellikler gösteren ergenlerden kültür için uygun balgam örnekleri sağlanabilir. Bu yüzden, ergenler küçük çocuklardan daha fazla kültür pozitifliğine sahiptir. Primer TB hastalığı olan 10 yaşın altındaki çocuklar yeterince iyi öksüremedikleri için yeterli balgam çıkaramazlar. Bu durumda indüklenmiş balgam veya nazofaringeal aspirat örnekleri, alternatif örnekler olabilir.^{88,89} ‘String test’ yöntemi de içinde ip olan jelatin bir kapsülün yutturulması, kapsülün erimesi ile mide içeriği ile karşılaşan ipin 1- 4 saat sonra tekrar çekilerek, yutulan balgamın mikobakteri kültürü için toplanması esasına dayanır.⁹⁰

c. Bronko-alveolar lavaj sıvısı (BAL): Balgam çıkaramayan çocuklardan ve erişkinlerden örnek almada diğer seçenektir.

d. Doku biopsileri: Tanı için lenfadenitlerde sıklıkla ince iğne aspirasyonu veya eksizyonel biyopsi yöntemi uygulanır.⁸⁶

e. Diğer vücut sıvıları: Böbrek tutulumu olan hastalarda mikroorganizma idrardan elde edilebilir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) göreceli olarak düşük düzeyde organizma olduğu için TB menenjitli hastalardan yapılan kültürler sıklıkla negatiftir. Eğer diğer alanlarda da (plevra, periton, perikard, vb.) sıvı varsa, bütün alanlardan yapılan kültürler, kültür pozitifliğini artırır.^{91,92}

2. Direkt yayma ve mikroskopi:

Tüberkülozlu hastalardan alınan örneklerde ARB saptamak için yapılan direkt yayma preparatlar (DARB) ve kültürle doğrulama tüberkülozda standart tanı yöntemleridir. TB dışı mikobakteri (NTM) içeren örneklerde de ARB pozitif olabilir. Negatif ARB veya kültür sonuçları erişkinlerde ve çocuklarda TB tanısını dışlatmaz.^{91,92} Tüberkülozlu hastaların vücut sıvıları/örneklerinden hazırlanan direkt yayma preparatların boyanmasında, aside dirençli boyama yöntemi, mikobakterilerin, asit-alkol veya mineral asit solusyonu karışımları ile muamelesinden sonra boyayı tutma yeteneklerin dayandırılır.

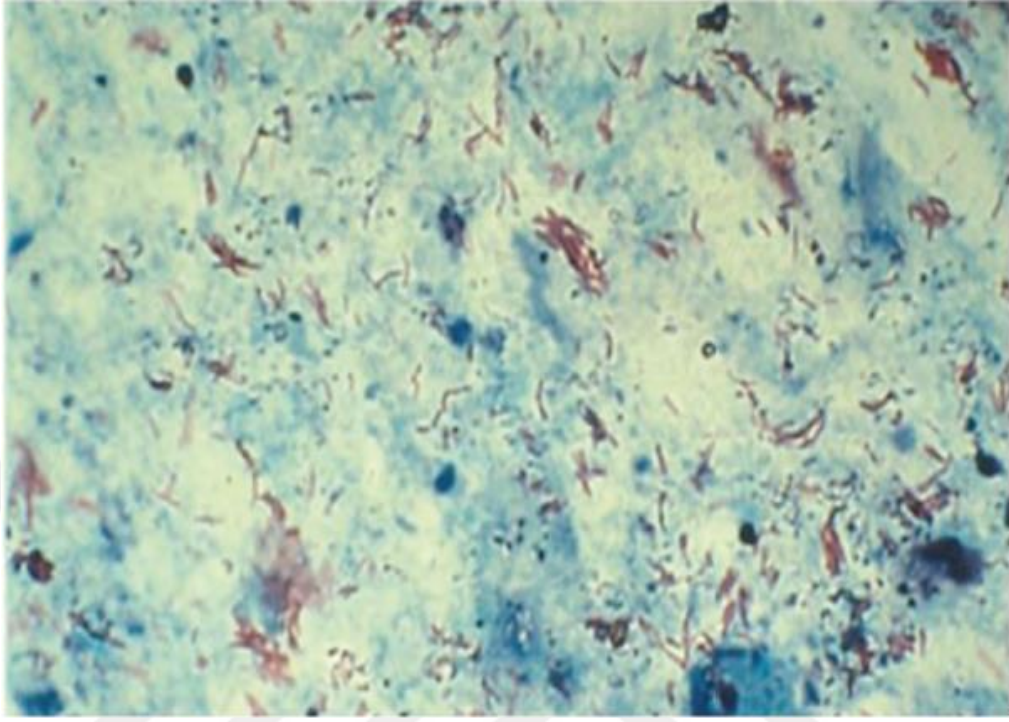
Aside-alkole dirençli boyamada başlıca iki yöntem vardır:

- Karbolfuksin yöntemi: Ziehl- Neelsen ve Kinyoun yöntemlerini içerir. Bu yöntem daha eskidir ve direkt mikroskopide kullanılır (Şekil 4).
- Florokrom yöntemi: Auramine veya auraminerhodamine boya ile floresan mikroskopiye içerir (Şekil 5).

Direkt mikroskopide görülen basiller sayılabilir. Basil sayısına göre direkt preparatlar 4+, 3+, 2+ veya 1+ olarak sınıflandırılır ve hastanın bulaştırıcılığı hakkında fikir verebilir (Tablo 7).⁸⁶

Tablo 7. Basil Sayısına Göre Direkt Yaymanın Değerlendirilmesi ve Bulaştırıcılık ⁸⁶

Yayma sonucu	Yayma değerlendirilmesi	Hastanın bulaştırıcılığı
4+ (>9/bir alanda)	Güçlü pozitif	Olasılıkla çok bulaştırıcı
3+(>1- 9/bir alanda)	Güçlü pozitif	Olasılıkla çok bulaştırıcı
2+(>1- 9/10 alanda)	Orta derecede pozitif	Olasılıkla bulaştırıcı
1+(>1- 9/100 alanda)	Orta derecede pozitif	Olasılıkla bulaştırıcı
+/-(>1- 2/300 alanda)	Zayıf pozitif	Olasılıkla bulaştırıcı
Basil yok	Negatif	Olasılıkla bulaştırıcı değil.



Şekil 4. Ziehl-Neelsen Boyası ile Boyanan Preperatta Kırmızı Renkli Boyanan Basiller⁸⁶



Şekil 5. Auramine-Rhodamine Boyası ile Boyanan Preperatta Basillerin Görünümü⁸⁶

2.4.10.2. Tüberküloz Kültürü

Herhangi bir örnekten Mtb için kültür pozitifliği tanı koydurucu olup tüm klinik örnekler kültüre edilmelidir. Kültürün duyarlılık ve özgüllüğü sırayla %80 ve %98'dur.⁹¹ Pozitif kültür tanımı doğrular ve duyarlılık sonuçları tedavide önemli olabilir.⁸⁶ Eğer erişkin kaynak olgunun kültür pozitifliği varsa ve ilaç duyarlılık yapısı biliniyorsa; çocuğun tedavisini planlamada, doğrudan kaynak olgudan üretilen basilin ilaç duyarlılık testleri kullanılır.⁹²

1. *Geleneksel kültür yöntemleri:* Mikobakterilerin izole edilmeleri ve çeşitli özelliklerinin incelenmesi amacıyla kullanılan geleneksel besiyerleri katı ve sıvı (agar bazlı) besi yerleri olmak üzere iki tiptir.⁸⁶

a-Katı besi yerleri: Katı özellikteki besi yerleri yumurta bazlı ve agar bazlı olmak üzere iki bölümde incelenir. Tam yumurta ya da yumurta sarısı içeren yumurta bazlı besi yerleri arasında bugün en yaygın kullanılanı Lowenstein-Jensen (L-J) besiyeridir. Middlebrook 7H10 ve Middlebrook 7H11 en çok tercih edilen agar temelli besi yerleridir.^{86,93}

b. Sıvı besiyerleri: Sıvı kültür sistemleri içinde yer alan yarı otomatize BACTEC 460 TB (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks, MD) sistemi, izolasyon, identifikasyon ve duyarlılık testlerinin uygulandığı bir sistem olarak uzun yıllardır başarı ile kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan BACTEC 9000 MB (BD Biosciences, Sparks, MD) ve BACTEC Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) 960 (BD Biosciences, Sparks, MD) mikobakterilerin tanısı için geliştirilmiş tam otomatize sistemlerdir.

2.4.10.3. Tüberkülozda basil tür tayini ve ilaç duyarlılık testleri

Mikroorganizma kültürde ürediğinde, mikobakteri tiplemesi için DNA problemleri kullanılabilir. Çok yaygın olarak kullanılan metotlar nükleik asit hibridizasyon ve yüksek performanslı kromatografidir. Bu moleküler teknikler Mtb kompleksi (*M.bovis* dahil), *M.avium*, *M.kansasii* ve *M.gordonea*'dan ayırt edilebilirler. Diğer mikobakteri türlerini ayırt etmede bu yöntemler yararlı değildir. Bu teknikler kültür pozitif ise kullanılabilir.⁹¹⁻⁹³

2.4.10.4. Tüberküloz tanısında moleküler yöntemler

1.Nükleik asit amplifikasyon (NAA) teknikleri: Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi NAA teknikleri, mikobakteri türlerinin özgül hedef dizilerini (DNA veya RNA) bir belirteç olarak kullanarak, moleküler problemlerle araştırıp, hızla çoğaltmaya olanak sağlayan tekniklerdir.⁸⁷ FDA solunum yolu salgılarında MTB kompleksinin saptanması için aşağıda belirtilen 3 NAA testine onay vermiştir.⁹⁴

- Enhanced Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (E-MTD),
- Amplicor Mycobacterium Tuberculosis Test (Amplicor)
- Xpert MTB/RIF

2.4.10.5. Seroloji ve antijen arama

Çocuklarda ve erişkinlerde TB'nin geleneksel tanısında serolojinin çok az bir yeri vardır. Çocuklarda, MTB'nin tüm bakteri hücresine karşı oluşan antikorlarını veya çeşitli saflaştırılmış veya kompleks antijenlerini araştıran çalışmalarda başta enzim immunoassay (EIA) yöntemi olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmıştır.⁹⁵

2.4.10.6. Tüberküloz tanısında biyokimyasal belirteçler

1. Adenozin deaminaz (ADA): Adenozin deaminaz, lenfoid hücrelerin olgunlaşması ve farklılaşması için gerekli olan pürini degrade eden bir enzimdir. Vücut sıvılarında (asit sıvısı, plevral sıvı, BOS, vb.) ADA aktivitesi TB tanısında kültür dışında kullanılan yararlı bir yöntem olarak önerilmektedir. Ayrıca tedaviye yanıtın izlenmesinde de kullanılabilir.⁸⁶

2. Lizozim: Plevral ve perikardiyal efüzyonlarda, yüksek özgüllük ve duyarlılık gösterse de çocuklarda daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.^{86,91} Çocukluk çağı tüberkülozunda tanısız yaklaşım Tablo 8'de gösterilmiştir.⁹⁶

Tablo 8. Çocuk Tüberkülozunda Tanısal Araştırmalar⁹⁶

Araştırmanın cinsi	Örnekler	Kullanım alanı
Mikrobiyolojik çalışmalar • MTB basilinin saptanması • TB kültür Yöntemleri	Işık mikroskopisi (Ziehl-Neelsen) Floresan mikroskopisi (LED ve auramine boya) Katı besi yeri Yumurta bazlı (Löwenstein-Jensen) Agar bazlı (Middlebrook 7H10 veya 7H11) Sıvı besi yeri • Middlebrook 7H9 • MGIT 960 • BacT/ALERT • BACTEC 460 • Versa TREK	• TB tanısı • Tedaviye yanıtın izlenmesi • TB tanısı • Tip tanımlanması • İlaç duyarlılık testleri • Tedavi yanıtın izlenmesi
MTB'ye özgü DNA saptanması	Pozitif veya negatif yayma örnekleri (balgam, AMS, vb) • İlaç duyarlılık testleri yapılamayanlar (Artus MTB, GenoQuick MTB, RealArt MTB) • Pozitif veya negatif yayma örnekleri ilaç duyarlılık testleri yapılanlar (Xpert MTB/RIF) Yalnızca yayma pozitif örneklerde ve kültür izolatlarında kullanılan ve genişletilmiş ilaç duyarlılık testleri yapılanlar (GenoType MTBDRpuls, GenoType MTBDRsl)	• TB tanısı • Tip tayininde • İlaç duyarlılık testleri • Tedavi yanıtın izlenmesi
Mikobakteriyel antijenlerin araştırılması	İdrarda lipoarabinomannan (Clearview TB ELISA ve Determine TB Lam Ag) Antijen MPB64 (immünokromotografik yöntemle) (Capilia TB, MGIT TBcID, BIOLİNE TBAgMPT64)	TB hastalığı tanısında Tür identifikasyonunda
TB'yi düşündüren histopatolojik özellikler	• Hematoksilen-eozin veya Papanicolau boyası ile boyalı doku örnekleri	TB tanısı

Tablo 8'in devamı

Mikobakteriye karşı oluşan immün yanıtı araştıran testler	• TDT (PPD) • İGST (MTB'ye özgül ag'lerle stimülasyonu) (ESAT 6 ve CFP 10, TB 7.7 var veya yok) • ELISPOT (T-SPOT.TB) • ELISA (Quantiferon-TB Gold) Antikor testleri	MTB enfeksiyonunun saptanması Hiçbiri
TB'yi düşündüren biyokimyasal belirteçler (Vücut sıvılarında çalışılan)	Adenozin deaminaz (kolorimetrik metotla) İnterferon-gama (ELISA veya ELISPOT ile) Lizozim (muramidase) (turbidimetrik metotla)	• TB hastalığı tanısında • Tedaviye yanıtın izlenmesinde
Kompozit ölçümler	Protein, glukoz, laktat, laktat dehidrogenaz	
Görüntüleme çalışmaları	Radyografi, BT, USG, MRI	• TB hastalığı tanısında • Tedaviye yanıtın izlenmesinde

2.5. Latent Tüberküoz Tanı Yöntemleri

Mtb ile ilk karşılaştıktan sonra, çocukların büyük bir kısmı ve ergenler, konak savunma mekanizmaları ile basili yok ederler ya da enfeksiyon latent (gizli) olarak kalır, bu dönemde kişide hiçbir belirti bulunmaz.⁹⁷ Ancak latent enfeksiyonda basil canlı kalabilir ve TB hastalığını oluşturmak için uygun koşullarda aktif hale geçer. LTBE tedavisi ileriki zamanlarda TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme riskini azaltır. Bu nedenle LTBE sahip kişilerin tanımlanması, aktif hastalığa ilerleme riski yüksek olan kişilerin koruyucu tedavi alması açısından büyük önem taşımaktadır.

LTBE tanımlanmasında günümüzde geçerli olan başlıca iki yöntem vardır: TDT ve İGST. Her iki yöntem de hücrel immün yanıtı gösterir ve Mtb antijenlerine karşı oluşan konak duyarlılığının immunolojik kanıtıdır. Ancak bu testlerden hiçbiri latent tüberküloz enfeksiyonunu, TB hastalığından ayıramaz. Her iki testin performansı da bağışıklığı baskılanmış hastalarda yetersizdir.⁹⁷⁻⁹⁹

2.5.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT)

TDT, Mtb antijenlerine karşı gecikmiş tip hipersensitivitenin saptanması esasına dayanır. TDT için kullanılan antijenlere tüberkülin denilir. Günümüzde TB basilinden elde edilen purifiye protein derivesi (PPD) bu amaçla kullanılmaktadır. Bu tüberkülin PPD-S veya PPDRT23 adları ile standardize şekilde bulunmaktadır. Preparatın içine tween-80 denilen bir madde katılarak antijenin cam ve plastiğe yapışması engellenir. Tüberkülin liyofilize bir antijendir. Tüberkülinler buzdolabında, dondurulmadan ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.¹⁰⁰

TDT’de TB basilinin saflaştırılmış protein türevi, *M. tuberculosis*, *M. Bovis*, BCG suşu ve pek çok TB dışı mikobakterilerce paylaşılan kaba bir antijen karışımı kullanılır. TDT’de TB basilinin saflaştırılmış protein türevi uygulanması nedeniyle BCG aşısı da sonucu etkilemektedir. Neticede kullanılan antijenin TB dışı mikobakterilerde ve BCG aşısı kökeninde bulunması testin özgüllüğünü düşürmektedir. Aşılarında TDT’nin özgüllüğünün %65- 70 arasında olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aktif TB olduğu halde, ileri yaş, aşı, kilo kaybı, yaygın hastalık durumlarında negatif sonuçlar görülebilmektedir.¹⁰¹

Tüberkülin reaksiyonunun immün temeli: Bir kişi TB basili ile enfekte olursa T lenfositler proliferer olur ve duyarlı hale gelir. Bu kişiye TDT yapıldığı zaman gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşur. Lenfositler uyarılır ve tüberkülin testi yapılan yerde toplanırlar. Sitokinler (özellikle IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α ve IFN- γ) ve vazoaktif mediatorler salgılanırlar. Toplanan hücreler ve oluşan reaksiyon ile endurasyon ve kapillerlerde oluşan vazodilatasyon ve konjesyon sonucu eritem gelişir. Duyarlılığın oluşması için basil ile karşılaştıktan sonra 3- 8 hafta gibi bir sürenin geçmesi gerekir.^{86,99}

Tüberkülin antijeni: PPD, tüberkül basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile elde edilir. Kültür filtresinde bulunan ve “tüberkülinler” adı verilen antijenleri içerir. İçeriğinin büyük kısmını yaklaşık 10.000 Da molekül ağırlığına sahip küçük proteinler oluşturur, ayrıca polisakkaritler ve bazı lipidler içerir.^{102,103}

Tüberkülin reaksiyonu: Bu reaksiyon geç tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Hücresel bir yanıttır. Enfeksiyon ile daha önce duyarlılaşan T hücreleri, TDT yapılan

bölgeye gelerek ortama lenfokinler salgılar. Bu lenfokinler, o alanda vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve sonuç olarak endurasyon oluşur. Reaksiyon ortalama 5- 6 saatte başlar ve 48- 72 saatte maksimuma düzeye ulaşır. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır.¹⁰²

Testin Hazırlık Aşaması: Mantoux testi için standard doz intradermal olarak 2 TU/0,1 ml Tuberkulin PPD'dir.

Gerekli Materyeller: Tuberculin PPD RT 23 SSI, 2 T.U./0,1 ml solüsyonu (1 doz = 0,1 ml 0,04 microgram Tuberculin PPD içerir.) + 2°C ile +8°C saklanmalıdır, ışıktan korunmalıdır.

1ml dereceli kısa eğime uygun 26G (0.45x10mm) iğne

Enjektörde tüberkülinin ayarlanması

Kesici kutusu

Hasta kaydı

Anafilaktik reaksiyonlar mantoux testi ile nadir görülmesine rağmen gerekli önlemlerin alınması

Hasta ile Karar aşaması: Hastaya mantoux testinin neden yapıldığı konusunda ve uygulama prosedürleri hakkında açıklama yapılır. Testin yorumu hakkında hastaya gerekli bilgiler verilir ve uygulamadan sonra 48- 72 saat uygulama alanını gözlemlemesi tembihlenir. TDT gebelik ve laktasyon da uygulanabilir. Daha önce tüberkülin ürünlerine aşırı duyarlılık veya şiddetli deri reaksiyonu gösterenlere yapılmamalıdır.

Tüberkülin Kontrolü: Tüberkülin şişesinin son kullanım tarihi kontrol edilir. BCG aşısının ve Tüberkülin solüsyonunun buzdolabında ayrı bölmelerde korunur ve doğru ürünün uygulandığının doğruluğu sağlanır. Tüberkülinin uygun şartlarda yani +2 ile +8 derecede saklandığından ve ışıktan korunduğundan emin olunur.¹⁰⁴

Testin Uygulanması: Mantoux testi latent TB enfeksiyonunu, yakın geçmişte geçirilmiş enfeksiyonu ve kısmen TB hastalığının tanısında kullanılır. Daha önce TB hastalığı geçirenlere ve önceki mantoux testi 15 mm'den fazla saptananlara önerilmez.

Hasta eğitimini sağlama ve enjeksiyon alanını belirleme: Gerekli malzemeler biraraya getirilir ve Mantoux testinin neden yapıldığı ve ne tür prosedürler içerdiği hastaya açıklanır. Uygulamadan 48- 72 saat sonra endurasyon ölçümü ve testin yorumu için hastaya mutlaka gelmesi gerektiği söylenir. Avuç içi yukarı bakacak şekilde ön kol sıkıca tutularak test alanı belirlenir. Dirsek ekleminde 5- 10 cm uzakta yara, sıyrık, damar, kıl ve kas kenarlarından uzak bir alan seçilir ve iyice aydınlatılır. Gözle görülür şekilde kirli olan alanlar su ve sabun ile iyice yıkanır.

Şınganın hazırlanması: Küçük şişenin 0,1 ml 'sinde 2 TU SSI tüberkülin içerdiğinden ve şişenin son kullanma tarihinin geçmediğinden emin olunmalıdır. Bir ml olarak derecelendirilmiş şıngaya uygun numaralı (21 G) iğne güvenli bir şekilde takıldıktan sonra sadece 0,1 ml tüberkülin çekilir. Tüberkülin çekiminde kullanılan iğne güvenli bir şekilde imha edilir ve 25G ya da 26G'lik kısa eğimli iğne güvenli bir şekilde takılır. Tam olarak 0,1 ml tüberkülin kalana kadar fazla tüberkülin ve hava dışarı atılır.

0,1 ML Tüberkülinin enjeksiyonu: Dirsek ekleminde 5- 10 cm aşağıda seçilmiş alandaki deri baş parmak ve işaret parmağı arasında gergin bir şekilde tutulur. 5- 15 derecelik açıyla yukarı eğimli olacak şekilde iğne sokulur. Eğim tamamen yok olana ve cilt altında görününceye kadar iğne yaklaşık 3 mm epidermis içinde ilerletilir. Gergin deri serbest bırakılır ve ön kol da seçilen alanda şırınga tutularak tüberkülin solüsyonu yavaşça enjekte edilir. Eğer iğne doğru yerleşmişse tüberkülin deriye girdiğinde tamamen sert bir direnç hissedilir ve 6- 10 mm çaplı soluk renkli bir alan oluşur.

Deri testini kontrol edilmesi, bilgilerin kaydedilmesi ve tekrar görüşmek için randevu verilmesi: Eğer kabartı 6 mm'den daha az ise orijinal test alanından 5 cm uzaklıkta bir alanda test tekrarlanmalıdır. Kaşıntı, kabarıklık ve irritasyonun olabileceği hastaya anlatılmalı, bunların normal reaksiyonlar olduğu ve tedavi gerektirmediği belirtilmelidir. Hastaya bölgeyi kaşımaması, bölgeyi temiz tutması, kremler, losyonlar ve yapışkan pansumanlardan sakınması söylenmelidir. Tüm gerekli bilgiler kaydedilir ve hastanın geri dönmesi ve testi okutması için bir randevu kartı sağlanır.

Testin Okunması: Mantoux deri testi uygulamadan 48- 72 saat sonra okunur. Deri testini okumanın temeli endurasyonun varlığı ya da yoklunun ölçümü ve kaydedilmesine dayanır. Mantoux testinin güvenilir şekilde okunması eğitim, kontrol, pratik ve prosedürlerin standardizasyonunu gerektirir. Bu aynı zamanda periyodik olarak testin güvenilirliğinin standardizasyonunu içerir.

Alanın kontrol edilmesi: İyi aydınlatılmış yüzeyde alan görsel olarak muayene edilir. Kızarıklık ve yumuşak kabarıklık olsa bile sadece sert, yoğun ve kabarık formdaki endurasyon ölçülmelidir.

Endurasyonun palpasyonu: Endurasyon her zaman görülmeyebilir ya da bulunmayabilir ve parmak uçları ile palpasyonla belirlenebilir. Endurasyonun kenarlarını ve sınırlarını belirlemek için ışıktan yararlanılır, kibarca hareket edilir, ön kol yüzeyi boyunca parmak uçları sürüklenir.

Endurasyonun işaretlenmesi: Endurasyon çapı ölçümü ön kol üzerinde kolun başparmak tarafından küçük parmak tarafına doğru yapılır. Ön kolda bir uçtan diğerine endurasyonun en geniş kenarını uygun noktayla kolayca işaretlemek için yol gösterici olarak parmak ucu kullanılır. Eğer endurasyonun kenarları düzensizse, işaretleme ve ölçüm ön kol üstünde en uzun çapla yapılır.

Endurasyon ölçümü: Endurasyon çapı ölçümü yapılırken plastik fleksibl milimetre cetvel kullanılır. Cetvelin sıfırla başlayan tarafı sol kenar noktaya yerleştirilir ve cetvelin sağ kenar noktaya gelen taraf çizgisi okunur.

Endurasyon ölçüsünün milimetre olarak kaydedilmesi: Endurasyonun milimetre olarak tam ölçüsü kaydedilir. Eğer endurasyon yoksa '0'mm olarak kaydedilir. Sonuçlar pozitif ya da negatif olarak kaydedilmez. Testin okunduğu gün ve tarih kaydedilir, testi okuyan personelin adı soyadı ve imzası ve yan etki olup olmadığı kaydedilir.¹⁰⁵

Testin Yorumlanması: TDT'nin negatif olması hastanın TB olmadığını göstermez, ancak pozitif olması hastalık tanısını destekleyen bir bulgudur. Testi yalancı pozitif ve negatif yapan nedenler göz önüne alındığında, duyarlılık ve özgüllüğünün %90 civarında olduğu saptanmıştır.¹⁰⁶ Enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu toplumlarda testin

duyarlılığı daha yüksektir. Ağır yaygın TB hastalığı olan çocuklarda başlangıçta negatif olabilen TDT testi hasta tedavi oldukça pozitive dönebilir.¹⁰⁷ TB prevalansının yüksek olduğu ve BCG'nin zorunlu aşılar içinde bulunduğu ülkemizde başka risk faktörü taşımayan aşısız cocuklarda 10 mm'nin, BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm'nin üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilmektedir.¹⁰² Birçok risk faktörüne göre testin pozitif kabul edilme sınırları değişir. Tüberkülozlu kişi ile yakın temas, akciğer grafilerinde TB hastalığı ile uyumlu bulgusu olanlar, HIV (+) çocuklar, bir aydan uzun süre 15 mg/gün dozundan daha fazla dozda steroid veya diğer immünosüpressif ilaçları kullanan çocuklar, malnutrisyon, diabetes mellitus, kronik bobrek yetmezliği, lenfoma gibi immüniteyi baskılayan hastalığı olanlarda TDT hastanın durumuna göre 5 mm'nin üzerinde de pozitif kabul edilebilir.¹⁰⁸

BCG Aşısı Sonrası Tüberkülin Deri Testinin Yorumlanması: BCG'ye bağlı TDT reaksiyonu aşının suşu ve dozuna, uygulanan şahsın yaşına, beslenme durumuna, aşılamadan sonra geçen süreye ve deri testinin sıklığına bağlı değişir. Aşılı çocuklarda deri testinin endürasyon çapı genelde 3- 19 mm arasında değişmektedir. Aşı sonrası TDT'nin endurasyon çapı ile TB hastalığından korunma arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Aşılanmış birinde pozitif TDT deri testinin aşıya veya mikobakteriyal enfeksiyonuna bağlı olup olmadığını tam olarak söylemek mümkün değildir. Burada özellikle TB ile uyumlu şikayetler ve bulgular yanında TB hastası ile yakın temas öyküsünün varlığı, daha önceden yapılmış BCG aşısının üzerinden uzun bir süre geçmiş olması ve deri testinin endürasyon yanıtının beklenenden fazla olması TB hastalığına bağlı sayılabilir. TB ile enfekte şahıslarda BCG aşısının yanıtı da farklıdır. Bunlarda genelde 1- 2 gün içinde 5 mm'nin üstünde endürasyon, 5- 7 gün içinde püstül ve 10- 15 gün içinde de skar ve iyileşme görülür. Bu yanıt normal şahıslarda 2- 3 hafta içinde skar, 3 ay içinde de iyileşme şeklinde oluşmaktadır.¹⁰⁹

Booster etkisi: Booster etkisi başlıca yıllar önce mikobakterilere karşı duyarlanmış erişkin ve yaşlı hastalarda görülen dolaşımdaki çok az sayıdaki duyarlanmış lenfositlerin Mantoux testine karşı oluşturduğu lokal reaksiyondur. İlk testin oluşturduğu immün

yanıttan dolayı tekrarlanan testlerde daha büyük yanıtlar alınır. Doğru olan ikinci booster yanıtıdır. Booster yanıtı Mantoux testinden sonraki iki yıla kadar ortaya çıkabilir ve ilk Mantoux yanıtını karıştırabilir.

İki adım testi: Booster yanıtına duyarlı kişilerde gerçek Mantoux değerini belirlemek için ilk testten bir hafta sonra test tekrarlanır. Önceki iki yılda Mantoux testi yapılanlarda ya da enfeksiyöz kişilerle temas edenlerde eğer bulaşma olmuşsa zaten duyarlı olacağından iki adım testi gereksizdir.

Mantoux testinin eski haline dönmesi: Bir önceki testteki Mantoux yanıtına göre azalma olarak tanımlanan bu durum oldukça nadirdir ve daha çok önceki testte endurasyon çapının 15 mm ya da daha büyük saptandığı yaşlı kişilerde görülür.¹⁰⁵

2.5.1.1. TDT'nin Yorumu

BCG'lilerde

0- 4 mm* Negatif kabul edilir.

5- 14 mm* BCG'ye ya da TB dışı mikobakterilere bağlı olabilir.

15 mm ve üzeri Pozitif kabul edilir.

BCG'sizlerde

0- 4 mm* Negatif kabul edilir.

6- 9 mm* TB dışı mikobakterilere bağlı olabilir.

10 mm ve üzeri Pozitif kabul edilir.

Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.

* Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TDT yanıtı

BCG'lilerde 1- 14, BCG'sizlerde 1- 9 mm arasında olan kişilere 1- 4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir.

** Bağışıklığı baskılanmış kişiler: HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelyal sistem malignitesi olanlardır.⁷⁶

2.5.1.2. Tüberkülin Deri Testinin Yalancı Pozitif Reaksiyon Verdiği Durumlar

Yalancı pozitif yanıt genellikle PPD antijeni ile paylaşılan diğer mikobakteri antijenlerinden kaynaklanmaktadır. Bu da NTM ile enfeksiyona bağlı çapraz reaksiyon veya BCG aşılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.¹¹⁰ BCG aşısı ya da NTM ile enfeksiyona bağlı olan potansiyel cross reaksiyondan dolayı Mtb ile enfekte kişilerin belirlenmesinde ve epidemiyolojik çalışmalarda TDT'nin kullanımını zorlaştırmaktadır.^{111,112}

Aşağıdaki durumlarda reaksiyonun Mtb enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir:

- 1) Endürasyon çapının büyük olması
- 2) Tüberkülozlu birey ile temasın olması
- 3) Ailede TB hastalığı öyküsü olması veya ülkede TB enfeksiyonu prevalansının yüksek olması
- 4) Aşı ile test arasında uzun bir süre olması

Aşıya bağlı tüberkülin yanıtı zamanla azalma gösterir ve 10 yıldan daha uzun sürmesi beklenmez. Aşı sonrasında oluşan TDT reaksiyonu, aşının koruyuculuğunu göstermez ve BCG aşısından sonra geçen süreye bağlı olarak tüberkülin yanıtında azalma görülebilir.^{112,113}

2.5.1.3. Tüberkülin Deri Testinin Yalancı Negatif Reaksiyon Verdiği Durumlar

TDT'yi yalancı negatif yapan nedenler^{114,115}

I. Testin yapıldığı kişiye ait nedenler

- Viral enfeksiyonlar: Kızamık, kabakulak, suçiçeği, HIV
- Bakteriyel enfeksiyonlar: Tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın ve ağır TB
- Mantar enfeksiyonları: Yaygın sistemik mantar enfeksiyonları
- Canlı viral aşılar: Kızamık, kabakulak, suçiçeği, çocuk felci aşıları
- Metabolik dengeyi etkileyen hastalıklar: Kronik böbrek yetmezliği
- Düşük kan proteini ile giden durumlar: Malnütrisyon, afibrinojenemi
- Lenfoid sistemi tutan hastalıklar: Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemiler, sarkoidoz

- İlaçlar: kortikosteroidler ve immün sistemi baskılayan ilaçlar
- Yaş: Yenidoğan dönemi
- Stres: Cerrahi, yanıklar

II. Kullanılan solüsyona ait nedenler

- Solüsyonların uygunsuz saklanması: ışık ve ısıya maruz kalması
- Kimyasal denatürasyon
- Kontaminasyon
- Uygunsuz dilüsyon
- Adsorpsiyon

III. Uygulama yöntemi ile ilgili nedenler

- Antijenin az verilmesi
- Deri altına uygulama
- Enjektöre çekildikten sonra uygulamada gecikme

IV. Testi okuma hataları

- Deneyimsiz okuyucu
- Kayıt hataları

TDT Koentrikasyonları

Kişinin TB geçirdiği biliniyorsa ya da TB tedavisi aldığı biliniyorsa, geçmişte TDT’de b  ll   reaksiyonu olmu  sa, a  rı yanıkları ya da egzeması varsa, son bir ayda kızamık, kabakulak gibi   nemli vir  s infeksiyonu ge  irmiş ya da canlı vir  s a  ısı olmu  sa TDT yapılmamalıdır.¹⁰²

2.5.2. Akci  er Grafisi

LTBE tedavisi ba  lamadan   nce hasta aktif t  berk  lozun dı  lanması a  ısından klinik ve radyolojik olarak de  erlendirilmelidir. 5 ya   altındaki   ocuklara hem   n-arka akci  er grafisi ve hem de lateral grafi   ekilmelidir. Progresif veya konjenital TB riski a  ısından pozitif cilt testine sahip gebe kadınlar ile negatif cilt testine sahip ancak yakın zamanda

enfeksiyöz TB'li olgu ile temas eden gebelere de uygun bir şekilde akciğer grafisi çekilmelidir.

2.5.3. Balgam muayenesi

LTBE tanısı almış kişilerde balgam muayenesi endike değildir. Ancak akciğer grafisinde önceden ya da iyileşmiş lezyonu olan ve balgam çıkarabilen kişilerde 3 balgam örneği farklı günlerde alınıp değerlendirilmelidir. Radyografisinde sadece pulmoner nodül olan kişilerde bakteriyolojik muayene gerekmez. Respiratuvar semptomları olan HIV ile enfekte kişilerde akciğer grafisi normal olsa dahi mikobakteriyel inceleme yapılmalıdır. Bakteriyel çalışmalar negatif ancak radyolojik bulguları kuşkulu ise bronkoskopi veya ince iğne aspirasyonu açısından bu kişiler değerlendirilmelidir.¹¹⁶

2.5.4. İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)

1990'ların başlarında LTBE tanısı için İGST testleri geliştirilmiştir. Bu testler canlı dışında uygulanan ve konakta antijene karşı gelişen hücresel bağışık yanıtın değerlendirildiği kan testleridir. İGST'de kullanılan antijenler *M. tuberculosis* komplekse özgüdür ve bakteri DNA'sının RD1 lokusunda bulunan genler tarafından kodlanır. Bu antijenler *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. flavescens* dışındaki TB dışı mikobakterilerin çoğunda ve BCG aşısı kökeninde bulunmaz.¹¹⁷ İGST'de kullanılan antijenler BCG aşısı kökeninde bulunmadığı için de BCG aşısından etkilenmez. TDT'den en belirgin üstünlüğü BCG aşısından etkilenmemesidir.¹¹⁸

İGST'lerin TDT'ye üstünlükleri şunlardır:

1. Kullanılan antijenler *M. tuberculosis* komplekse özgüdür.
2. Elde edilen sonuç sayısal olduğundan değerlendirmek kolaydır.
3. Hasta sağlık kurumuna bir kez gelir.
4. Yineleyen testler için pekiştirici etkisi (boosting) yoktur.¹¹⁹

BCG ile aşı ve aşısız kişilerde İGST ve TDT'nin LTBE tanısındaki duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 9'da gösterilmiştir.¹²⁰

Tablo 9. BCG Aşılama Durumuna Göre Testlerin Duyarlılık ve Özgüllük Oranı¹²⁰

Testin Özelliği	QuantiFERON	T-SPOT.TB	Tüberkülin Deri Testi
Duyarlılık*	%80	%90	%80
Özgüllük			
BCG Aşısız	>%95	>%95	>%95
BCG Aşılı	>%95	>%95	%60

*Bağımsızlık sistemi baskılanmış kişilerde bu değerler daha düşüktür.

TB ile enfekte kişilerin daha önce TB antijeni ile sensitize olmuş T-hücreleri mikobakteriyel antijen ile yeniden karşılaştığında IFN- γ üretirler. Daha önceleri kullanılan TDT'nin yerine Mtb için daha spesifik olan ESAT-6, CFP-10 (Kültür Filtrate Protein-10 kD), antijen 7.7 (TB7.7) antijenleri, *M. tuberculosis* ve patojen *M. Bovis*'te bulunan; BCG ve birçok NTM'de bulunmayan (*M. Kansasii*, *M. Szulgai* ve *M. Marinum* hariç) antijenlerinin bulunduğu in vitro testler kullanıma girmiştir. BCG ve NTM'lerde bulunmayan *M. tuberculosis* genomunun region of difference-1 (RD-1) bölgesindeki genler tarafından kodlanırlar. Son 10 yılda T hücrelerinden salınan IFN- γ esasına dayanan dört ticari in vitro test içerisinde en son Quantiferon TB-Gold-In tube (QFT-GIT) metodu geliştirilmiştir. Bu serolojik testlerin TB enfeksiyonunu saptamada TDT'ye oranla BCG ve birçok NTM ile etkilenmeden daha spesifik sonuç verdiği konusunda çalışmalar vardır.^{121,122}

İn-vitro T-hücrelerine dayalı bir ölçüm olarak IFN- γ salınım testleri, TB antijenleri ile duyarlı hale gelmiş kişilerin CD4+ T lenfositlerinin, mikobakteriyel antijenlerle tekrar karşılaştıklarında IFN- γ üretmesi/salgılaması ilkesine göre çalışır. Bu nedenle, yüksek IFN- γ üretim düzeyi, TB enfeksiyonu için bir gösterge olarak kabul edilir. Günümüzde kullanılan İGST testleri, MTB'a özgül antijenler olan ESAT-6 ve CFP-10 ve antijen 7.7'yi kullanarak çalışır. Mtb genomunun RD1 bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan bu proteinler, anlamlı olarak PPD'ye oranla Mtb'ye daha özgüldürler. Günümüzde ticari olarak klinik kullanımda olan İGST testleri içinde, T SPOT.TB test (T-SPOT; Oxford Immunotec, Abington, United Kingdom) ve QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT GIT; Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia) en sık kullanılanlardır. Her iki testte de ESAT-

6 ve CFP-10 antijenleri kullanılırken, QFT GIT üçüncü bir antijen olan TB7.7'yi de kullanmaktadır. Her iki testte de pozitif ve negatif kontroller kullanılır.¹²¹⁻¹²³

Testlerin özellikleri: İGST'de, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve enzyme-linked immunospot assay (ELISPOT) yöntemleri kullanılmaktadır.^{123,124} Tablo 10'da her iki testin özellikleri özetlenmiştir.^{125,126}

Tablo 10. IFN- γ Salınım Testlerinin Özellikleri^{125,126}

	T-Hücre Kaynağı	İnkübasyon Periyodu (saat)	Stimulan Antijenler	Çalışma Yöntemi
T SPOT.TB	Periferik kan mononükleer hücreleri	16-24	ESAT-6, CFP10	ELISPOT
QuantiFERON-TB Gold (In Tube Metod)	Tam kan	16-24	ESAT-6, CFP10, TB7.7	ELISA

QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT): Ekim 2007'de, FDA tarafından onay almıştır. Kontrol materyalleri ve antijenler, test için alınan kan tüplerinin içine hazırlanarak elde edilmiştir. Bu yöntem testin taze kandan çalışılmasına olanak sağlamıştır. Tüplerde, ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7'nin aminoasid sekansları mevcuttur. FDA onaylı tanımlama ölçütleri Tablo 11'de verilmiştir. Bu testte ELISA yöntemi ve tam kan kullanılır. Test sonuçları IU/ml olarak bildirilir ve ≥ 0.35 IU/ml değerler pozitif olarak kabul edilir. Test negatif iken pozitif kontrol hala zayıf bir yanıt veriyorsa ya da sonraki negatif kontrol değerleri yüksek ise, sonuçlar indeterminate (belirsiz) olarak bildirilir.¹²³⁻¹²⁵

Tablo 11. QuantiFERON Gold In-Tube Test (QFT-GIT) Değerlendirme Ölçütleri¹²⁵

Yorum	Nil	TB yanıtı	Mitojen Yanıtı
Pozitif	≤ 8.0	≥ 0.35 IU/ml ve Nil'in ≥ 25	Yok
Negatif	≤ 8.0	< 0.35 IU/ml ve Nil'in < 25	≥ 0.5
Belirsiz (Indeterminate)	≤ 8.0	< 0.35 IU/ml ve Nil'in < 25	< 0.5
Belirsiz (Indeterminate)	> 8.0	Yok	Yok

T SPOT.TB: Temmuz 2008’de, FDA tarafından onaylanan diğer bir IFN- γ salınım testidir. FDA tarafından onaylanan yorumlama ölçütleri Tablo 12’de gösterilmiştir.¹²³ Bu testte, ELISPOT yöntemi ile periferik kan mononuklear hücreleri kullanılmaktadır. Sonuçlar IFN- γ üreten T-hücre sayısı (noktalı hücreler) olarak bildirilir ve ≥ 8 noktalanma pozitif olarak kabul edilir. Testte 5, 6 ve 7 noktalanma sınırda sonuç olarak bildirilir. Test negatif iken pozitif kontrol hala zayıf bir yanıt veriyorsa ya da sonraki negatif kontrol değerleri yüksek ise, sonuçlar invalid (geçersiz) olarak bildirilir.^{123,124}

IFN- γ salınım testleri ile ilgili olarak yayınlanan çalışmalar arasında farklı sonuçlar bildirilmesine rağmen, özellikle BCG aşıları çocuklarda ve TB insidansının düşük olduğu ülkelerde en kuvvetli ve tutarlı bulgu, İGST testlerinin yüksek özgüllüğe sahip olmasıdır.^{127,128}

Tablo 12. T-SPOT.TB Test Değerlendirme Ölçütleri¹²³

Yorum	Nil	TB yanıtı	Mitojen Yanıtı
Pozitif	≤ 10 nokta	≥ 8 nokta	Yok
Sınırda	≤ 10 nokta	5, 6 veya 7 nokta	Yok
Negatif	≤ 10 nokta	≤ 4 nokta	
Geçersiz (Invalid)	> 10 nokta	Yok	Yok
Geçersiz (Invalid)	≤ 10 nokta	< 5 nokta	< 20 nokta

Çocuklarda İGST’nin TDT’ye göre duyarlılığını karşılaştıran meta-analiz çalışmaları için en iyi bilgiler, kültür pozitifliği ya da klinik olarak tanı almış, TB’li çocuklarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.^{129,130} Sun ve ark., TB hastalığı olan çocuklar için duyarlılığı; ELISA için %70 (aralık: %57-96), ELISPOT için %62 (aralık: %43-100) ve TDT için %71 (aralık: %43-100) olarak bildirmiştir. Bu inceleme, kültürle kanıtlanmış TB ve klinik olarak tanımlanmış TB olmak üzere iki bölümde yapıldığında sırasıyla duyarlılık; ELISA için %85 ve %64, ELISPOT için %76 ve %58, TDT için %85 ve %66 olarak saptanmıştır.¹³¹

Bütün bu çalışmaların ışığında İGST’lerin TDT’den daha duyarlı olmadığı söylenebilir. İGST, TB hastalığının dışlanmasında kullanılamaz.¹²⁶ Ancak, her iki testin bir

arada kullanılması duyarlılığı artırır. Ayrıca yüksek riskli durumlarda iki testin bir arada kullanılması da pozitif sonuçları artırır.^{121,124}

Çocuklarda belirsiz/geçersiz sonuçlar: Belirsiz ve geçersiz (genellikle T-SPOT testi için kullanılır) sonuçlar, genellikle test negatif iken, pozitif kontrol hala zayıf bir yanıt veriyorsa ya da sonraki negatif kontrol değerleri yüksek ise bildirilir.

Belirsiz/geçersiz sonuçlar teknik faktörler, hastanın örnekleri eklendikten sonra QFT (Quantiferon) tüplerinin uygun olmayan sallanması nedeni ile oluşabilir.¹²⁸ Belirsiz/geçersiz sonuçlar özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerin T-lenfositlerinin pozitif kontrole karşı yeterli yanıt oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. Belirsiz/geçersiz yanıtlar düşük mitojen yanıtına bağlanabilirse de immunolojik gelişimin zayıf olmasına bağlı olarak, mitojen yanıtı çocuklarda iyi çalışmıyor olabilir. Bunun yanı sıra helmantik enfeksiyonu olan çocuklarda, malaryada, hepatitte ve kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında da belirsiz/geçersiz yanıtlar bildirilmiştir. Yine birçok yayında belirsiz/geçersiz sonuçlar, 5 yaş altındaki çocuklarda, ergenler ve 5 yaş üzerindeki çocuklara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹³²

İnterferon- γ Salınım testlerinin bağışıklığı baskılanmış kişilerde kullanımı: Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde QFT-GIT testinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kültür pozitif aktif tüberkülozu olan, HIV ile enfekte 34 kişinin değerlendirildiği iki çalışmada, QFT-GIT için duyarlılık %81 ve %88 olarak bulunmuştur.^{133,134} Hastalarda CD4 sayımlarının düşük olması, TDT için yanlış negatif ve QFT-GIT için belirsiz ve yanlış negatif sonuç riskini artırmaktadır.¹³⁵ TSPOT.TB ile yapılan çalışmalar daha az sayıda bulunmaktadır. Farklı immün baskılanma durumlarında, Mtb enfeksiyonunu değerlendirmede, TSPOT.TB ve TDT sonuçları araştırıldığında, TSPOT.TB testinin daha fazla pozitif olma eğiliminde olduğu saptanmıştır.¹²⁶

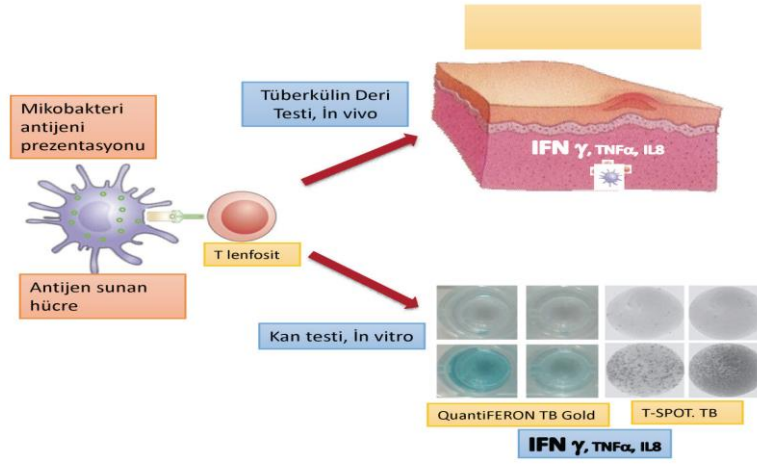
Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda testlerin performansı: TB için tüm risk faktörlerinin taraması, bağışıklığı baskılayıcı hiçbir tedavi almadan önce yapılmalıdır. Bu taramalar, özellikle monoklonal antikörelere karşı TNF- α gibi immünomodülatör biyolojik ajanların alımından önce yapılmalıdır. LTBE'nin TB hastalığına ilerleme riski yüksek olan

bu grup hastalarda, testin duyarlılığı, özgüllüğünden daha önemlidir. Bağışıklığı baskılayan çeşitli ajanlarla tedavi olan bu hastalar grubunda, TDT ve QFT sonuçları tedaviden etkilenir. Bu hasta grubunda hem hastalık ve hem de kullanılan ilaçlar nedeni ile oluşan immün baskılanma, İGST'lerin normaldekinden daha fazla belirsiz/geçersiz yanıtı neden olur. Günümüzdeki bilgilerle, LTBE tedavisinden kimin yararlanacağını belirleme konusunda İGST, TDT'den daha iyi değildir. Genel öneri, TB için özgül risk faktörü olup olmamasına bakmaksızın, immunomodülatör biyolojik ajan alacak kişiler, tedavi başlanmadan önce, LTBE için test edilmelidirler. Birçok uzman, LTBE açısından risk faktörüne sahip hastalara, TDT ve İGST'lerin yapılmasını ve TB hastalığı dışlandıktan sonra, hangi test pozitif olursa olsun, LTBE açısından koruyucu tedavinin başlanmasını önermektedirler.^{126,136-138}

Test sonuçlarına yaşın etkisi: Interferon- γ salınım testlerinin kullanımı konusunda, 5 yaşından küçük çocuklarda, yeterli araştırma verisinin bulunmaması ve eldeki verilerle de İGST'lerin duyarlılığının yetersiz olması nedeniyle çekince vardır. Ancak son yıllarda yapılan birçok çalışmada ticari olarak kullanılan testlerin performansının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Debord ve ark., TB hastalığı tanısı almış, 2 yaş altında 10 çocukta 6'sında, 2-5 yaş grubunda 9 çocukta 9'unda, pozitif QFT sonucu bildirmiştir. Moyo ve ark., ise 3 yaş altında TB hastalığından kuşkulanan 397 çocukta, TDT ve QFT testleri arasında uyumun %94 olduğunu bildirmişlerdir. Süt çocukları ve küçük çocuklarda uygulanan İGST'leri pozitif ise *M.tuberculosis* ile enfeksiyonu büyük olasılıkla gösterir, ancak negatif sonuçlar enfeksiyonu dışlatmaz. Küçük çocuklarda, belirsiz/geçersiz sonuçlar, büyük çocuklara göre daha fazladır.¹³⁹⁻¹⁴²

Çocuklarda İGST kullanımında stratejiler/izlemler ve çözüm yolları: İGST ile TDT arasındaki başlıca farklılıklar Tablo 13'te gösterilmiştir.^{121,139} Interferon- γ salınım testleri, in vitro yapıldığı ve deri endurasyonu gibi ölçümler gerektirmediği için sonuçlar daha az kişiseldir ve hastayı bir kez görmek yeterlidir. TDT ve İGST'lerin çalışma yöntemleri Şekil 6'da gösterilmiştir. Erişkinler ve çocuklar arasında, TB hastalığı ve LTBE tanısında

farklılıklar bulunması nedeniyle, TDT ve İGST'lerin kullanımı ve hangi testin seçileceği konusunda da temel farklılıklar vardır.¹²⁶



Şekil 6. Tüberkülin Deri Testi ve IFN-γ Salınım Testlerinin Çalışma İlkeleri ¹²⁶

Hem TDT ve İGST mükemmel testler değildir. Sadece TB enfeksiyonu için risk faktörü taşıyan çocuklarda, hastalıkları ya da özel şartları nedeni ile bağışıklığın baskılandığı durumlarda, TB hastalığı kuşkusunda her iki testten biri kullanılmalıdır. Ancak bu testlerden herhangi birinin negatifliği TB hastalığını dışlatmaz. Hangi testin duyarlılık açısından daha avantajlı olduğu açık değildir. Ancak, yüksek duyarlılık istendiğinde (ör. BCG'li çocuklar düşük riskli değilse), testlerden biri pozitif ise TB enfeksiyonu lehine kabul edilir. Testin istenmesindeki amaç duyarlılık ise, testlerden biri kullanılabilir. Duyarlılığın çok önemli olduğu durumlar; yüksek TB hastalığı kuşkusu ve TB açısından risk faktörü taşıyan çocuklar ile kısa süre içinde immünomodülatör biyolojik ajan alacak çocuklardır. Bu çocuklar hem TDT ve hem de İGST ile test edilmelidir. Her iki testin birlikte uygulanması sonuçta özgüllüğü azaltarak, bazı yanlış pozitif sonuçlara yol

açacaktır; fakat TB hastalık gelişim riski yüksek olan bu grup çocuklarda, bu sonuçlar kabul edilebilir sınırlardadır.^{99,139}

Özetle LTBE taraması için TDT ve İGST testleri kullanılmaktadır. TDT ucuz ve kolay uygulanabilen bir test olup, İGST için laboratuvar şartlarının oluşması gereklidir. Aynı zamanda İGST TDT'ye göre daha pahalı bir yöntemdir. Ancak TDT sonuçlarını etkileyen birçok neden bulunmaktadır. Özellikle BCG aşısı TDT sonuçlarını etkilemektedir. TDT'nin uygulanmasında, test yapıldıktan sonra değerlendirmek için hastanın tekrar kontrole gelmesi, testin uygulanmasının ve değerlendirilmesinin kişiden kişiye farklılık göstermesi gibi zorluklar içermektedir. İGST pahalı bir yöntem olmasına rağmen hastayı tek görüşte testin tamamlanması, dış sebeplerden daha az etkilenmesi, BCG ve NTM türlerden daha az etkilenmesi nedeniyle yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranı daha azdır. Ayrıca TDT için doğrulama amacıyla tekrar yapılan testler gerekebilir ve tekrar yapılan testler ile maliyet artabilir.^{101,121,139} Sonuç olarak hem TDT, hem de İGST hasta temelinde değerlendirilmeli, uygun endikasyonda kullanılmalı, ulusal ve uluslararası değerlendirme ölçütlerine göre yorumlanmalıdır.

Tablo 13. Tüberkülin Deri Testi ve IFN- γ Salınım Testlerinin Performans ve İşlevsel Özellikleri ^{121,139}

Özellikler	TDT	İGST
Kullanılan Antijen	Çok; PPD	3 (QFT) veya 2 (T-SPOT)
Uygulama	Interdermal enjeksiyon	Kan alımı
LTBE ve TB hastalığı arasında ayırım yapma	Yok	Yok
Tahmini Duyarlılık (kanıtlanmış TB hastalığında)	% 75-85	% 80-85
Tahmini Duyarlılık (klinik TB hastalığında)	% 50- 70	% 60- 80
Tahmini Özgüllük (BCG aşısız çocuklarda)	% 95- 100	% 90- 95
Tahmini Özgüllük (BCG aşıllı çocuklarda)	% 49- 65	% 89- 100
BCG ile çapraz reaksiyon	Var	Yok
NTM'ler ile çapraz reaksiyon	Var	Yalnız bazı suşlarda*
Riske göre pozitif değerlerde değişim/farklılık	Var (5-10-15 mm)	Yok
Booster etkiye neden olma	Var	Yok
Önceki TDT'nin kişide booster etkide bulunması	Var	Olası
Kalıcılık (Tedavi ile ya da tedavisiz pozitif kalma)	Evet	Bilinmiyor
Testin tekrarlanması güçlüğü	Var	Var
Testin Maliyeti	Ucuz	Pahalı
TB ile temas ilişkisi	Var	
Uygulama ve değerlendirmede objektivite(nesnellik)	Kişiyeye bağımlı	Objektif
Yan etki	Nadir	Nadir
Hasta viziti	2	1
Maliyet	Düşük	Yüksek
Laboratuvar alt yapısı	Gerektirmez	Gerekir
Testin sonuçlanma hızı	2-3 gün	1-2 gün
Personel ihtiyacı	Var	Var

**M. Marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. flavescens*

2.6. BCG Aşısı (Bacille Calmette-Guérin)

İlk kez 1908 yılında Fransa'nın Lille şehrindeki Pasteur Enstitüsünde Calmette ve Guérin adlı iki Fransız bilim adamı Bacille-Calmette and Guérin (BCG) adını verdikleri aşığı *Mycobacterium bovis* ile infekte mastitli bir sığırdan gliserinli sığır eti, safra sıvısı ve patatesten oluşturmuş oldukları bir besi yerinde kültüre etmeyi başarmışlardır. Daha sonraki 13 yıl süre zarfında üç haftalık periyotlarla toplam 230 seri pasaj yapılarak zayıflatılan bu bakteri insanlarda tüberküloza karşı aşı olarak ilk kez 1921 yılında kullanılmaya başlanmıştır. *M. bovis*'den türetilen bu ilk Pasteur suşu halen uluslararası referans suş kabul edilmesine rağmen bugün tüm dünyada kullanılan BCG aşı suşları kültürde üretilme teknikleri ve tüberküline karşı oluşturdukları immün yanıt açısından bir diğerinden farklıdır. ^{108,142}

BCG aşısı 1 ml'lik, bir kullanımlık enjektörlerle sol omuz deltoid bölgesine intradermal uygulanır. Aşı yerinde oluşan 5- 6 mm çapındaki papül 20- 30 dakikada kaybolur. Daha önce TB basili ile karşılaşmamış olan kimselerde, aşı yapıldıktan 3- 4 hafta sonra, aşı yerinde bir nodül oluşur. Bu nodül kızarır ve 6. haftaya doğru hafif bir şekilde akar, 8. haftada kabuk bağlar ve sonraki birkaç haftada kabuk düşerek yerinde bir skar bırakır ve yaşam boyu kaybolmaz.⁷⁶

Aşının etkinliğini belirlemekte BCG aşısının uygulama yolu ve doz şeması önemlidir. BCG aşısı bağışıklığı tam olan hastalarda çok güvenlidir. Lokal ülserasyonlar ve bölgesel süpüratif lenfadenit aşı uygulananların % 0,1- % 1'de görülür. Ateş, konvülsiyon, iştah kaybı ve irritabilite gibi sistemik komplikasyonlar BCG aşısı sonrası nadirdir.^{108,142}

Son zamanlarda çok ilgi çeken konulardan birisi BCG aşısının HIV ile enfekte çocuklar üzerine olan etkisidir. Günümüzde DSÖ BCG aşısını asemptomatik HIV ile enfekte çocuklarda önermektedir. Dissemine BCG-ozis görülebilir (nadir olmakla birlikte) ve bu komplikasyonlar BCG aşısından onlarca yıl sonra bile görülebilir. HIV enfeksiyonu BCG için bir kontrendikasyon olarak kabul edilir. Önerilen aşı semaları ülkelere arasında çok farklıdır. DSÖ'nün resmi önerisi bebeklik döneminde uygulanan tek aşıdır. BCG'nin en iyi kullanımının, bebeklerde ve küçük çocuklarda yaşamı tehdit eden formdaki tüberkülozları önlemede olduğu görünmektedir.^{108,143} Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde doğumdan 2 ay sonra BCG aşısı yapılması önerilir. BCG aşısı yapılmış çocuklara, skar olsun olmasın BCG tekrar yapılmaz. BCG yapılmamış üç aylık ve daha büyük çocuklarda, 6 yaşa kadar önce TDT yapılır ve bunun sonucuna göre aşılama yapılıp yapılmayacağına karar verilir. Altı yaşından sonra BCG aşısı önerilmemektedir.¹¹⁰

2.7. Latent Tüberküloz Enfeksiyonunda Koruyucu Tedavi (Kemoprofilaksi)

İlaç tedavisi ile tüberkülin negatif kişilerin korunması primer korunma olarak tanımlanır. Amaç yeni alınan basillerin henüz daha TDT pozitifleşmeden yok edilmesidir. Sekonder koruma ise, tüberkülin pozitif kişilerin ilaçla korunmasıdır ve inaktif basillerin

reaktivasyonla hastalık oluşturmasını engellemeyi sağlamaktadır. Her iki durumda da olay aslında subklinik, latent enfeksiyonun tedavisidir. İlacın koruyucu etkisi organizmada bulunan ancak henüz daha hastalık tablosu oluşturmamış basillerin yok edilmesi veya sayılarının azaltılması yolu ile olur. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı'na göre koruyucu ilaç tedavisi uygulaması ise Tablo 14'te belirtildiği gibidir.⁷⁶

Tablo 14. Ülkemizde Koruyucu İlaç Tedavisi Endikasyonları⁷⁶

Tüberküloz Hastası ile Teması olmayanlar	
15 yaşından küçük TDT pozitif ocuklar	Yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir ve çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur. Çocuklarda TB hastalığı, hayati tehdit eden milier ve menenjit formlarda ortaya çıkabilir.
TDT konversiyonu	Son 2 yılda, bu zaman aralığında BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla daha önce negatif olan TDT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi
Akğer grafisinde TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekeli lezyonu olan 35 yaş altındakiler
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler	Bu grup hastada TDT pozitifliği kriterleri 5 mm ve üzeri değerlerdedir.
TB Hastası ile Teması Olanlar	
35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TDT yapılır. Negatif bulunursa BCG aşısı yapılır. Pozitif bulunursa bir şey yapılmaz.
TDT konversiyonu	Son 2 yılda, bu zaman aralığında BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla daha önce negatif olan TDT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi
Akğer grafisind TB sekeli lezyonu	Eski TB ile uyumlu sekeli lezyonu olan 35 yaş altındakiler
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler	Bu grup hastada TDT pozitifliği kriterleri 5 mm ve üzeri değerlerdedir.

Profilaksi için izoniyazid (İNH) erişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg) 6 ay süreyle verilir. HIV pozitifler, silikozis olanlar, bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlarda 9 ay önerilmektedir. TB hastalarının temaslılarına koruyucu tedavi verilirken, hastaya verilen tedavi sresinden daha uzun olmamasında yarar vardır. Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan önce o kişide TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir. İzoniyazid ilacı

kullananlarda bazı yan etkiler görülmektedir. Karaciğer enzimlerinde artış, periferik nöropati, hipersensitivite reaksiyonları ve gastrit gibi yan etkiler görülmektedir. İlaça bağlı olarak hepatit gelişmesi durumunda ilacın kesilmesi önerilmektedir. Transaminaz değerlerinde 5 kattan daha fazla yükselme olması durumunda ilacın kesilmesi önerilmektedir.⁷⁶Çocuklarda profilaktik İNH önerilen doz 10- 15 mg/kg/gün maksimum:300 mg'dır. Doğrudan gözlem altında tedavi stratejisi (DOTS) ile haftada 2 kez, 15 mg/kg/gün maksimum 900 mg/gün olarak uygulanabilir.

Çocuklarda LTBE tedavisinde izoniazid için önerilen iki seçenek vardır.

- 1) 9 ay boyunca günlük olarak tekli İNH tedavisi
- 2) Haftada 2 kez direkt gözlem altında tedavi (direct observed therapy, DOT).

Direkt gözlem altında tedavi önerilen çocuklar;

- İlacı almaya uyumlu olmayan çocuklar veya ilacı veremeyecek olan annelerin çocukları
- Yaygın hastalık geliştirme riski yüksek olan çocuklar
 - a. Yenidoğan ve infantlar
 - b. Yeni temaslı çocuklar
 - c. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar

İnfant, çocuk ve adolesanların LTBE koruyucu tedavisinde rifampin, kaynak olgu İNH dirençli- rifampisin duyarlı suşla enfekte ise veya çocuğun kendisi izoniazidi tolere edemiyorsa kullanılmaktadır. 10- 20 mg/kg/gün tek doz olarak 6 ay kullanılmaktadır. En önemli yan etkisi gastrointestinal sorunlardır. Cilt döküntüleri, hepatit ve nadiren trombositopeni görülebilir. Ancak bu yan etkiler sık değildir. Rifampin hepatik mikrozomal enzimleri indüklediği için pek çok ilaçla (kumadin deriveleri, glukokortikoidler, kontraseptifler, oral hipoglisemik ajanlar, dijitaler, antikonvülzanlar, dapson, ketakonazol, siklosporin, kloramfenikol) etkileşmektedir. Rifampisin alan hastalarda göz yaşı dahil tüm vücut sıvılarını yan etki olarak turuncu renkte olabilir.^{31,53,143}

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Bu araştırma, Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Romatoloji ve Çocuk Enfeksiyon Bilim Dallarında yapılmıştır. Çalışmanın tamamı retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çocuk Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde TNF- α blokörü tedavisi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. TNF- α blokörü tedavisi öncesi çalışmaya dahil edilen hastalara latent TB taraması için romatoloji polikliniğinde önce İGST ve sonrasında TDT testleri uygulanmıştır. TNF- α bkokörü tedavisi başlanan 99 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma için Çukurova Üniveristesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

3.2. Hastaların Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Ölçütleri

01.11.2017- 01.07.2019 tarihleri arasında Çocuk Romatoloji polikliniğinde izlenen anti-TNF tedavi başlanan ve tedavi öncesinde sırasıyla İGST, TDT testi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. TDT veya İGST sonucuna ulaşamayan veya dosyasında eksik bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Klinik Değerlendirme ve Verilerin Toplanması

Bu araştırmada, çalışmaya alınan hastalar için izlem föyleri oluşturulmuştur. Hastaların izlem föylerine demografik ve sosyal durumları ile medikal öyküleri, aşı kartları, BCG aşılama öyküleri, BCG skar sayıları, tüberkülozla ilişkili belirtileri, fizik muayene bulguları, aile taramaları, radyolojik görüntülemeleri, laboratuvar araştırmaları sedimentasyon ve CRP (C-Reaktif Protein) değerleri ve anti-TNF tedavi öncesi aldığı tedaviler kaydedilmiştir. Hastaların tamamına akciğer grafisi çekilmiştir. Sırasıyla İGST ve TDT testleri yapılmıştır. Akciğer Bilgisayar Tomografisi olan hastaların bulguları kaydedilmiştir. Akciğer grafileri ve tomografileri Çukurova Üniversitesi Radyodiagnostik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Pediatrik Radyolog tarafından tekrar değerlendirilmiştir.

3.3.1 Tüberkülin Deri Testi Uygulanması

Tüberkülin Deri Testi (TDT), deneyimli sağlık personeli tarafından sol ön kolun volar yüzüne tüberkülin enjektörüyle intradermal olarak 0,1 ml, 5TU PPD (Tüberkülin Mammalian 80, Sofya, Bulgaristan) solüsyonu kullanılarak yapıldı. Uygulamadan 72 saat sonra oluşan endurasyonun transvers çapı aynı deneyimli sağlık personeli tarafından ölçüldü. Vertikal ve horizontal çapların ortalaması mm olarak alınarak izlem föylerine kaydedildi.

3.3.2 İGST Testinin Uygulanması

Çalışmaya alınan her bir çocuktan TDT uygulamasından önce IFN- γ araştırmasına dayalı testlerden ELİSA tekniğine dayalı ticari bir kit olan QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) (QIAGEN Bioinformatics, Hilden, Germany) testi uygulaması için her bir lityum heparinli özel 4 tüpe 0,8- 1,2 ml olacak kan alınıp, hızla çalışmanın yapılacağı laboratuvara ulaştırıldı. Alınan kan örnekleri aynı gün işleme alınarak çalışıldı.

QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), ELISA yöntemine dayanan bir ticari test olup, üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

Numune Toplama ve Kullanımı

Hastalar için QFT-Plus'ta Şekil 7'deki kan alma tüpleri kullanıldı.

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



*TB1 peptid kokteyli >CD4+ T hücre stimölasyonu

*TB2 peptid kokteyli >CD4+&CD8+ T hücre stimölasyonu yoluyla IFN- γ salınımı

Şekil 7. QFT-Plus Kan Alma Tüpleri

Nil değeri, katkı maddesi içermeyen negatif kontrol tüpünden gelir; hastanın, testte yanlış pozitif bir okumaya neden olabilecek önceden var olan bir bağışıklık tepkisine (yani heterofil antikor etkileri, spesifik olmayan IFN- γ üretimi, vb.) sahip olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Bir testin geçerli olması için Nil tüpünün değeri 8,0 IU / mL olmalıdır.

Mitojen kontrol tüpü, T hücrelerinin spesifik olmayan bir uyarıcısı olan bir mitojen (fitohaemogglutin-P) içerir. Hastanın sağlıklı bir bağışıklık durumuna sahip olmasını sağlamak için kullanılır ve aynı zamanda doğru kan kullanımı ve inkübasyonu için bir kontrol görevi görür. Yanlış-negatif okumaları tespit etmek için kullanılır. Bir testin geçerli olması için, mitojen tüpünün Nil tüpünün değerinden ≥ 0.5 IU / mL daha yüksek bir gama interferon değeri olmalıdır. Bu, mitojen kontrolünün pozitif kontrol olarak düzgün çalıştığını gösterir.

QFT-Plus'ın TB Antijen Tüpü-1 (TB-1) ve TB Antijen Tüpü-2 (TB-2) iki ayrı TB antijen tüpü mevcuttur. Her iki tüp, MTB kompleksi ile ilgili ilişkili antijenler ESAT-6 ve CFP-10'dan kaynaklanan peptid antijenleri içerir. TB1 tüpü, CD4 T-helper lenfositlerin neden olduğu hücrel immün aktivite yanıtı oluşturmak için ESAT-6 ve CFP-10'dan kaynaklanan peptidleri içerirken, TB2 tüpü CD8 sitotoksik T lenfositlerinin neden olduğu hücrel immün aktivite yanıtını indükleyen ek bir peptid seri içerir.

Testin çalışma aşamaları kısaca şu şekildedir:

1. Aşama – Kanın İnkübasyonu ve Plazmanın Toplanması

1. Tüpler kan alımı öncesinde uygun şekilde etiketlendi. Her bir tüp (Nil, TB1, TB2 ve Mitogen) kapak çıkarıldığında etiketiyle veya diğer yöntemlerle tanımlanabilir olacak şekildeydi.

2. Her hasta için, venipunktür ile doğrudan her bir QFT-Plus Kan Alma Tüpüne 1 ml kan alındı. Bu prosedür deneyimli bir kan alma hemşiresi tarafından gerçekleştirildi. Kan alınan tüplerin tüm iç yüzeyinin kanla kaplandığından emin olacak şekilde, tüpler on (10) kez yavaş bir şekilde alt üst yapılarak çalkalandı. Bu işlem antijenleri tüp duvarlarında çözmesi nedeniyle yapıldı.

3. Tüpler dik olarak $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta 16 ila 24 saat süresince inkübe edildi.

4. İnkübasyondan sonra, tüplerdeki kanın plazma ve eritrositlerin ayrılması için 15 dakika, 2000 ila 3000 x g RCF'de (g) santrifüj edildi.

5. Santrifüj yaptıktan sonra, tüplerden plazmayı almadan önce aşağı ve yukarı doğru pipetleme yapmaktan veya herhangi bir yolla plazmayı karıştırmaktan kaçınıldı. İşlemin her aşamasında, jel üzerindeki materyalin bozulmamasına dikkat edildi.

2. Aşama – IFN- γ ELISA

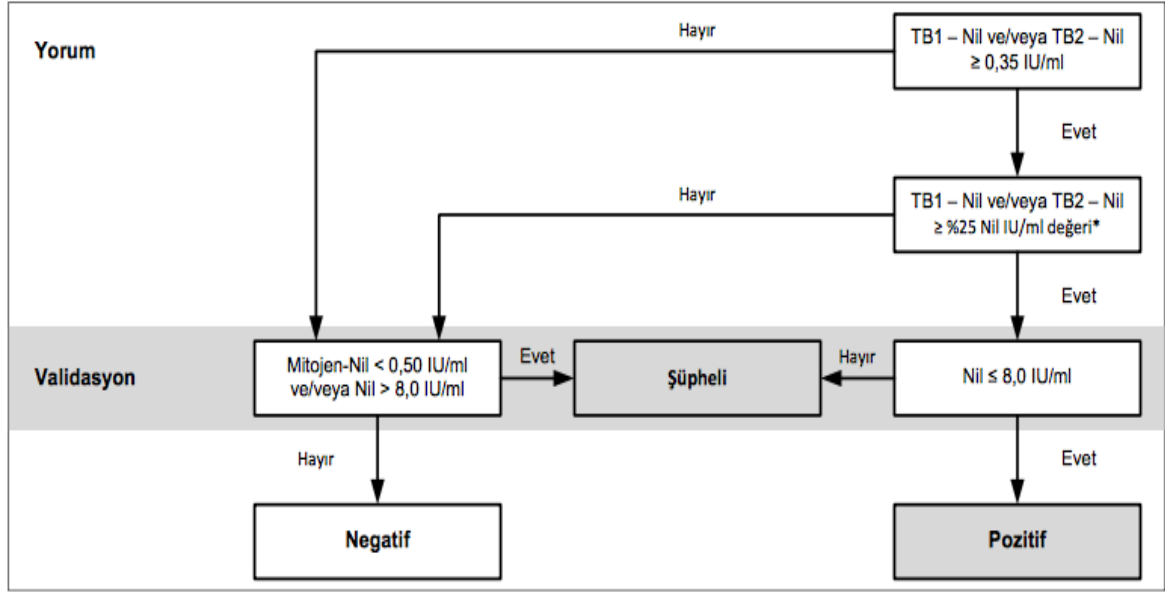
1. Konjugat 100x Konsantre hariç, ELISA reaktiflerini çalışma sıcaklığına getirmek için, oda sıcaklığında ($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) en az 60 dakika bekletildi.

2. Kit standardı 8,0 IU/ml olacak şekilde distile veya deiyonize su ile çözüldü. Dört (4) standart dilüsyon hazırlandı.

3. Dondurularak kurutulmuş Konjugat 100x Konsantre distile veya deiyonize su ile çözüldü.
4. Çalışma konjugatı Yeşil Seyreltici ile hazırlandı ve her kuyuya 50 µl eklendi.
5. İlgili kuyulara 50 µl test plazma örneği ve 50 µl standartları eklendi. Çalkalayıcı kullanarak karıştırıldı.
6. Oda sıcaklığında 120 ± 5 dakika inkübe edildi.
7. Kuyular en az 6 kez 400 µl/kuyu yıkama tamponu ile yıkandı.
8. Kuyulara 100 µl Enzim Substrat Solüsyonu eklendi. Çalkalayıcı kullanarak karıştırıldı.
9. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
10. Tüm kuyulara 50 µl Enzim Durdurma Solüsyonu eklendi. Çalkalayıcı kullanarak karıştırıldı.
11. Sonuçlar 450 nm ana filtre ve 620 ila 650 nm referans filtre kullanılarak mikropalakların OD'leri okutuldu.
12. Okutulan sonuçlar EXCEL'de tabloya girildi. EXCEL'de bulunan sayısal değerler, kullanılarak kalibrasyon eğrisi ve sonuçlar hesaplatıldı.
13. Sonuçlar analiz edildi ve QFT-Plus sonuçlar Tablo 15'teki kriterler kullanılarak yorumlandı, Şekil 8'de QFT-Plus yorumlama akış şeması gösterildi.

Tablo 15. QFT-Plus 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> enfeksiyon olası
	Tümü	≥0,35 ve ≥%25 Nil	≥0,5	Negatif	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyon olası DEĞİL
	<0,35 veya ≥0,35 ve <%25 Nil		<0,5	Şüpheli	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyon olasılığı tespit edilemiyor.
>8,0	Tümü				



*TB1 eksi Nil veya TB2 eksi Nil'in geçerli olması için $\geq \%25$ Nil IU/ml değerinin miktarı, orijinal $\geq 0,35$ IU/ml sonucu olarak aynı tüpten kaynaklanmalıdır.

Şekil 8. QFT-Plus Yorumlama Akış Şeması

Ölçülen IFN- γ seviyesinin büyüklüğü, enfeksiyon aşaması veya derecesi, immün yanıt seviyesi ya da aktif hastalığa dönüşüm olasılığı ile ilişkilendirilemez. Mitojene karşı negatif olan bireylerde pozitif bir TB yanıtı nadirdir ancak TB hastalığı olan hastalarda görülmüştür. Bu durum, TB antijenlerine karşı IFN- γ yanıtının Mitojene karşı olan yanıtın daha büyük olduğunu gösterir ve Mitojen seviyesinin lenfositler tarafından IFN- γ üretimini stimüle etmediği için mümkündür.¹⁴⁴

3.4. Tanımlamalar

Yakın temas: Kaynak olgu ile aynı ev içinde yaşıyor olmak ve/veya aynı odada 1 saatten fazla zaman geçiriyor olmak olarak tanımlandı.

Uzak temas: Kaynak olgu ile farklı evde yaşıyor olmak ve/veya haftada 1 ve aynı odada 1 saatten daha az süre geçirmek olarak tanımlandı.

BCG aşılı-BCG aşısız: Çalışmaya alınan hastaların aşı kartlarında BCG aşısı yapıldığı saptandı ise ve/veya BCG skarı mevcutsa, anemnezde aşının uygulandığı öğrenildiyse BCG aşılı, aşı kartında BCG aşısı saptanmadı ise veya anemnezde aşının uygulanmadığı öğrenildiyse BCG aşısız olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS Windows 20.0 istatistik paket programı kullanıldı.¹⁴⁵ Kategorik ölçümler (cinsiyet, eğitim durumu, TDT pozitifliği, İGST pozitifliği gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse (yaş, boy, kilo gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde median (ortanca) ve min-max) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin test sonuçları ile karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. TDT çapı ve İGST test sonuçları arasındaki uyum Kappa analizi ile incelendi. Kappa değeri 0,93-1 mükemmel uyum; 0,81-0,92 çok iyi uyum; 0,61-0,80 iyi uyum; 0,41-0,60 orta uyum; 0,21-0,40 ortanın altında uyum; 0,01-0,20 zayıf uyum olarak yorumlandı. Test sonuçlarına göre sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımının sağlanıp sağlanmamasına göre Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Bu araştırmada, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Çocuk Romatoloji Bilimdalı'nda izlenen ve TNF- α blokörü alan 99 çocuk hasta incelenmiştir. İncelenen 99 hastanın 42'si erkek (%42,4), 57'si (%57,6) kız olup, yaş ortalamaları $12,8 \pm 4,5$ yıl (min-max: 3-26 yıl, median: 13 yıl), tanı anındaki yaş ortalamaları $8,5 \pm 4,9$ yıl (min-max: 1-24 yıl, median: 8 yıl) idi. Hastaların ortalama tanı süresi $42,75 \pm 31,5$ ay (min-max: 2-144 ay, median 33 ay) idi. Hastaların 20'si (%20,2) 72 aydan daha uzun süre, 47'si (%47,5) 25 ile 72 ay arasında, 21'i (%21,2) 13 ile 24 ay arasında, 11'i (%11,1) 12 ay ve daha kısa süreli takipte idi. Hastaların 62'si (%62,6) kentsel, 37'si (%37,4) kırsal bölgede yaşamaktaydı. Hastaların 72'si (%72,7) JİA tanısına sahip olup, bu JİA tanılı hastaların 8'i (%8,1) sistemik JİA, 13'ü (%13,1) RF (-) JİA, 3'ü (%3) RF (+) JİA, 25'i (%25,3) oligoartiküler JİA, 9'u (%9,1) HLA B27 (-) Entezit İlişkili Artrit, 13'ü (%13,1) HLA B27 (+) Entezit İlişkili Artrit ve 1'i (%1) Jüvenil Psöriatik Artrit tanısı almıştı. Hastaların 16'sı (%16,2) mixed JİA'ya sahip olup bu hastaların 1'inde (%1) JİA, FMF ve üveit, 5'inde (%5,1) JİA ve FMF, 10'unda (%10,1) JİA ve üveit birlikteği mevcuttu. Altı (%6,1) hasta Otoimmün Üveit, 4 (%4,1) hasta ADA 2 Eksikliği ve 1 (%1) hasta vaskülit tanısı almıştı. Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın tamamı TNF- α blokörü kullanımı öncesinde LTBE taraması için TDT ve İGST testleri ile taranmıştı.

TNF- α blokörü ajanlarından Etanercept hastaların 67'sine (%67,6), Adalimumab 27'sine (%27,3), İnfliksımab 5'ine (%5,1) başlanmıştı.

Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler	Veriler
Yaş (yıl) Ort±SS Median Aralık (min-max)	12,8±4,5 13 3-26
Tanı Anındaki Yaş (yıl) Ort±SS Median Aralık (min-max)	8,5±4,9 8 1-24
Cinsiyet Kız n(%) Erkek n(%)	57 (57,6) 42 (42,4)
Yaşam Durumu Kentsel n(%) Kırsal n(%)	62 (62,6) 37 (37,4)
Gelişim Durumu Boy (cm) Ort±SS Median Aralık (min-max) Boy Gelişimi <5 n(%) ≥5 n(%) Kilo (kg) Ort±SS Median Aralık (min-max) Kilo Gelişimi <5 n(%) ≥5 n(%)	145,9±22 152 85-187 13 (13,1) 86 (86,9) 43,5±17,8 44 12-93 12 (12,1) 87 (87,9)
Tanı Süresi (ay), Ort±SS Median Aralık (min-max)	42,75±31,5 33 2-144

Tablo 16'nın devamı

Hastalık Süresi (ay)	
>72 ay n(%)	20(20,2)
25 ay -72 ay n(%)	47(47,5)
13 ay- 24 ay n(%)	21(21,2)
12 ay ve daha kısa süreli n(%)	11(11,1)
Tanı	
A)JİA n(%)	72 (72,7)
Sistemik JİA n(%)	8 (8,1)
Rf (-) Poliartiküler JİA n(%)	13 (13,1)
Rf (+) Poliartiküler JİA n(%)	3 (3)
Oligoartiküler JİA n(%)	25 (25,3)
HLA B27(-) Era n(%)	9 (9,1)
HLA B 27 (+) Era n(%)	13 (13,1)
Jüvenil Psöriatik Artrit n(%)	1 (1)
B)Mixed JİA n(%)	16 (16,2)
JİA+FMF+Üveit n(%)	1 (1)
JİA+FMF n(%)	5 (5,1)
JİA+Üveit n(%)	10 (10,1)
C)Otoimmün Üveit n(%)	6 (6,1)
D)Ada 2 Eksikliği n(%)	4 (4,1)
E)Vaskülit n(%)	1 (1)
Kullanılan TNF-α Blokörü	
Etanercept n(%)	67 (67,6)
Adalimumab n(%)	27 (27,3)
İnfliksimab n(%)	5 (5,1)
Semptomlar	n:99 (100)
Öksürük n(%)	7 (7,1)
Balgam n(%)	2 (2)
Ateş n(%)	2 (2)
Kilo Kaybı n(%)	0 (0)
Gece Terlemesi n(%)	2 (2)
Eklem Ağrısı n(%)	41 (41,4)

4.2. Hastaların BCG Öyküsü ile TDT ve İGST Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Fizik muayene ve aşı öykülerine göre hastaların 95'inin (%96) BCG aşısı mevcut olup, 4 (%4) hastanın BCG aşısı yoktu. BCG aşıllı olan hastaların 45'inin (%45,5) aşı kartı olup, 50'sinin (%50,5) aşı kartı mevcut değildi. BCG aşıllı olan 95 (%96) hastanın 84'ünde (%84,9) fizik muayenede inspeksiyonla BCG skarı gözlemlenmiş olup, 11'inde (%11,1)

BCG skarı gözlenmemiştir. BCG skarı olan hastaların 82'sinde (%82,8) 1 skar, 2'sinde (%2,1) 2 skar izi olup 11'inde (%11,1) skar izi yoktu. Hastaların BCG aşı öyküsü ile ilgili veriler Tablo 17'de gösterilmiştir. BCG aşılanması ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,999$). Yine BCG aşılanması ile İGST pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$). Tablo 18'de hastaların BCG aşı öyküsü, TDT ve İGST sonuçları ile ilgili veriler gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların BCG Aşı Öyküsü

BCG Öyküsü		
Aşı öyküsü var, aşı kartı var	n(%)	45(45,5)
Aşı öyküsü var, aşı kartı yok	n(%)	50(50,5)
Aşı öyküsü yok, aşı kartı yok	n(%)	4(4)
BCG Aşı Öyküsü		
Var	n(%)	95 (96)
Yok	n(%)	4 (4)
BCG Skarı Varlığı		
BCG aşısı var, skar var	n(%)	84 (84,9)
BCG aşısı var, skar yok	n(%)	11 (11,1)
BCG aşısı yok, skar yok	n(%)	4 (4)
BCG Skar Sayısı		
0	n(%)	11 (11,1)
1	n(%)	82 (82,8)
2	n(%)	2 (2,1)
>2	n(%)	0 (0)
Toplam		99 (100)

Tablo 18. Hastaların BCG Aşı Öyküsü ile TDT ve İGST Sonuçları

	BCG Aşı (+)	BCG Aşı (-)	p değeri
TDT			
Pozitif	18 (18,2)	1 (1)	>0,999
Negatif	77 (77,8)	3 (3)	
Toplam	95 (96)	4 (4)	
İGST			
Pozitif	4 (4)	0 (0)	>0,999
Negatif	91 (92)	4 (4)	
Toplam	95 (96)	4 (4)	

TDT ≥ 5 mm olan hastaların BCG aşılama sonrası geçen süre ortalama $12,5 \pm 4,7$ yıl (min- max: 2-25 yıl, median 13 yıl), TDT < 5 mm olan hastaların BCG aşılama sonrası geçen süre ortalama $12,2 \pm 4$ yıl (min-max: 6-19 yıl, median:12 yıl) olarak saptandı. Toplam hastaların BCG aşılama sonrası geçen süre ortalama $12,4 \pm 4,5$ yıl (min- max: 2-25 yıl, median: 13 yıl) olarak saptandı. Veriler Tablo 19’da gösterilmiştir.

BCG aşılama süreleri < 5 yıl, 5-10 yıl arası, ≥ 10 yıl olarak katogерize edildi. BCG aşılama süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,243$). Veriler Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 19. Hastaların BCG Aşılama Sonrası Geçen Süre ile TDT İlişkisi

BCG Aşılama Sonrası Geçen Süre	Ort $\pm$ SS (yıl)	Median (yıl)	Aralık (min- max) (yıl)	n
TDT (+)	$12,5 \pm 4,7$	13	2- 25	80
TDT (-)	$12,2 \pm 4$	12	6- 19	19
Toplam	$12,4 \pm 4,5$	13	2- 25	99

Tablo 20. Hastaların TDT Sonuçları ile BCG Aşılama Sonrası Geçen Süre İlişkisi

	BCG Aşılama Sonrası Geçen Süre < 5 yıl n (%)	BCG Aşılama Sonrası Geçen Süre 5-10 yıl arası n (%)	BCG Aşılama Sonrası Geçen Süre ≥ 10 yıl n (%)	n (%)	p değeri
TDT(+)	0 (0)	6 (6,1)	13 (13,1)	19(19,2)	=0,243
TDT(-)	8 (8,1)	16 (16,1)	56 (56,6)	80(80,8)	
Toplam n (%)	8 (8,1)	22 (22,2)	69 (69,7)	99 (100)	

4.3. Hastaların Aile Taramasına İlişkin Veriler

İncelenen 99 hastanın 6’sının (%6,1) TB hastası ile teması olup 1’i (%1) yakın temaslı, 5’i (%5) uzak temaslı idi. 93 (%93,9) hastanın TB teması bulunmamaktaydı. Son 1 yıl içinde TB hastası ile teması olan 2 hasta saptandı. İncelenen 99 hastanın aile taramasında 388 kişi taramaya alındı. Taramaya alınan kişilerin 334’unda (%86,1) TDT

sonucu negatif (<15 mm) , 54'sında (%13,9) TDT sonucu pozitif (≥ 15 mm) saptandı. Aile taramasında TDT sonucu pozitif olan 54 kişiye akciğer grafisi çekildi. Akciğer grafisi normal, TDT pozitif olan 8 bireye Verem Savaş Dispanseri tarafından LTBE açısından İNH profilaksisi verildi. Akciğer grafisi kuşkulu olan hastalar ilgili bölümlere yönlendirildi.

TB temas öyküsü ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$). TB temas öyküsü ile İGST pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$).

Tablo 21'de hastaların TB temas öyküsü ile TDT ve İGST sonuçları ile ilgili veriler gösterilmiştir. Tablo 22'de hastaların TB teması ve TDT sonuçları ile ilgili veriler gösterilmiştir. Tablo 23'te hastaların aile taraması ve TDT sonuçları ile ilgili veriler gösterilmiştir. Tablo 24'te hastaların aile taramasında TDT pozitifliği ve AC grafisi bulguları gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların Temas Öyküsü ile TDT ve İGST sonuçları

	Temas var	Temas yok	p değeri
TDT			
Pozitif n(%)	1 (1)	18 (18,2)	>0,999
Negatif n(%)	5 (5)	75 (75,8)	
Toplam n(%)	6 (6)	93 (94)	
İGST			
Pozitif n(%)	0 (0)	4 (4)	>0,999
Negatif n(%)	6 (6,1)	89 (89,9)	
Toplam n(%)	6 (6,1)	93 (93,9)	

Tablo 22. Hastaların TB Teması ve TDT Sonuçları

TB TEMAS ÖYKÜSÜ		
Temas öyküsü var n (%)		6 (6,1)
Uzak temas n(%)		1 (1)
Yakın temas n(%)		5 (5,1)
Temas öyküsü yok n(%)		93 (93,9)
Biyolojik Ajan Öncesi Profilaksi Alım Öyküsü		
Profilaksi alımı (+)		19 (19,1)
Profilaksi alımı (-)		80 (80,9)
Toplam n(%)		99 (100)

Tablo 23. Aile Taraması ve TDT sonuçları

Tarama yapılan aile birey sayısı (n:388)	
TDT (-) n(%)	334 (86,1)
TDT (+) n(%)	54 (13,9)
Toplam n(%)	388 (100)

Tablo 24. Aile Taramasında TDT Pozitifliği ve AC Grafisi Sonuçları

Aile Taramasında TDT pozitif olan kişiler	
PAAC Normal n(%)	46 (85,2)
PAAC Anormal n(%)	8 (14,8)
Toplam n(%)	54 (100)

4.4. Hastaların Biyolojik Ajan öncesi Aşı Serolojileri

Çalışmaya alınan hastaların 92'sinin Anti-HBs, HAV Total, Kızamık Ig G, Kabakulak Ig G, Varisella Ig G, Rubella Ig G test kayıtlarına ulaşıldı. Araştırılan 92 hastanın 42'sinin (%45,6) Anti-HBs, 54'ünün (%58,6) HAV Total, 20'sinin (%21,7) Kızamık Ig G, 22'sinin (%23,9) Kabakulak Ig G, 11'inin (%12) Varisella Ig G, 7'sinin (%7,6) Rubella Ig G belirteci negatif saptandı. Tablo 25'te hastaların biyolojik ajan öncesi aşı serolojisi verileri gösterilmiştir.

Tablo 25. Biyolojik Ajan Öncesi Hastaların Aşı Seroloji Verileri

Biyolojik Ajan Alan Hastalarda Aşı Serolojisi	n (%)
ANTI HBS	
Negatif n(%)	42 (45,6)
Pozitif n(%)	50 (54,4)
HAV TOTAL	
Negatif n(%)	54 (58,6)
Pozitif n(%)	38 (41,4)
KIZAMIK IG G	
Negatif n(%)	20 (21,7)
Pozitif n(%)	72 (78,3)
KABAKULAK IG G	
Negatif n(%)	22 (23,9)
Pozitif n(%)	70 (76,1)

Tablo 25'in devamı

VARİSELLA IG G	
Negatif n(%)	11 (12)
Pozitif n(%)	81 (88)
RUBELLA IG G	
Negatif n(%)	7 (7,6)
Pozitif n(%)	85 (92,4)

4.5. Hastaların TDT Sonuçları

TDT ile taranan 99 hastanın TDT sonuçları değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 26'da gösterilmiştir. Hastaların 80'nin (%80,8) TDT sonucu 5 mm'den küçük iken; 14'ünün (%14,2) 5- 10 mm, 3'ünün (%3) 11- 14 mm, 2'sinin (%2) ise TDT sonucu 15 mm ve üzerinde olduğu saptandı. TDT ile taranan testi pozitif olan 19 (%19,2) hastaya biyolojik ajan öncesi İNH profilaksisi başlandığı saptandı.

Tablo 26. Hastaların TDT Sonuçları

Tüberkülin deri testi	N	%
<5 mm n(%)	80	80,8
5-10 mm n(%)	14	14,2
11-14 mm n(%)	3	3
≥15 mm n(%)	2	2
TDT (+)	19	19,2
TDT (-)	80	80,8

4.6. Hastaların İGST Sonuçları

İGST ile taranan 99 hastanın 4'ünün (%4) İGST sonucu pozitif idi. İGST testi pozitif olan hastaların 2'sinin (%50) TDT sonuçları 5 mm'den küçüktü. Diğer İGST testi pozitif olan hastaların (%50) TDT değerlerinin 5 ve 9 mm olduğu saptandı. İGST testi pozitif olan 4 hastanın TDT değerleri ve klinik öyküleri de birlikte değerlendirildiğinde 2 (%50) hastaya İNH profilaksisi başlanmıştı. Bu 2 hastanın TDT değerleri 9 mm, 5 mm idi. Veriler Tablo 27'de hastaların İGST sonuçları gösterilmiştir.

TNF- α blokörü başlamadan LTBE taraması açısından kılavuz önerilerine göre TDT ve İGST sonuçları karşılaştırıldığında, her iki test ile taranan 99 hastanın 19'unun (%19,2) TDT değeri pozitif olup bu hastalar içinde 2'sinin (%2) İGST testi de pozitif saptandı. Bu hastalara İNH profilaksisi verildi. İGST testi pozitif olan 4 (%4) hastanın 2'sinde (%2) TDT pozitif olup İNH profilaksisi başlandı. İGST testi pozitif olan 4 (%4) hastanın 2'sinde (%2) TDT negatif idi. Bu hastalara İNH profilaksisi başlanmadı.

Tablo 27. Hastaların İGST Sonuçları

İGST SONUCU	n (%)
Negatif n(%)	95 (96)
Belirsiz n(%)	0 (0)
Pozitif n(%)	4 (4)
TDT (+)	2 (2)
TDT (-)	2 (2)
Toplam n(%)	99 (100)

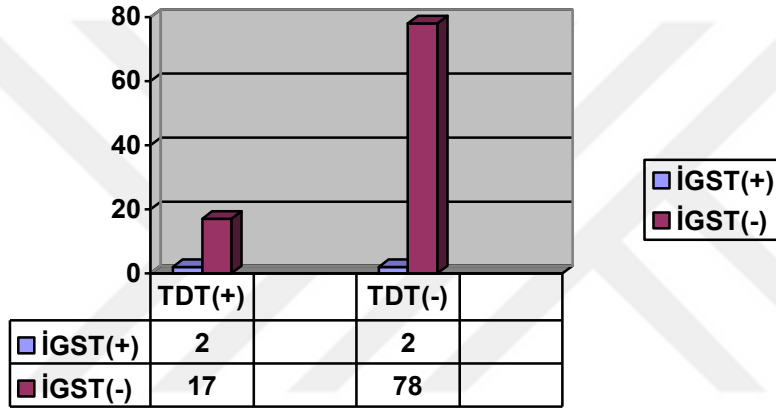
4.7. TDT ve İGST Sonuçlarının Birlikte Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 99 hastanın TDT ve İGST sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 99 hastanın 4'ünün (%4) İGST sonucu pozitif, 95'inin (%96) sonucu negatifti. 99 hastanın 19'unun (%19,2) TDT sonucu ≥ 5 mm idi. TDT sonucu 0 mm olan 62 hastadan 2 hastanın İGST sonucu pozitif olarak saptandı. TDT sonucu pozitif (≥ 5 mm) ve İGST sonucu negatif olan 17 hasta (%17,2) saptandı. TDT sonucu negatif (< 5 mm) ve İGST sonucu pozitif olan 2 (%2) hasta saptandı. TDT değerleri her iki hastanın da 0 mm idi. TDT pozitif ve İGST pozitif hasta sayısı 2 (%2) olarak saptandı. Tablo 28 ve Şekil 9'da hastaların TDT ve İGST sonuçları gösterilmiştir.

TDT sınır değeri ≥ 5 mm kabul edildiğinde her iki testin toplam uyumluluk oranı %12 olarak saptandı. Her iki testin uyumu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,110$ $kappa=0,115$). TDT sınır değeri ≥ 10 mm kabul edildiğinde TDT ile İGST test uyumu da istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,604$ $kappa= -0,051$).

Tablo 28. Hastaların TDT ve İGST Sonuçları

TDT DEĞERİ	İGST pozitif hasta sayısı n (%)	İGST negatif hasta sayısı n (%)	Toplam n (%)
<5 mm	2 (2)	78 (78,8)	80 (80,2)
5-10 mm	2 (2)	12 (12,2)	14 (14,2)
11-14 mm	0 (0)	3 (3)	3 (3)
≥15 mm	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Toplam	4 (4)	95 (96)	99 (100)

**Şekil 9. Hastaların TDT ve İGST Sonuçları**

4.8. Hastaların Laboratuvar Tetkik Sonuçları

Bu araştırmada incelenen 99 hastanın sedimantasyon ve CRP değerleri değerlendirildi. Sedimentasyon sınır değeri 20 mm/saat, CRP sınır değeri 0,8 mg/L kabul edildi. Hastaların sedimantasyon ortalama değeri $27,1 \pm 25,6$, median değeri 19 (1- 120) olarak saptandı. TDT sınır değeri ≥ 5 mm kabul edildiğinde sedimantasyon ile TDT değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,579$). Hastaların CRP ortalama değeri $9 \pm 12,6$, median değeri 3,8 (0,1- 70) olarak saptandı. CRP değeri yüksek olan 34 (%34,4) hasta mevcuttu. TDT sınır değeri ≥ 5 mm kabul edildiğinde CRP ile TDT değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,910$).

4.9. Hastaların Radyolojik Tetkik Sonuçları

Bu araştırmada incelenen 99 hastanın akciğer grafileri değerlendirildi. 99 hastanın 85'inin (%85,9) akciğer grafisi bulguları normaldi. TDT testi pozitif olan 19 hastadan 17'sinin (%89,5), İGST testi pozitif olan 4 hastadan 3'ünün (%75) akciğer grafi bulgularının normal olduğu saptandı. Akciğer grafi bulguları kuşkulu olan 14 hastaya kliniğine göre Akciğer BT çekildi. Hastaların akciğer grafilerinin 9'unda (%9,1) hiler belirginleşme, 2'sinde (%2) bronşektazi, 2'sinde (%2) atelektazi, 1'inde (%1) nodül saptandı. Akciğer grafi bulgusu hiler belirginleşme olan 9 hastanın tomografi sonuçlarında 4'ü normal olarak saptandı.

Akciğer grafisindeki bulgular ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,999$). Akciğer grafisindeki bulgular ile İGST pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,462$). Veriler Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29. Hastaların TDT Sonuçları ile Akciğer Grafisi İlişkisi

	PAAC normal	PAAC anormal	p değeri
TDT ≥ 5 mm	17 (17,2)	2 (2)	>0,999
TDT <5 mm	68 (68,7)	12 (12,1)	
Toplam n(%)	85 (85,9)	14 (14,1)	
İGST pozitif	3 (3)	1 (1)	=0,462
İGST negatif	82 (82,8)	13 (13,1)	
Toplam n(%)	85 (85,8)	14 (14,1)	

4.10. TDT ve İGST'nin Yaş ile İlişkisi

TDT ve İGST test sonuçlarının yaş ile ilişkisi değerlendirildi. TDT sonucu ≥ 5 mm olan hastaların yaş ortalaması $13,6 \pm 4,4$ yıl (min- max: 4- 19 yıl, median: 13 yıl) olarak saptandı. TDT sonucu 5 mm'nin altında olan hastaların yaş ortalaması $12,6 \pm 4,5$ yıl (min-max: 3- 26 yıl, median: 13 yıl) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,340$). İGST sonucu pozitif olan hastaların yaş ortalaması $14,0 \pm 5,2$ yıl (min- max: 7-18 yıl median :15,5 yıl) olarak saptandı. İGST sonucu negatif olan hastaların

yaş ortalaması $12,7 \pm 4,5$ yıl (min- max: 3-26 yıl median: 13 yıl) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,531$). İlgili veriler Tablo 30'da sunulmuştur.

Hastaların yaşları ≤ 5 , 5-10 yıl arası, ≥ 10 yaş şeklinde kategorize edildi. Yaşlara göre TDT testinin uyumu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,151$). Veriler Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 30. Yaş ile TDT ve İGST İlişkisi

	Yaş (yıl)		p değeri
	Ortalama $\pm$ ss	Median (min-max)	
İGST pozitif	14,0 $\pm$ 5,2	15,5 (7-18)	=0,531
İGST negatif	12,7 $\pm$ 4,5	13 (3-26)	
TDT negatif	12,6 $\pm$ 4,5	13 (3-26)	=0,340
TDT pozitif	13,6 $\pm$ 4,4	13 (4-19)	

Tablo 31. Yaş Grupları İle TDT İlişkisi

	Yaş (yıl)			n (%)	p değeri
	≤ 5 yaş n (%)	5-10 yaş arası n (%)	≥ 10 yaş n (%)		
TDT(+)	0 (0)	5 (5,1)	14 (14,1)	19 (19,2)	=0,151
TDT(-)	8 (8,1)	10 (10,1)	62 (62,6)	80 (80,8)	
Toplam n (%)	8 (8,1)	15 (15,2)	76 (76,7)	99 (100)	

4.11. TDT ve İGST'nin Cinsiyet ile İlişkisi

TDT sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildi. TDT testi yapılan erkek hastaların TDT sonucu ortalaması $2,2 \pm 4,4$, median değeri 0 (0-19) olarak saptandı. Kadın hastaların TDT sonucu ortalaması $1,91 \pm 3,2$ median değeri 0 (0-15) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,654$). İlgili veriler Tablo 32'de sunulmuştur.

Tablo 32. TDT ile Cinsiyet İlişkisi

	Tüberkülin Deri Testi (mm)		p değeri
	Ortalama $\pm$ ss	Median (min-max)	
Erkek	2,2 $\pm$ 4,4	0 (0-19)	=0,654
Kadın	1,91 $\pm$ 3,2	0 (0-15)	

İGST ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildi. Test sonucu pozitif gelen erkek hastaların sayısı 3 (%7,2), kadın hastaların sayısı 1 (%1,8) olarak saptandı. Test sonucu negatif gelen erkek hastaların sayısı 39 (%92,8), kadın hastaların sayısı 56 (%98,2) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,308$). İlgili veriler Tablo 33'te sunulmuştur.

Tablo 33. İGST ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

	Erkek		Kadın		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İGST pozitif	3	7,2	1	1,8	=0,308
İGST negatif	39	92,8	56	98,2	

4.12. TDT ve İGST'nin Primer Romatolojik Hastalıklar ile İlişkisi

TDT ve primer romatolojik hastalık arasındaki ilişki değerlendirildi. JİA tanılı hastalar ve non-JİA tanılı hastalar ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,999$). JİA tanılı hastalar ve non-JİA tanılı hastalar ile İGST pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$).

Tablo 34'te ilgili veriler gösterilmiştir.

Tablo 34. Primer Hastalık ile TDT ve İGST İlişkisi

	JİA n (%)	Non-JİA n (%)	N (%)	p değeri
TDT (+)	17 (17,2)	2 (2)	19 (19,2)	>0,999
TDT (-)	71 (71,7)	9 (9,1)	80 (80,8)	
Toplam	88 (88,9)	11 (11,1)	99 (100)	
İGST (+)	4 (4)	0 (0)	4 (4)	>0,999
İGST (-)	84 (84,8)	11 (11,2)	95 (96)	
Toplam	88 (88,8)	11 (11,2)	99 (100)	

4.13. Hastaların TNF- α Blokörü Öncesinde Aldıkları Tedaviler ile TDT ve İGST İlişkisi

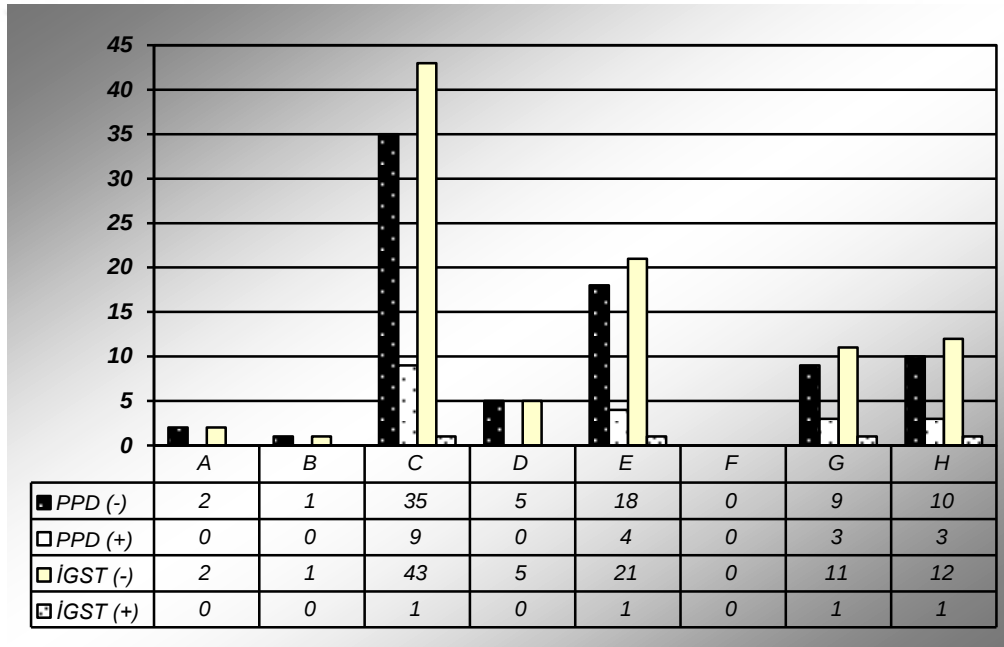
Çalışmaya alınan 99 hastadan 88'i (%89) NSAİD, 37'si (%37,4) prednizolon, 91'i (%91,9) metotreksat, 14'ü (%14,1) salozoprin, 4'ü (%4) azotiyoprin, 2'si (%2) mikofenalat, 1'i (%1) siklosporin tedavisi almıştı. Tablo 35'te ilgili veriler gösterilmiştir.

Tablo 35. Hastaların Biyolojik Ajan Öncesinde Aldıkları Tedaviler ile TDT ve İGST İlişkisi

TEDAVİ		
TNF-α Blokörü öncesinde kullanılan ilaçlar		
Prednizolon	n(%)	37 (37,4)
Metotreksat	n(%)	91 (91,9)
Salozoprin	n(%)	14 (14,1)
Azotiyoprin	n(%)	4 (4)
Mikofenalat	n(%)	2 (2)
Siklosporin	n(%)	1 (1)
NSAİD	n(%)	88 (89)

Hastaların 2'si sadece NSAİD, 1'i (%1) sadece prednizolon, 44'ü (%44,5) sadece MTX, 5'i (%5,1) sadece diğer ilaçları, 22'si (%22,2) prednizolon ve MTX, 12'si (%12,1) MTX ve diğer ilaçları, 13'ü (%13,1) MTX, prednizolon ve diğer ilaçları birlikte almıştır. Sadece NSAİD kullanan 2 hastanın tamamında TDT testi negatif sonuçlandı. Sadece prednizolon alan 1 hastada TDT negatif saptandı. Sadece MTX alan 44 hastanın 35'inde (%79,5) TDT negatif, 9'unda (%20,5) TDT pozitif saptandı. NSAİD, prednizolon, MTX

dışı diğer ilaç alanların tamamında TDT negatif saptandı. Prednizolon ve MTX alan 22 hastanın 18'inde (%81,8) TDT negatif, 4'ünde (%18,2) TDT pozitif saptandı. MTX ve diğer ilaçları alan 12 hastanın 9'unda (%75) TDT negatif, 3'ünde (%25) TDT pozitif saptandı. MTX, prednizolon ve diğer ilaçlardan herhangi birini alan 13 hastanın 10'ununda (%77) TDT negatif, 3'ünde (%23) TDT pozitif saptandı. Şekil 10'da TNF- α blokörü öncesi hastaların aldığı diğer tedaviler ve TDT sonuçları gösterilmiştir.



- A. sadece NSAİD
 B. sadece prednizolon
 C. sadece MTX
 D. sadece diğer ilaçlar (salozoprin, azotiyoprin, mikofenalat, siklosporin vb.)
 E. prednizolon + MTX
 F. prednizolon+diğer ilaçlar
 G. MTX+diğer ilaçlar
 H. MTX+prednizolon+diğer ilaçlar

Şekil 10. TNF- α Blokörü Öncesi Hastaların Aldığı Diğer Tedaviler ve TDT Sonuçları

Hastaların prednizolon kullanım süresi ortalama $22,5 \pm 31,7$ ay (min-max: 1-147 ay, median: 9 ay) , hastaların MTX kullanım süresi ortalama $34,7 \pm 28,5$ ay (min-max: 3-130 ay, median: 23 ay) , hastaların salozoprin kullanım süresi ortalama $13,1 \pm 14$ ay (min-max: 1-57 ay, median: 10,5 ay) , hastaların azotiyoprin kullanım süresi ortalama $19,5 \pm 21,2$ ay (min-max: 5-51 ay, median: 11 ay) , hastaların mikofenalat kullanım süresi ortalama $6,5 \pm 2,1$ ay (min-max: 5-8 ay, median: 6,5 ay) , hastaların siklosporin kullanım süresi ortalama 9 ay (min-max: 9 ay, median: 9 ay) olarak saptandı. Veriler Tablo 36’da sunulmuştur.

Tablo 36. Anti-TNF Öncesi İmmünsüpresif İlaçlar Kullanım Süreleri

Anti-TNF öncesi kullanılan immünsüpresif ilaçlar	Ort $\pm$ SS (ay)	Median (ay)	Aralık (min-max) (ay)	N
Prednizolon	22,5 $\pm$ 31,7	9	1- 147	37
Metotreksat	34,7 $\pm$ 28,5	23	3- 130	91
Salozoprin	13,1 $\pm$ 14	10,5	1- 57	14
Azotioprin	19,5 $\pm$ 21,2	11	5- 51	4
Mikofenalat	6,5 $\pm$ 2,1	6,5	5- 8	2
Siklosporin	9	9	9	1

Hastaların MTX kullanımı ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,347$). Hastaların prednizolon kullanımı ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$). Hastaların MTX kullanımı ile İGST pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$). Hastaların prednizolon kullanımı ile İGST pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,628$). İlgili veriler Tablo 37 ve 38’te gösterilmiştir.

Tablo 37. Hastaların Mtx Kullanımı ile TDT ve İGST ilişkisi

	MTX kullanımı olan hastalar n(%)	MTX kullanımı olmayan hastalar n(%)	n (%)	p değeri
TDT (+)	19 (19,2)	0 (0)	19 (19,2)	=0,347
TDT (-)	72 (72,8)	8 (8)	80 (80,8)	
Toplam	91 (92)	8 (8)	99 (100)	
İGST (+)	4 (4)	0 (0)	4 (4)	>0,999
İGST (-)	87 (88)	8 (8)	95 (96)	
Toplam	91 (92)	8(8)	99 (100)	

Tablo 38. Hastaların Prednizolon Kullanımı ile TDT ve İGST ilişkisi

	Prednizolon kullanımı olan hastalar n(%)	Prednizolon kullanımı olmayan hastalar n(%)	n (%)	p değeri
TDT (+)	7 (7)	12 (12,2)	19 (19,2)	>0,999
TDT (-)	30 (30,3)	50 (50,5)	80 (80,8)	
Toplam n (%)	37 (37,3)	62 (62,7)	99 (100)	
İGST (+)	2 (2)	2 (2)	4 (4)	=0,628
İGST (-)	35 (35,3)	60 (60,7)	95 (96)	
Toplam n (%)	37 (37,3)	62 (62,7)	99 (100)	

TNF- α blokörü kullanımı öncesi Mtx kullanım süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,511$). TNF- α blokörü kullanımı öncesi prednizolon kullanım süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,564$). TNF- α blokörü kullanımı öncesi salozoprin kullanım süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,340$). TNF- α blokörü kullanımı öncesi azotiyoprin kullanım süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,789$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada juvenil idiyopatik artrit, entezit ilişkili artrit, psöriatik artrit, otoimmün üveit ve Adenozin Deaminaz 2 enzim eksikliği tanılı standart tedavilere dirençli, TNF- α blokörü kullanım endikasyonu olan çocuk hastalarda, biyolojik ajan kullanımı öncesi LTBE tanısında, İGST'lerin tanısal değerini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, TNF- α blokörü tedavisi öncesinde hastalarda BCG aşılama durumunun TDT ve İGST testlerine etkisi değerlendirilmiştir. Ülkemizde BCG aşısı rutin aşı programında yer almakta olup, DSÖ raporlarına göre 2017 yılı itibariyle Türkiye'de BCG aşılama oranı %93'tür.¹⁴⁶ Çalışma grubumuzdaki çocuklarda BCG aşılama oranı %96, BCG skarı saptama oranı %84,9 olup DSÖ'nün Türkiye raporuyla uyumludur. BCG aşıllı hasta sayısının yüksek olduğu göz önüne alınırsa İGST testinin TNF- α blokörü başlamadan önce LTBE taramasında kullanılması düşünülebilir.^{123,126} 1999 ve 2008 Ekim'de yayınlanan ve TB'nin endemik olduğu bölgelerden yapılmış iki çalışmada, daha önceki BCG aşılama oranının TDT sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir.^{147,148} Aynı çalışmada, İGST sonuçlarının da BCG aşılama oranından etkilenmediği de gösterilmiştir.¹⁴⁸ Bizim çalışmamızda da İGST sonuçları ile BCG aşılama oranı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Türkiye'de erişkin romatoloji hastalarında yapılan bir çalışmada biyolojik ajan kullanımı öncesi çalışmaya alınan 104 hastanın 24'ünün (%23,1) Anti-HBs belirteci negatif saptanmış.¹⁴⁹ Bizim çalışmamızda ise Anti-HBs belirteci negatif olan 42 hasta (%45,6) saptanmıştır. Hepatit B aşılama sonrası beklenen humoral immün yanıt biyolojik ajanlar ile immün sistemi baskılanmış hastalarda azalmıştır. Bu nedenle de biyolojik ajan başlanacak hastaların aşılama oranının tedavi öncesinde planlanması da önemli bir noktadır.¹⁵⁰ Bizim çalışmamızda da hastaların TNF- α blokörü tedavisi öncesi seroloji belirteçlerine göre aşılama oranları oluşturulmuştur.

Çalışmamızda, TDT sonucu ≥ 5 mm olan hasta oranı %19,2, İGST pozitif hastaların oranı %4 olarak saptandı. Hastalarda TNF- α blokörü kullanımı öncesi LTBE için profilaksi

endikasyonun TDT sonuçları dikkate alındığında daha fazla olduğu saptanmıştır. BCG aşılmasının yüksek olduğu ülkemizde, aradaki farkı BCG aşısının oluşturduğu düşünülmüş ise de bizim çalışmamızda bu etki gösterilememiş olup BCG ile TDT ve İGST arasında ilişki saptanmamıştır. İki testin arasındaki uyum değerlendirildiğinde, iki testin arasındaki toplam uyumun %12 olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanmadı. BCG aşılamanın yüksek olduğu ülkemizde, bu uyumsuzluğun nedeninin BCG aşısının olmadığı düşünülmüştür.

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 2010 yılında yayınlanan kılavuzunda BCG aşısının yaygın olarak uygulandığı ülkelerde tüberküloz enfeksiyonu taraması için İGST kullanılmasını önerilmektedir.¹⁵¹

Sun ve ark. meta-analizlerinde, BCG aşılama oranlarının % 0-100 olduğu popülasyonlarda İGST testlerinin özgüllüğünü araştırmışlardır. Toplam özgüllük, ELISPOT çalışmaları için %90, ELISA çalışmaları için %100, TDT çalışmaları için %56 olarak bildirilmiştir. ELISPOT için özgüllük, BCG-aşılı çocuklarda %89, BCG-aşısız çocuklarda %95 olarak bildirilmiştir. TDT için özgüllük ise, BCG-aşılı çocuklarda %49, BCG-aşısız çocuklarda %93 olarak bulunmuştur. İnceledikleri 7 çalışmanın 5'inde, TDT ve İGST sonuçları arasında uyumluluk, BCG-aşısız çocuklarda, BCG-aşılı çocuklardan daha yüksek bulunmuştur.¹³¹

Çobanoğlu ve ark. yaptığı çalışmada, tümü BCG aşılı olan hastaların %10,3'ünün İGST sonucu pozitif, %50,5'inin TDT sonucu pozitif olarak saptanmıştır. TDT pozitif sınır olarak 10 mm ve üzeri kabul edilmiştir. İki testin birbiri ile uyumu zayıf olarak saptanmıştır.¹⁵² Bizim çalışmamızda TDT sınır değeri 5 mm ve üzeri kabul edilmiş ve uyum %12 saptanmıştır.

Sargın ve ark. yaptığı çalışmada, romatoid artrit ve ankilozan spondilit tanılı hastalar anti-TNF tedavi öncesi TDT, QuantiFERON-TB Gold test ve T-SPOT.TB testleri ile taranmış. TDT özgüllük %60,3 ve duyarlılık %47,8 , QuantiFERON-TB Gold test özgüllük %85,7 ve duyarlılık %73,9 , T-SPOT.TB testi için özgüllük %73,5 ve duyarlılık %66,7 olarak saptanmıştır. İGST testlerinin BCG aşılmasından etkilenmediği gösterilmiştir.¹⁵³

Bizim çalışmamızda da İGST testinin BCG aşılamasından etkilenmediği gösterilmiştir.

Sun ve ark. meta-analizlerinde ayrıca TB hastalığı olan çocuklar için İGST testlerinin duyarlılığı; ELISA için %70 (aralık: %57-96), ELISPOT için %62 (aralık: %43-100) ve TDT için %71 (aralık: %43-100) olarak bildirmiştir. Bu inceleme, kültürle kanıtlanmış TB ve klinik olarak tanımlanmış TB olmak üzere iki bölümde yapıldığında sırasıyla duyarlılık; ELISA için %85 ve %64, ELISPOT için %76 ve %58, TDT için %85 ve %66 olarak saptanmıştır. Her 3 test de, klinik olarak tanımlanmış TB için daha düşük duyarlılık göstermiştir.¹³¹ Bu meta-analizde testlerin performansı arasında, yüksek ve düşük TB yükü olan yerlerde, anlamlı fark saptanmazken, diğer 2 meta-analizde, yüksek TB yükü olan yerlerde, İGST'lerin duyarlılığının düşük olduğu saptanmıştır.^{129,130} Son yapılan 2 çalışmada, TB yükünün yüksek olduğu yerlerde, TB hastalığı için İGST'lerin duyarlılığı düşük bulunmuş ve bu testlerin çocuklarda TB hastalığının tanısı için geleneksel testlere ve klinik verilere ek bir katkısının olmadığı vurgulanmıştır.^{154,155}

Bütün bu çalışmaların ışığında İGST'lerin TDT'den daha duyarlı olmadığı söylenebilir. Çocuklarda TB hastalığının belirlenmesinde diğer testler de uygulanmalıdır. Interferon- γ salınım testleri, TB hastalığının dışlanması için kullanılamaz. Ancak, her iki testin bir arada kullanılması duyarlılığı artırır. Ayrıca yüksek riskli durumlarda iki testin bir arada kullanılması da pozitif sonuçları artırır.^{92,97,124} Gambia'da yapılan bir çalışmada yüksek riskli çocuklarda iki testin bir arada kullanılmasının duyarlılığı %10 kadar arttırdığı gösterilmiştir.¹⁵⁶

Çocuklarda İGST'lerin duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek oldukça güçtür ve bu konuda yapılan çok az çalışma vardır. Klinik olarak TB hastalığı olan birçok çocuk, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış TB'ye sahip değildir ve testin duyarlılığını doğru olarak değerlendirmek için, enfeksiyonun kesin bir kanıtı, doğrulaması yoktur. Birçok araştırma daha az güvenilir bir yöntem olan, klinik TB tanısını kullanır. Latent TB enfeksiyonu için çalışmaların yorumlanmasında temel güçlük, negatif test sonuçlarının daha özgül, ya da pozitif test sonuçlarının daha duyarlı olup olmadığı ile ilgili olarak, çelişkili test sonuçlarının bulunmasıdır^{92,98}. 2011-2012 yılları arasında, çocuklarda İGST'ler ile ilgili

olarak yapılan çalışmaları esas alan, 4 sistematik derleme ve meta-analiz yayınlanmıştır.¹²⁹⁻¹³¹ Ancak bu meta-analizlerde yer alan çalışmalar, çalışmanın yapıldığı ülkelerdeki TB insidansı (yüksek ve düşük TB insidansı), TB hastalığının ağırlığı, çocuklardaki malnutrisyon oranları, tanısal testlerin uygunluğu, aile yapısı, BCG aşılması, BCG aşı suşları, aşı tekniğindeki farklılıklar gibi birçok farklılıklar içermesi açısından, iyi bir homojenite sağlamamaktadırlar.^{92,98,124}

Polonya’da romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında yapılan çalışmada anti-TNF tedavi öncesi tüberküloz taraması açısından İGST ve TDT testleri karşılaştırılmıştır. 90 AS ve RA hastası ve 20 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiş ve tüm hastalar BCG aşısı olan hastalardan seçilmiştir. Hasta grubunda TDT pozitiflik sınırı değeri 5mm ve kontrol grubunda 10 mm olarak saptanmıştır. Hasta grubunda TDT pozitiflik oranı %28,9, kontrol grubunda %55 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda İGST pozitiflik oranı %22,2, kontrol grubunda %20 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda her iki testin de pozitif olduğu hasta oranı % 16,7 ve her iki testin negatif olduğu hasta oranı %62,2 olarak saptanmıştır.¹⁵⁷ Bizim çalışmamızda ise her iki testin de pozitif olduğu hasta oranı % 2 ve her iki testin negatif olduğu hasta oranı % 78 (78,8) olarak saptanmıştır.

Ülkemizde BCG aşısı rutin uygulanmaktadır. BCG aşıları kişi sayısının fazla olması ülkemizde TDT testinin yorumlanması ile ilgili sorunlar oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda, TDT ile taranan hastalarda daha fazla pozitiflik saptandı. BCG aşısının TDT sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir. Patogenez olarak taşıdıkları ortak antijenler düşünülmüştür. PPD’de birçok antijen karışımının olması ve *M. tuberculosis*, *M. bovis-BCG* ve nontüberküloz mikobakteri (NTM) ile aynı antijenleri de taşımaktadır. Pozitif TDT gerçek *M. tuberculosis* enfeksiyonunu gösterebildiği gibi BCG veya tüberküloz dışı mikobakteriye bağlı pozitifliği de gösterebilir. Ayrıca bağışıklığı baskılanmış kişilerde anerjiye bağlı olarak, duyarlılığı azalabilir. TB basilinin RD1 gen bölgesi ESAT-6, CFP-6 gibi antijenik yapıları kodlamaktadır. BCG suşunda bu gen bölgeleri delesyona uğramaktadır. Bu nedenle İGST testleri ile BCG ortak antijen taşımazlar ve birbirlerini etkilemezler.^{121,122}

Çalışmamızda, TDT ve İGST sonuçları ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İspanya’da yapılan bir çalışmada erkek hastalarda TDT ve İGST pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuş; bu duruma neden olarak, erkeklerin sosyal hayata daha fazla katılımı olması nedeniyle tüberküloz ile daha sık temas halinde olduğu düşünülmüştür¹⁵⁸ İspanya’da yapılan bu çalışmanın yetişkin hastalarda yapıldığı göz önüne alınarak bu şekilde yorum yapılabilir. Fakat bizim çalışmamızın popülasyonu çocuk hasta olduğu için sosyal çevreleri benzer (daha çok okul ve aile) olması nedeniyle cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda, TDT ve İGST sonuçları ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İspanya’da yapılan çalışmada 55 yaş üzeri hastalarda TDT ve İGST pozitiflik oranı daha yüksek oranda bulunmuştur.¹⁵⁸ Yetişkin hasta grubunda yapılan bu çalışmada yaş aralığı çocuk hasta grubuna göre daha geniş olması istatistiksel olarak anlamlı farka neden olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda ise yaş grubu çocuk olduğu için TDT ve İGST sonuçları ile yaş arasında anlamlı fark olmadığı düşünülebilir.

Interferon- γ salınım testlerinin kullanımı konusunda, 5 yaşından küçük çocuklarda, yeterli araştırma verisinin bulunmaması ve eldeki verilerle de İGST’lerin duyarlılığının yetersiz olması nedeniyle çekince vardır Tedavi edilmemiş LTBE’nin TB hastalığına ilerlemesi, küçük yaş grubundaki hastalarda, büyük çocuklara göre çok daha yüksek oranda gerçekleşmesi, küçük çocuklarda TB’nin ağır formlarının gelişimine yatkınlık, bu yaş grubunda TB enfeksiyonu tanısının doğru olarak konulmasındaki yetersizlikler, 5 yaş altı çocuklarda en acil sorunlardır. Bu sorunların çözümü, LTBE için referans standartların olmaması nedeni ile güçleşmektedir.^{92,98} Ancak son yıllarda yapılan birçok çalışmada ticari olarak kullanılan testlerin performansının daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Debord ve ark., TB hastalığı tanısı almış, 2 yaş altında 10 çocuktan 6’sında, 2-5 yaş grubunda 9 çocuktan 9’unda, pozitif QFT sonucu bildirmiştir.¹⁴⁰

Moyo ve ark., ise 3 yaş altında TB hastalığından kuşkuyla 397 çocukta, TDT ve QFT testleri arasında uyumun %94 olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada, TB

hastalığı için, her iki testin duyarlılığının (QFT için %38, TDT için %35), daha büyük çocuklarda da düşük olduğu saptanmıştır.¹⁴¹

Çalışmamızda, TDT ve İGST sonuçları akciğer grafisi bulgularıyla karşılaştırıldı. TDT ile akciğer grafisi bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz enfeksiyonu gelişme sıklığını araştıran Türkiye’de yapılan bir çalışmada, akciğer grafisi normal olan hastaların oranı %74,9 olarak saptanmıştır.¹⁵⁹ Bizim çalışmamızda %85,9 olarak saptandı. Bu iki benzer sonucun ülkemizde rutin aşılama programında olan BCG aşısının neden olduğu düşünülebilir. BCG aşısı nedeniyle TDT sonuçları güvenilir bir tarama aracı olamayabilir. Bu nedenle İGST tarama için daha güvenilirirdir. Ancak biz çalışmamızda İGST ile akciğer bulguları arasında da anlamlı ilişki saptamadık.

MTB ile temasın yoğunluğu TB enfeksiyonun oluşmasında kilit noktalardan birisidir. Ewer ve ark.’nın incelediği TB’ye bağlı bir okul salgını araştırmasında, ELISPOT ve TDT arasındaki ilişki, kaynak olgu ile temasın derecesine göre incelenmiştir. Yakınlaşma ve ortak aktivitelere göre, 535 öğrenci 4 temas grubuna ayrılmış ve ELISPOT test pozitifliği, TDT ’ye göre temas derecesi ile istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha ilişkili bulunmuştur.¹²⁷ Brock ve ark.’nın 125 temaslıyı yüksek ve düşük düzeyde temaslı olarak ayırdıkları çalışmalarında, yüksek temaslı grubun QTFRD1 antijenlerine daha güçlü yanıt verirken, düşük temaslı grubun RD1 antijenlerine daha zayıf yanıt verdiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada PPD bazlı QFT kullanıldığında ise, QTF-PPD’nin BCG aşılı popülasyonda yüksek (olguların % 38’i pozitif) ve düşük (olguların % 44’u pozitif) teması ayıramadığı gösterilmiştir.¹⁶⁰ Bizim çalışmamızda ise TB temas öyküsü ile TDT ve İGST pozitifliği ile anlamlı ilişki saptanamıştır.

BCG ile aşılı bireylerde TDT pozitifliğini belirleyen eşik değerler bulunmakla birlikte, TDT’nin duyarlılığı ve özgüllüğü toplumlar arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak LTBE tanısında altın standartta bir test olmadığı için, testlerin özgüllüğü ve duyarlılığını kestirebilmek güçtür. Ülkemizde, BCG ile aşılanlarda 15 mm ve üzerindeki TDT endurasyon değerleri latent TB enfeksiyonu lehine kabul edilmektedir.

Bizim çalışmamızda, TDT çapları <5 mm, 5- 10 mm, 11-14 mm, ve ≥ 15 mm olarak gruplandırıldığında; TDT çapı 0 - 4 mm olan 80 hastanın % 2,5'unun İGST testi pozitifken, TDT çapı 5 - 10 mm olan 14 hastanın % 7,1'inin İGST testi pozitif, TDT çapı 11-14 mm olan 3 ve 15 mm ve üzeri olan 2 hastanın İGST testleri negatif olarak saptandı. TDT çapı arttıkça İGST test pozitifliği de artmaktaydı. TDT çapı 10 mm üzerinde İGST pozitifliği saptanmamasının nedeni hasta sayısının az olması olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda, TDT ve İGST sonuçları ile primer romatolojik hastalık arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastalar JİA ve Non-JİA olarak gruplara ayrıldı. TDT testi pozitif olan hastaların %89,5'unun tanısının JİA, İGST testi pozitif olan 4 hastanın da tanısının JİA olduğu saptandı. 2005 yılında Peru'da yapılan bir çalışmada RA hastalarında TDT pozitiflik durumu değerlendirilmiştir. RA hastalarında TDT negatifliği %70,6 oranında saptanırken, kontrol hastalarında %26 olarak saptanmıştır. Hastalık süresi, hastalık aktivitesi, immunsupresif tedavi alımı süresi ile TDT test sonuçlarının etkilenmediği saptanmıştır.¹⁶¹ Bizim çalışmamızda da hastalık tanısı, kullanılan immünsüpresif ilaç ve tedavi süresi ile TDT ve İGST test sonuçlarının etkilenmediği saptanmıştır.

Belirsiz ve geçersiz (genellikle T-SPOT testi için kullanılır) sonuçlar, genellikle test negatif iken, pozitif kontrol hala zayıf bir yanıt veriyorsa ya da sonraki negatif kontrol değerleri yüksek ise bildirilir.⁹⁸ Belirsiz/geçersiz sonuçlar teknik faktörler, hastanın örnekleri eklendikten sonra QFT tüplerinin uygun olmayan sallanması nedeni ile oluşabilir. Çocuklarda belirsiz/geçersiz sonuçlar % 0-36 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Testlerin son üretilen şekillerinde üretimden kaynaklanan sorunlar çözülmüş, bu tür sonuçların oranı azalmıştır.¹²⁶ Belirsiz/geçersiz sonuçlar özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerin T-lenfositlerinin pozitif kontrole karşı yeterli yanıt oluşturamamasından kaynaklanmaktadır.¹³² Belirsiz/geçersiz yanıtlar düşük mitojen yanıtına bağlanabilirse de, immunolojik gelişimin zayıf olmasına bağlı olarak, mitojen yanıtı çocuklarda iyi çalışmıyor olabilir. Bunun yanı sıra helmantik enfeksiyonu olan çocuklarda, malaryada, hepatitte ve kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında da belirsiz/geçersiz yanıtlar bildirilmiştir.^{166,167} Yine birçok yayında belirsiz/geçersiz sonuçlar,

5 yaş altındaki çocuklarda, ergenler ve 5 yaş üzerindeki çocuklara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.^{167,168} Bizim çalışmamızda 5 yaş ve altı hasta sayısı tüm hastaların %30,3'ü olmasına rağmen hiçbir hastada İGST sonucu belirsiz/geçersiz olarak saptanmamıştır. Bu durum test için alınan kan örneklerinin doğru zamanda alınmış olmasına ve yeni nesil İGST testlerine bağlı olabilir.

Bağıışıklık sistemi baskılanmış kişilerde QFT-GIT testinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.¹²⁶ Kültür pozitif aktif tüberkülozu olan, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) ile enfekte 34 kişinin değerlendirildiği iki çalışmada, QFT-GIT için duyarlılık %81 ve %88 olarak bulunmuştur.^{133,134} Tsiouris ve ark , çalışmalarında, QFT-GIT ve TDT için duyarlılığı benzer (%81-%85) bulmuşlardır.¹³³ HIV ile enfekte kişilerde, enfekte olmayanlara göre QFT-GIT duyarlılığı farklı bulunmamıştır. Zambia'da yapılan 112 kişinin alındığı (59 HIV pozitif, 37 HIV negatif, 16'sı test edilmeyen) bir çalışmada, HIV pozitif kişilerde QFT-GIT ve TDT daha az duyarlı bulunurken, HIV enfekte kişilerde QFT-GIT duyarlılığı, TDT'ye göre daha yüksek bulunmuştur (%76'a karşı %55). Hastalarda CD4 sayımlarının düşük olması, TDT için yanlış negatif ve QFT-GIT için belirsiz ve yanlış negatif sonuç riskini artırmaktadır.¹³⁵

TNF- α blokörü biyolojik ajan tedavi öncesi LTBE taraması için kullanılan İGST testlerinin tanısal değerini saptamak için yapılan bu çalışma , BCG aşısı oranının yüksek olduğu ülkemizde, İNH profilaksisi başlanması açısından değerli bilgiler vermektedir. Araştırmamızda TDT pozitif saptanan hasta oranı % 19,2 olarak saptanırken, İGST pozitif hasta oranı %4 olarak saptanmıştır. Böylece RAED kılavuzu önerisine göre, TDT ile taranan hastalara % 19,2 oranında profilaksi başlamak gerekirken, İGST ile tarananlara %4 oranının profilaksi başlanması gerektiği çalışmamızda ortaya konulmuştur. İNH profilaksisinin getireceği ek ilaç yükünün yanında, hepatotosite, periferik nöropati, optik nörit, epilepsi gibi ciddi yan etkilerden korunma açısından bu durumun önemli olduğu düşünülmektedir.

BCG aşılama oranının yüksek olduğu ülkemizde, İGST ile taramanın, gereksiz İNH profilaksi başlanma oranını düşüreceğini göstermesi açısından çalışmamız önemli bir değer

taşımaktadır. TDT testi negatif 80 hastanın 2'sinde İGST testi pozitif idi ve bu hastalar İNH tedavisi almamışlardı. Bu hastalarda TB gelişim riski de göz önüne alındığında bu sonuç önem taşımaktadır. Birçok uzman, LTBE açısından risk faktörüne sahip hastalara, TDT ve İGST'lerin yapılmasını ve TB hastalığı dışlandıktan sonra, hangi test pozitif olursa olsun, LTBE açısından koruyucu tedavinin başlanmasını önermektedir.^{98,136-138}

Araştırmamız retrospektif olması nedeniyle anti-TNF tedavi başlanan hastalarda tüberküloz gelişme durumu belirlenememiştir. TDT ve İGST ile LTBE tanısı alan hastalarda hangi oranda TB reaktivasyonu geliştiği belirlenememiştir. Bu durum çalışmamızın eksikliğidir. TB hastalığı gelişme oranını belirleyecek prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

TNF- α blokörü tedavisi öncesi tüm hastaların LTBE açısından taranması gereklidir. Literatürde İGST ve TDT testlerinin duyarlılığının birbirine yakın olduğu görülmektedir. BCG aşısızlarda özgüllük değerleri de birbirine yakın olduğu görülmektedir. Ancak BCG aşılarında TDT'nin özgüllüğü ve güvenirliliği düşmektedir. Ayrıca BCG aşısı TDT sonucunu etkilemektedir. BCG ile aşılamanın rutin olarak uygulandığı ülkemizde TNF- α antagonisti başlanacak hastalarda TDT ile latent tüberküloz taraması yapılması, İGST testine göre daha fazla İNH profilaksisi başlanmasına neden olmaktadır. Avantajları ve dezavantajları göz önüne alındığında rutin BCG aşılamanın uygulandığı toplumlarda, kullanılan antiijenlerin M. tuberculosis komplekse özgü olması, kolay ve objektif değerlendirilme ile sonuç elde edilmesi, hastanın sağlık kurumuna bir kez gelmesi, yineleyen testler için pekiştirici etkisi (boosting) olmaması ve BCG aşısından etkilenmemesi ile İGST'yi TDT'ye alternatif olarak önerebiliriz. Ayrıca anti-TNF tedavi gibi immünsüpresif durumlarda, İGST'nin özellikle TDT testi yalancı negatif hastaları yakalaması açısından tercih edilmesinin daha önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, ülkemiz gibi yüksek aşı oranı olan ülkelerde LTBE riskini artıran immünsüpresif tedavi almış ve TNF- α blokörü gibi biyolojik ajan başlanacak hastalarda, aşıdan daha az etkilenen İGST testinin de ek test olarak tercih edilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır. İGST'nin klinik olarak kullanımı için standartize edilmesi, maliyetinin düşürülmesi ve latent tüberküloz enfeksiyonu olma olasılığı yüksek olguları saptamak

amacıyla TDT pozitif kontrol grupları ile karşılaştırmalı uzun süreli prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca çalışmamız retrospektif olması nedeniyle, anti-TNF tedavi başlanan hastalarda hangi oranda tüberküloz geliştiği değerlendirilmemiştir. Bu açıdan TDT ve İGST testlerinin sonuçlarını tüberküloz gelişme sıklığı açısından karşılaştıracak prospektif çalışmalara gereksinim vardır.



6. SONUÇLAR

1. Araştırmamızda incelediğimiz 99 hastanın 42'si erkek (%42,4), 57'si (%57,6) kız idi.
2. Yaş ortalamaları $12,8 \pm 4,5$ yıl (min- max: 3-26 yıl, median: 13 yıl), tanı anındaki yaş ortalamaları $8,5 \pm 4,9$ yıl (min-max: 1-24 yıl, median: 8 yıl), boy ortalamaları $145,9 \pm 22$ cm (min-max: 85-187 cm, median: 152 cm), kilo ortalamaları $43,5 \pm 17,8$ kg (min-max:12-93 kg, median: 44 kg) idi.
3. 99 hastanın 11'inin (11,1) BCG skarı yokken, 82'sinin (%82,8) bir BCG skarı, 2'sinin (%2,1) ise 2 BCG skarı vardı.
4. 4 hasta (%4) BCG aşısız, 95 (%96) hasta BCG aşıllı idi.
5. BCG aşılamaşı ile TDT sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı ($p > 0,05$).
6. BCG aşılamaşı ile İGST sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı ($p > 0,05$).
7. BCG aşılama süreleri < 5 yıl, 5-10 yıl arası, ≥ 10 yıl olarak katogerize edildi. BCG aşılama süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p = 0,243$).
8. 99 hastanın 6'sında (%6,1) TB'li hasta ile temas öyküsü vardı. 1'i (%1) uzak temas, 5'i (%5) yakın temaslı idi.
9. TB'li hasta ile temas öyküsü ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamadı ($p > 0,05$).
10. TB'li hasta ile temas öyküsü ile İGST pozitifliği arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamadı ($p > 0,05$).
11. 99 hastanın aile taramasında toplam 388 kişi tarandı 334 (% 86,1) kişide TDT < 15 mm, 54 (%13,9) kişide TDT ≥ 15 mm olarak saptandı.
12. Aile taramasında TDT ≥ 15 mm olan 54 kişiye akciğer grafisi çekildi. 46 (%85,2) kişinin akciğer grafisi normal, 8 (%14,8) kişinin akciğer grafisinde TB açısından kuşkulu bulgular saptandı.

13. Aile taramasında TDT ≥ 15 mm ve akciğer grafisinde TB açısından kuşku bulgusu olan kişiler ilgili merkezlere yönlendirildi.
14. Aile taramasında taranan 388 kişinin TDT ≥ 15 mm ve akciğer grafisi normal olan 8 kişiye LTBE açısından İNH profilaksisi başlandı.
15. Çalışmaya alınan hastalara Anti-HBs, HAV Total, Kızamık Ig G, Kabakulak Ig G, Varisella Ig G, Rubella Ig G serolojik testler yapıldı. Anti-HBs testi yapılan 92 hastanın 42'sinin (%45,6) Anti-HBs belirteci negatif saptandı.
16. HAV-Total testi yapılan 92 hastanın 54'ünün (%58,6) HAV Total belirteci negatif saptandı.
17. Kızamık Ig G testi yapılan 92 hastanın 20'sinin (%21,7) Kızamık Ig G belirteci negatif saptandı.
18. Kabakulak Ig G testi yapılan 92 hastanın 22'sinin (%23,9) Kabakulak Ig G markerı negatif saptandı.
19. Varisella Ig G testi yapılan 92 hastanın 11'inin (%12) Varisella Ig G markerı negatif saptandı.
20. Rubella G testi yapılan 92 hastanın 7'sinin (%7,6) Rubella Ig G markerı negatif saptandı.
21. 99 hastanın sedimantasyon ortalama değeri $27,1 \pm 25,6$, median değeri 19 (1-120) olarak saptandı. Sedimantasyon ile TDT sonucu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,579$).
22. CRP ortalama değeri $9 \pm 12,6$, median değeri 3,8 (0,1-70) olarak saptandı. CRP değeri yüksek olan 34 (%34,4) hasta mevcuttu. CRP ile TDT sonucu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,91$).
23. TDT ile taranan 99 hastanın 80'nin (%80,8) TDT sonucu 5 mm'den küçük, 14'ünün (%14,2) 5-10 mm arasında, 3'ünün (%3) 11-14 mm arasında, 2'sinin (%2) ise 15 mm ve üzerinde olduğu saptandı.
24. TNF- α blokörü öncesi TDT ile taranan 99 hastanın 19'una (%19,2) İNH profilaksisi başlandı.

25. 99 hastaya TDT öncesinde İGST yapıldı. Hastaların 95'ünün (%96) İGST sonucu negatif iken 4'ünün (%4) İGST sonucu pozitif olduğu saptandı. Her iki testin uyumu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,110$, $kappa=0,1159$). TDT sınır değeri 10 mm alındığında ise İGST ile TDT testleri arasında da uyum saptanmadı ($p=0,604$ $kappa= - 0,051$)
26. İGST testi pozitif olan 4 hastanın 2'sinin (%50) TDT sonuçları 5 mm'den küçük idi. İGST testi pozitif olan 2 hastanın (%50) TDT değerlerinin 5 ve 9 mm olduğu saptandı. İGST testi pozitif olan 4 hastanın TDT değerleri ve klinik öyküleri de birlikte değerlendirildiğinde TDT değeri 5 ve 9 mm olan 2 (%50) hastaya İNH profilaksisi başlandı. TDT negatif, İGST pozitif olan 2 hastaya İNH başlanmadı. İGST pozitifliği yalancı negatif olarak değerlendirildi.
27. 99 hastanın 85'inin (%85,9) akciğer grafisi bulguları normaldi. 14 (%14,1) hastanın akciğer grafi bulguları kuşkulu idi.
28. Akciğer grafisi bulguları kuşkulu olan 14 hastanın 10'una kliniğine göre Akciğer BT çekildi. 10 hastanın 5'inde (%50) hiler belirleşme, 2'sinde (%20) bronşektazi, 2'sinde (%20) atelektazi, 1'inde (%10) nodül saptandı.
29. TDT testi pozitif olan 19 hastanın 17'sinin (%89,5), İGST testi pozitif olan 4 hastanın 3'ünün (%75) akciğer grafi bulgularının normal olduğu saptandı. TDT pozitif olan akciğer grafi bulguları kuşkulu olan 2 hastanın 1'inde perikardiyak infiltrasyon 1'inde hiler belirleşme bulguları saptandı. İGST testi pozitif olan akciğer bulguları kuşkulu olan hastada hiler belirleşme saptandı.
30. Akciğer grafisi bulguları ile TDT testi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$).
31. Akciğer grafisi bulguları ile İGST testi arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,462$).
32. TDT pozitifliği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,340$).

33. İGST pozitifliği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,531).
34. TDT pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,654).
35. İGST pozitifliği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,308).
36. TNF- α blokörü kullanımı öncesinde hastaların 2'si sadece NSAİD, 1'i (%1) sadece prednizolon, 44'ü (%44,5) sadece MTX, 5'i (%5,1) sadece diğer ilaçları, 22'si (%22,2) prednizolon ve MTX, 12'si (%12,1) MTX ve diğer ilaçları, 13'ü (%13,1) MTX, prednizolon ve diğer ilaçları birlikte almıştır.
37. Sadece NSAİD kullanan 2 hastada TDT testi negatif sonuçlandı.
38. Sadece prednizolon alan 1 hastada TDT negatif saptandı.
39. Sadece MTX alan 44 hastanın 35'inde (%79,5) TDT negatif, 9'unda (%20,5) TDT pozitif saptandı.
40. NSAİD, prednizolon, MTX dışı diğer ilaç alanların tamamında TDT negatif saptandı.
41. Prednizolon ve MTX alan 22 hastanın 18'inde (%81,8) TDT negatif, 4'ünde (%18,2) TDT pozitif saptandı.
42. MTX ve diğer ilaçları alan 12 hastanın 9'unda (%75) TDT negatif, 3'ünde (%25) TDT pozitif saptandı.
43. MTX, prednizolon ve diğer ilaçlardan herhangi birini alan 13 hastanın 10'unuda (%77) TDT negatif, 3'ünde (%23) TDT pozitif saptandı.
44. Hastaların prednizolon kullanım süresi ortalama 22,5 $\pm$ 31,7 ay (min-max: 1-147 ay, median: 9 ay) , hastaların MTX kullanım süresi ortalama 34,7 $\pm$ 28,5 ay (min-max: 3-130 ay, median: 23 ay) idi.
45. MTX kullanımı ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,347).

46. Prednizolon kullanımı ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$).
47. Hastaların MTX kullanımı ile İGST arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,999$).
48. Hastaların prednizolon kullanımı ile İGST arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,628$).
49. TNF- α blokörü kullanımı öncesi Mtx kullanım süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,511$).
50. TNF- α blokörü kullanımı öncesi prednizolon kullanım süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,564$).
51. TNF- α blokörü kullanımı öncesi salozoprin kullanım süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,340$).
52. TNF- α blokörü kullanımı öncesi azotiyoprin kullanım süresi ile TDT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,789$).

7. KAYNAKLAR

1. **Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M.** Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol* **2015**; 27(1):55-62.
2. <https://www.drugs.com/history/enbrel.html> erişim tarihi: 24.03.2019
3. **Long R, Gardam M.** Tumour necrosis factor- α inhibitors and there activation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* **2003**; 168:1153-6.
4. **Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.** Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3:148-55.
5. **Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.** Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* **2001**; 345:1098-104.
6. **Stenger S, Modlin RL.** Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* **2002**; 14:452-7.
7. **Puissegur MP, Botanch C, Duteyrat JL, Delsol G, Caratero C.** An in vitro dual model of mycobacterial granulomas to investigate the molecular interactions between mycobacteria and human host cells. **2004**; 6: 423-433.
8. **Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I.** Immunology (7th Edition) Çeviri: Turgut İmir, Ankara, Palme yayıncılık, **2008**: 129-130, 485-7
9. **Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al.** Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* **2010**; 69:522-8.
10. **WHO.** Global Tuberculosis Control, Communicable Diseases, World Health Organization, Geneva: **2019**.
11. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Anti-TNF kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi **2016**; Ankara.
12. **Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al.** Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2014**; 73:529-35.
13. **Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.** Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3:148-55.
14. **Saunders BM, Britton WJ .** Life and death in the granuloma: immunopathology of tuberculosis. *Immunol Cell Biol* **2007**; 85:103–111
15. <https://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.html> erişim tarihi: 31.03.2019
16. **Kılıçturgay K. Sitokinler.** In: Immünoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul **2000**: 175-215.

17. **Geisbert TW, Jahrling PB.** Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med.* **2004**; 10(12 Suppl):S110-21.
18. **Korkmaz M, Kart H, Müderrisoğlu H.** Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi **1995**; 23(5):380-383
19. **Wanidworanun C, Strober W.** Predomnant role of TNF- α in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* **1993**; 151:6853-61
20. **Aydın V, Akıcı A.** The Journal of Turkish Family Physician **2018**; 9(1):13-24 doi: 10.15511/titfp.19.00113
21. **Burke-Gaffney A, Hellewell PG.** *Br J Pharmacol* **1996**; 119(6):1149-58 doi: 10.1111/i.1476-5381.1996.tb16017.x
22. **Wallis RS.** *J Invest Dermatol Symp Proc.* **2007** May; 12(1):16-21 doi: 10.1038/sj.jjdsymp.5650031
23. **Taylor PC.** Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, Elsevier; **2015**:492–510.
24. **Caso F, Costa L, Del Puente A, et al.** Pharmacological treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional disease-modifying antirheumatic drugs and biological therapies. *Ther Adv Chronic Dis* **2015**; 6:328–38.
25. **Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM, et al.** 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying antirheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* **2016**; 45:428–38.
26. **Steigerwald KA, Ilowite NT.** Novel treatment options for juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* **2015**; 8:559–73.
27. **Eder P, Lykowska-Szuber L, Iwanik K, Krela-Kazmierczak I, Stawczyk-Eder K, Majewski P, Linke K, Kay EW, Wozniak A.** *Folia Histochem Cytobiol.* **2016**; 54 (2):75-80 doi:10.5603/FHC.a2016.0008.
28. **Wallis RS.** Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* **2008**; 8:601-11.
29. **Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP.** Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* **2008**; 117:244–79
30. **Deeks ED.** Certolizumab pegol: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* **2013**; 73:75–97.
31. **Serio RN.** Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann Pharmacother* **2003**; 37:577.
32. **Varan Ö,** “ Anti-TNF Tedavisi Öncesi Latent Tüberküloz Taramasında Tüberkülin Deri Testi İle Interferon Gama Salınım Testinin Karşılaştırılması “. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi, **2013**.
33. **Er EG, Keser G.** Biyolojik Tedaviler RAED dergisi **2017**; 9(1-2):11-31. doi:10.2399/raed.17.92400

34. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Induction of antibodies, autoantibodies, and autoimmune diseases, Erişim: http://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-induction-of-antibodies-autoantibodies-and-autoimmune-diseases?source=see_link. erişim tarihi: 12.05.2019
35. **Kalfa M, Aksu K.** Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavisi ve enfeksiyon RAED Dergisi **2011**; 3(3-4):49-56
36. **Janeway CA Jr, Travers P.** Host defence against infection. In: Immuno Biology-The immune system in health and disease, Current Biology Ltd, London, **1994**; pp1-52
37. **Ferguson JS, Gaynor CD, Schlesinger LS, et al.** Mononuclear phagocytes in tuberculosis patogenesis. Cur. Op. Ýnf. Dis. **1997**; 10:190-195
38. **Randhawa PS.** Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. Pathology **1990**; 22:153-5.
39. **Dorhoi A, Kaufmann SH.** Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. Semin Immunol **2014**; 26:203-9.
40. **Keser G, Direskeneli H, Akkoç N.** TNF- α engelleyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde Tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. RAED II. Uzlaşı Toplantısı Raporu, **2005**, İzmir.
41. **Çobanoğlu N.** Biyolojik Ajanlar ve Tüberküloz. Çocukluk Çağında Tüberküloz. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul **2017**:89
42. **Nikiforuk A.** Mahşerin Dört Atlısı. İletişim Yayıncılık A.ř. İstanbul, **2000**; Sayfa:49-66.
43. **Barış Yİ.** Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. Toraks Dergisi **2002**; 3:338-40.
44. **Seber E.** Tüberkülozun Dünyası. Ankem Derg **2010**; 24(Ek2):52-60.
45. **Kocabaş A.** Günümüzde Tüberküloz Sorunu. In: Tüberküloz kliniği ve kontrolü Kocabaş A. (ed.) Emel matbaası, Adana. **1991**: 3-32.
46. **Yazıcıoğlu S.** Tüberküloz Teşhis ve Tedavisi. Diyarbakır Üniversitesi Tıp Fakóltesi Yayınları **1981**: 1-112.
47. Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu Kitabı İstanbul **1999**: 9-13.
48. **WHO.** Global Tuberculosis Control, Communicable Diseases, World Health Organization, Geneva: **2018**.
49. **WHO.** Global Tuberculosis Control, Communicable Diseases, World Health Organization, Geneva: **2017**.
50. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Verem Savaş 2018 yılı raporu erişim: <https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Turkiyede-Verem-Savas-2018-Raporu.pdf> erişim tarihi:10.02.2019
51. **Walls T, Shingadia D.** Global epidemiology of paediatric tuberculosis. J Infect **2004**; 48(1):13-22.
52. **Kılıçarslan Z, Özkara ř, Kılıçarslan Z, editörler.** Tüberküloz İstanbul: Türk Toraks Derneği; **2010**: p.25-35.

53. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization, **2015**
54. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Türkiye’ de Verem Savaşı **2018** Raporu. Ankara: 2018.
55. **Atağ E, Ersu R.** Dünya’da ve Türkiye’de Çocuk Tüberkülozu. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci **2016**; 12(3)
56. **Barrera L.** The basics of clinical bacteriology. In: Palomino JC, Leao SC, Ritacco V. Tuberculosis **2007**: from basic science to patient care. www.TuberculosisTextbook.com. 2007:93-112.
57. **Alp A.** Tüberküloz Basili ve Özellikleri. Tüberküloz, Toraks Kitapları, sayı 11, Ekim **2010**: 49-50
58. **Niederweis M.** Mycobacterial porins: new channel proteins in unique outer membranes. Mol Microbiol **2003**; 49:1167-77.
59. **Murray P, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML.** Klinik Mikrobiyoloji. (Çev: Bağıstaoğlu A.) Atlas Kitapçılık **2009**; cilt 1: 543-601. 1223-47.
60. **Smith I.** Mycobacterium tuberculosis: pathogenesis and molecular determinants of virulence. Clin Microbiol Rev **2003**; 16:463-96.
61. **Bhatt K, Salgame P.** Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. J Clin Immunol **2007**; 27:347-62.
62. **Feja K, Saiman L.** Tuberculosis in children. Clin Chest Med **2005**; 26: 295-312.
63. **Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al.** Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med **2006**; 173:1078-90.
64. 21. yüzyılda Tüberküloz Sempozyomu Kitabı **2003**: 49-57.
65. **Iseman MD.** Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu. Ceviren: Ş. Ozkara. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. **2002**: Bölüm 4:63-96.
66. **Khader SA, Cooper AM.** IL-23 and IL-17 in tuberculosis. Cytokine. **2008**; 41: 79-83.
67. **Maartens G, Wilkinson RJ.** Tuberculosis. Lancet **2007**; 370:2030-43.
68. **Berrington WR, Hawn TR.** Mycobacterium tuberculosis, macrophages, and the innate immune response: does common variation matter? Immunol Rev **2007**; 219:167-86.
69. **Cooper AM, Solache A, Khader SA, et al.** Interleukin-12 and tuberculosis: an old story revisited. Curr Opin Immunol **2007**; 19:441-7.
70. **Fernando SL, Britton WJ.** Genetic susceptibility to mycobacterial disease in humans. Immunol Cell Biol **2006**; 84:125-37.
71. **Schurr E.** Is susceptibility to tuberculosis acquired or inherited? J Intern Med **2007**; 261: 106-11.

72. **Güneş A, Haliloğlu M.** Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Radyolojik Bulgular. Çocukluk Çağında Tüberküloz. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul **2017**: 51
73. **Balcı K.** Göğüs hastalıkları: Plevra hastalıkları. 3. Baskı. Konya: Atlas Kitabevi, **1993**: 495–525.
74. **Smitt DW, Weigeshaus,** What animal models can teach us about the pathogenesis of tuberculosis in humans Rev Infect Dis **1989**; II (supp 2). 385-393.
75. **Topcu WA, Soyletir G, Doğanay G, Doğanay M.** Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel Tıp Kitapevleri **1996**: 404-425.
76. TC Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Akdağ R, editör. Çocukluk çağı Tüberkülozu. **2011**, Ankara.
77. **Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, et al.** Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact. Int J Tuberc Lung Dis **2003**; 7:426-31.
78. **Rathi SK, Akhtar M, Rahbar H, Azam SI.** Prevalance and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis **2002**; 10:851-7.
79. **Starke JR.** Transmission of Mycobacterium tuberculosis to and from children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis J **2001**; 12:115-23.
80. **Aznar J, Safi H, Romero J, et al.** Nosocomial transmission of tuberculosis infection in pediatric wards. Pediatr Infect Dis J **1995**; 14:44-8.
81. **Seddon JA, Shingadia D.** Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. Infection and Drug Resistance **2014**; 7:153-65.
82. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report, **2009**. Geneva, Switzerland: World Health Organization; **2009**. (Publication no: WHO/HTM/TB/ 2009.411.).
83. **Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al.** The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis **2004**; 8:392-402.
84. **Özcelik U.** Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Klinik ve Tanı. Özkara Ş, Kılıçaslan Z, editörler. Tüberküloz. 1. Baskı. İstanbul: **2010**: 351-70.
85. **Kocagoz T.** Yeni Laboratuvar Yöntemleri ile Tüberküloz Tanısı. enfeksiyon Derg **1997**;11(4:Ek yayın): 29-33
86. **Kocabaş E, Çelik Ü.** Çocuk Tüberkülozunda Mikrobiyolojik Tanı. Çocukluk Çağında Tüberküloz . Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul **2017**: 31
87. **Starke JR, Taylor-Watts KT.** Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. Pediatrics **1989**; 84:28-35.
88. **Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejusa S, et al.** Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child **2007**; 92: 693-6.

89. **Gomez D, Pastrana D.** Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *J Infect Dis Therap* **2013**; 1:17-24.
90. **Nicol PM, Zar HJ.** New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatr Respir Rev* **2011**; 12:16-21.
91. **Perez-Velez CM, Marais BJ.** Tuberculosis in children. *N Engl J Med* **2012**; 367:348-61.
92. **Starke JR.** Mycobacterium tuberculosis. In: Long SS. Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed: Elsevier Saunders. **2012**; 771-86.
93. Bernardo J. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIVnegative patients. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-in-hivnegative-patients> erişim tarihi:13.11.2014
94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis.. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2009** 16; 58:7-10.
95. **Daniel T, Debanne S.** The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis* **1987**; 135:1137-51.
96. **Cakir E, Uyan ZS, Oktem S.** Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow up of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* **2008**; 27:783-7.
97. **Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al.** Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev* **2014**; 27:3-20.
98. **Starke JR.** Interferon release assay for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* **2014**; 134:1763-73.
99. **Starke JR.** Mycobacterium tuberculosis. In: Long SS. Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infections Diseases*. 4th ed: Elsevier Saunders. **2012**; 717-86
100. **Özçelik Ü.** Tüberkülin Deri Testi. Çocukluk Çağında Tüberküloz. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul **2017**; 27
101. **Sürücüoğlu S.** Latent Tüberküloz Enfeksiyonu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 44(3):85-90, **2014** doi:10.5222/TMCD.2014.085
102. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. **2003**, Ankara
103. The Mantoux test, Administration, reading and interpretation **2006**. Available at http://www.immunisation.ie/en/Downloads/PDFFile_14983_en.pdf erişim tarihi: 24.03.2019
104. **Çeliksoy MH.** Tüberkülin Deri Testi. *Abant Medical Journal* cilt:4 sayı:2 yıl:2015 doi:10.5505/abantmedj. 2015.27928
105. **Lyng P.** The Mantoux Test **2008**. Available at <http://web.up.ac.za/sitefiles/file/45/1335/877/MantouxFlipchart.pdf> erişim tarihi:12.03.2019
106. **Snider Jr DE .** The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* **1982**; 125:108-18.

107. **Starke J, Taylor –Watts K.** Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Paediatrics* **1989**; 84:28-35.
108. **Shingadia D, Novelli V.** Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet* **2003**; 624-32.
109. **Yaramış A.** BCG Aşılmasının Değeri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu; **2003**, Samsun
110. **Harboe M.** Antigens of PPD, old tuberculin and autoclaved *Mycobacterium bovis* BCG studies by crossed immunoelectrophoresis. *Am Rev Respir Dis* **1981**; 124:80-7.
111. **Shingadia D, Novelli V.** The tuberculin skin test: a hundred, not out? *Arch Dis Child* **2008**; 93:189–190.
112. **Snider DE Jr.** Bacille Calmette-Guerin vaccination and tuberculin skin tests. *JAMA* **1985**; 253:3438-9.
113. Centers for Disease Control. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* **1988**; 37:663-75.
114. **Bass JB.** The Tuberculin Skin Test. Tuberculosis in the Workplace. The National Academy of Sciences (serial online). **2000**.50
115. American Thoracic Society. The Tuberkulin skin test. *Am Rev Respr Dis* **1981**; 124: 356-363.
116. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* **2000**; 49(RR-6):1-51.
117. **Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al.** Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev* **2014**; 27:3-20. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00034-13>
118. **LoBue PA, Castro KG.** Is it time to replace the tuberculin skin test with a blood test? *JAMA* **2012**; 308: 241-2. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.7511>
119. **Sürücüoğlu S.** Latent Tüberküloz Enfeksiyon Tanısı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 44(3):85-90, **2014** doi:10.5222/TMCD.2014.085
120. **Blumberg HM, Kempker RR.** Interferon- γ release assays for the evaluation of tuberculosis infection. *JAMA* 2014; 312:1460-1.<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4928>
121. **Pai M, Riley LW, Colford JM, et al.** Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* **2004**; 4:761–76.
122. **Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM.** Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* **2000**; 356:1099–104.
123. **Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al.** Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection — United States. **2010**. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59(RR-5):1-25.
124. **Schluger NW.** Advances in the diagnosis of Latent Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* **2013**; 34:60-6.

125. Food and Drug Administration. QuantiFERON-TB Gold In-Tube - P010033/S011. Available: [http://www.fda.gov/MedicalDevices/Products and Medical Procedures/ DeviceApprovals and Clearances/PMAApprovals/ ucm106548.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/Products%20and%20Medical%20Procedures/DeviceApprovals%20and%20Clearances/PMAApprovals/ucm106548.htm). Accessed June 16, 2019.
126. **Kocabaş E, Çelik Ü.** Tüberküloz Tanısında Interferon Gama Salınım Testleri. Çocukluk Çağında Tüberküloz. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul **2017**; 42
127. **Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al.** Comparison of T cell based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Myco bacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* **2003**; 361:1168-73.
128. **Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y.** Use of Quanti FERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* **2007**; 12:88–92.
129. **Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez- Angulo Y, et al.** The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* **2011**; 30(8):694–700.
130. **Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, et al.** Interferon- gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* **2011**; 15:1018–32.
131. **Sun L, Xiao J, Miao Q, et al.** Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* **2011**; 63:165–73.
132. **Santin M, Munoz L, Rigau D, et al.** Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV infected adults: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* **2012**; 7:e32482
133. **Tsiouris SJ, Coetzee D, Toro PL, et al.** Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tubercu losis. *J Clin Microbiol* **2006**; 44:2844–50.
134. **Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, et al.** Detection and prediction of active tuberculosis disease by a wholeblood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:954–62.
135. **Raby E, Moyo M, Devendra A, et al.** The eff ects of HIV on the sensitiv ity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS ONE* **2008**; 3:e2489.128
136. **Smith R, Cattamanchi A, Steingart KR, et al.** Interferon- γ release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: evidence in immune-mediated infl ammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol.* **2011**; 23:377–84.
137. **Winthrop KL, Weinblatt ME, Daley CL, et al.** You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests—TST and IGRA—for tuberculosis) you get what you need. *Ann Rheum Dis* **2012**; 71:1757–60.
138. **Saidenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Naccache JM, et al.** Screening for latent tuberculosis in anti-TNF- α candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* **2012**; 16:1307–14.

139. **Starke JR.** Interferon release assay for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* **2014**; 134:1763-73.
- 140- **Debord C, De Lauzanne A, Gourgouillon N, et al.** Interferon-gamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* **2011**; 30:995–7.
141. **Moyo S, Isaacs F, Gelderbloem S, et al.** Tuberculin skin test and QuantiFERON® assay in young children investigated for tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* **2011**; 15:1176–81.
142. **Krugman Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı 2006:** 751-761
143. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of latent TB infection. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; **2013**.
144. **QIAGEN QuantiFERON- TB Gold Plus (QFT- Plus) ELİSA Prospektüsü; 2015**
145. **IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0.** Armonk, NY; IBM Corp Released **2011**.
146. **Who.int Internet]** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. **2018** global summary (güncelleme:2018; erişim tarihi: 19.05.2019)
147. **Mudido PM, Guwatudde D, Nakakeeto MK, Bukenya GB, Nsamba D, Johnson JL, Mugerwa RD, Ellner JJ, Whalen CC.** The effect of bacille Calmette-Guerin vaccination at birth on tuberculin skin test reactivity in Ugandan children. *Int J Tuberc Lung Dis* **1999**;3(10):891-895.
148. **Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Boom WH, Mugerwa RD, Whalen CC.** Whole blood interferon-gamma responses to mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS ONE* **2008**;3(10): e3407.
149. **Yapar D, Akdoğan Ö, Doğan İ, Ünal Ö, Baykam N.** Biyolojik Ajan Kullanımında Hepatit Serolojisi ve Aşılama. *EKMUD* **2016**.
150. **Rahier JF et al.** Vaccinations in Patients with Immune-mediated Inflammatory Diseases *Rheumatology*. **2010**
151. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection- United States, **2010**. *MMWR* 2010;59(No. RR-5):1-26.
152. **Çobanoğlu N, Özcelik U, Kalyoncu U, et al.** Interferongamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis* **2007**; 11: 1177-82.
153. **Sargın G, Şentürk T, Ceylan E, Telli M, Çildağ S, Doğan H.** TST, QuantiFERON-TB Gold Test and T-SPOT.TB Test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. *Tuberk Toraks* **2018**; 66(2):136-143
154. **Ling DI, Nicol MP, Pai M, et al.** Incremental value of T-SPOT.TB for diagnosis of active pulmonary tuberculosis in children in a high-burden setting: a multivariable analysis. *Thorax* **2013**;68:860–6.
155. **Schopfer K, Rieder HL, Bodmer T, et al.** The sensitivity of an interferon-γ release assay in microbiologically confirmed pediatric tuberculosis. *Eur J Pediatr* **2014**;173:331–6.

156. **Hill PC, Brookes RH, Adetifa IM, et al.** Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics* **2006**;117:1542–8.
157. **Jolanta Paluch-Oleś, Agnieszka Magryś.** Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF- α agents. *Arch Med Sci* **2013**; 9, 1: 112-117
158. **Susana Casas, Ana Andreu, Xavier Juanola.** Diagnosis of tuberculosis infection by tuberculin skin test and a whole-blood interferon- γ release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **2011**; 57–65
159. **Doğan C, Kırıl N.** Anti TNF-Alfa Kullanan Hastalarda Tüberküloz Sıklığı. *Türk Toraks Dergisi* **2012**; 13: 93-8
160. **Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P.** Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170: 65–69.
161. **Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E.** Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* **2005** Sep;64(9):1360-1.
162. **Connell TG, Ritz N, Paxton GA, et al.** A three way comparison of tuberculin skin testing, Quantiferon TB Gold and T SPOT.TB in children. *PLoS One* **2008**;3:2624.
163. **Haustein T, Ridout DA, Hartley JC, et al.** The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon-gamma release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children correlates with age and immune status. *Pediatr Infect Dis J* **2009**; 28:669–73.
164. **Bianchi L, Galli L, Moriondo M, et al.** Interferon-gamma release assay improves the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* **2009**;28:510–4.
165. **Tsiouris SJ, Austin J, Toro P, et al.** Results of a tuberculosis specific IFN- γ assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* **2006**;10: 939–41.
166. **Hradsky O, Ohem J, Zarubova K, et al.** Disease activity is an important factor for indeterminate interferon- γ release assay results in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2014**;58:320–4.
167. **Lucas M, Nicol P, McKinnon E, et al.** A prospective large scale study of methods for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in refugee children. *Thorax* **2010**;65:442–8.
168. **Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, et al.** QuantiFERONTB Gold In-Tube for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis* **2011**;15:628–34.
169. **Critselis E, Amanatidou V, Syridou G, et al.** The effect of age on whole blood interferon-gamma release assay response among children investigated for latent tuberculosis infection. *J Pediatr* **2012**;161:632–8.

8. EKLER

8.1. Hasta İzlem Föyü

HASTA ADI:	
PROTOKOL NO:	
DOĞUM TARİHİ:	
YAŞ:	
CİNSİYET:	
TELEFON:	
KENT-KIRSAL:	
İL-İLÇE:	
PRİMER TANI:	
PRİMER TANI TARİHİ:	
BOY:	
KİLO:	
BAŞ ÇEVRESİ:	
BÜYÜME GELİŞME PERSENTİLİ:	
ÖYKÜ: (septom,bulgu)	
FİZİK MUAYENE:	
ALLERJİ DURUMU:	
AŞI KARTI:	
Anti Hbs Anti HAV Ig G Kızamık Ig G Kabakulak Ig G Varisella Ig G Rubella Ig G DURUMU:	
BCG AŞISI:	
BCG SKARI:	
SKAR VARSA ADEDİ:	
PPD TESTİ: (önceden yapılmış mı)	
TEDAVİ ÖNCESİ PPD SINIR DEĞERİ:	
PPD (+) ya da (-) OLMA DURUMU:	
LTBE TANI TARİHİ:	

AKCİĞER GRAFİSİ BULGULARI:	
TORAKS BT BULGUSU:	
AİLEDE TÜBERKÜLOZ (TB) ÖYKÜSÜ:	
TB İLE TEMAS ÖYKÜSÜ: (YAKIN YA DA AİLE İÇİ)	
TB İLE TEMAS ÖYKÜSÜ: (UZAK)	
TB İLE TEMAS ZAMANI:	
AİLE TARAMASI:	
BU ZAMANA KADAR ALDIĞI TÜM İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİLER:	
TEDAVİ SÜRELERİ:	
KULLANACAĞI TNF-alfa BLOKÖRÜ TEDAVİSİ:	
ÖNCEDEN IZONİAZİD (INH) PROFİLAKSİ ALIM ÖYKÜSÜ:	
INH PROFİLAKSİ BAŞLAMA ZAMANI:	
IFN-GAMA SALINIMI TESTİ SONUCU:	

8.2. Aydınlatılmış Onam Formu

	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU Hasta Grubu:0-18 yaşları arasında TNF-alfa Blokörü tedavisi alan ve alması planlanan hastalar Çalışma Adı: <u>Pediatric Romatoloji Hastalarında TNF-alfa Blokörü Kullanımı öncesi Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında İnterferon Gama Testlerinin Tanısal Değeri</u>
---	---

Sayın Veli,

Sizi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yürütülen **'Pediatric Romatoloji Hastalarında TNF-alfa Blokörü Kullanımı öncesi Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında İnterferon Gama Testlerinin Tanısal Değeri'** adlı araştırmaya katılmaya davet ediyoruz.

Tüberküloz (Verem), tüberküloz mikrobi ile oluşan tüm dünyada insanlarda, zengin-yoksul, genç-yaşlı ayırımı yapmaksızın herkeste hastalık yapan müzmin bir hastalıktır. Tüberküloz tedavisiz bırakılırsa ya da uygun tedavi edilmezse öldürücü olabilir.

TNF-alfa sitokini (vücudumuzda verem mikrobi ile savaşan hücrelerden salgılanan madde) başta ROMATİZMAL HASTALIKLAR olmak üzere kronik (uzun süreli) iltihaplanma yapan hastalıkların oluşmasında önemli rol oynayan bir biyolojik ajandır. TNF-alfa etkisini engelleyen ilaçlar, diğer tedavilere dirençli hastalarda kullanılmaktadır. Ancak TNF-alfa etkisini engelleyen ilaçların tümü, bu ilacı kullanan hastalarda tüberküloz riskini artırmaktadır. Bu nedenle TNF-alfa etkisini engelleyen ilaç kullanacak hastalarda, tedavi öncesi tüberküloz enfeksiyonu için tarama yapılmalıdır. Bu tedaviyi alan hastalarda hastalar hiçbir belirti göstermeseler dahi hastalarda tüberküloz enfeksiyonu gelişebilir. Bu nedenle hastalar tedavi sürecinde 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir.

Tüberküloz enfeksiyonu tanısında PPD (Cilt Testi) ve İnterferon Gama (mikroplara karşı bir savunma tepkisi olarak hücreler tarafından üretilen protein) Salınım Testleri kullanılmaktadır.

Bu araştırmada, TNF-alfa etkisini engelleyici ilaç başlanması düşünülen çocuğunuza, çocuğunuzda tüberküloz enfeksiyonunun olup olmadığını araştırmak için PPD ve QUANTİFERON(İnterferon Gama Salınım Testi) Testi yapılacaktır.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SORUMLULARI: PROF.DR. EMİNE KOCABAŞ
DR. FATMA TUĞBA ALP

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI ve ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Veli ya da Vasisinin (kendi el yazısı ile) (Anne ve Baba)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon No, varsa faks no:

Tarih (gün/ay/yıl):

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Görevlinin

Adı Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):

Katılımcı ile görüşen hekim:

Adı Soyadı:

İmzası:

Görevi:

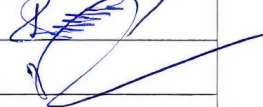
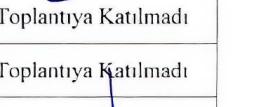
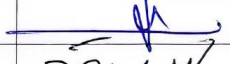
Tarih (gün/ay/yıl):

8.3. Etik Kurul Kararı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
86		8 Mart 2019

KARAR NO 3- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Emine Kocabaş yönetiminde, Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'ın katkılarıyla Araş. Gör. Dr. Fatma Tuğba Alp tarafından yürütülmesi öngörülen, "Pediatrik Romatoloji Hastalarında TNF-alfa Blokörü Kullanımı Öncesi Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında İnterferon Gama Salınım Testlerinin Tanısal Değeri" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma Tuğba ÇETİN
Doğum Tarihi ve Yeri : 19.09.1991 / SİVAS
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı SARIÇAM/ ADANA
Telefon : 0322 338 60 60
Fax : 0322 338 65 72
E-mail : fatma38tugba@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Şemdinli Devlet Hastanesi
Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce