

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISINDA
QUANTİFERON-TB GOLD PLUS VE TÜBERKÜLİN
DERİ TESTİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Alper ÖZARSLAN

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU

İZMİR-2024

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISINDA
QUANTİFERON-TB GOLD PLUS VE TÜBERKÜLİN
DERİ TESTİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Alper ÖZARSLAN

DANIŞMAN:

Prof. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU

İZMİR-2024

ÖNSÖZ

Dünyada her gün yaklaşık, 30.000 kişi tüberküloza yakalanmakta ve 4500 kişi tüberküloz nedeniyle ölmektedir. Tarih boyunca bir çok patojen gelip geçici pandemi ve epidemilere sebep olmuştur. Ancak tüberküloz insanlığın ilk gününden beri hayatımızın bir parçası haline gelmiştir. Bu sebeptendir ki tüberküloz enfeksiyonlarını kontrol altında tutmak ve küresel olarak insidansını çok düşük seviyelerle çekebilmek için tanı ve tedavi üzerine yapılacak her çalışma önem arz etmektedir. Güncel tanı testlerinden QuantiFERON-TB Gold Plus ve tüberkülin deri testinin performansı araştıran bu çalışmanın, tüberküloz hastalarının tanı ve tedavi sürecine ışık tutması dileğiyle...

Bununla birlikte, tez araştırmamın tüm basamaklarında yol gösteren, sabırla sorunlarımı çözüm bulan, paylaştığı bilgi ve deneyimleriyle bilimin değer ve anlamını öğreten hocam Prof. Dr. Cengiz Çavuşoğlu'na teşekkür ederim.

Bu dört yıllık üniversite sürecimde büyük bir pandemi yaşandı, İzmir'de ve ülkemizde iki büyük afet gerçekleşti. Yaşanan bu olaylarda hastalıkların kontrol altında tutulabilmesi için mikrobiyolojinin ne kadar kıymetli olduğunu yaşayarak öğrendim. Yaşanan tüm bu zorlu süreçte hocalarımız özverileriyle bizlere cesaret verdiler ve yolumuza rehberlik ettiler. Bu sıradışı dönemde hocalarımız en büyük şansımız oldu. Cumhuriyetimizin yüzüncü yılını yaşadığımız bu günlerde Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'ün "Milletleri kurtaranlar yalnız ve ancak öğretmenlerdir. Öğretmenden, eğiticiden mahrum bir millet, henüz bir millet adını alma yeteneğini kazanamamıştır" sözü tekrar kulaklarımızda yankılanmıştır.

Pandemi ile gözümü açtığım asistanlık sürecinde, beraber mücadele ettiğim asistan arkadaşlarıma ve tüm laboratuvar ekibine emekleri için teşekkür ederim. Ayrıca tüberküloz laboratuvarında bana çokca yardımı dokunan Şenay Yıldırım'a teşekkür ederim.

Bana her zaman sevmeyi öğreten, beni bugünlere büyük emeklerle getiren anneme, anneanneme ve tüm aileme teşekkür ederim. Bilimin bu zorlu serüveninde benimle birlikte yol alan, her anımda bana destek olan sevgili eşim Dr. Derya Özarslan'a teşekkür ederim, onunla birlikte öğrenmek ve başarmak benim eşsiz hazinemdir.

Dr. Muhammed Alper Özarslan

İzmir-2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
ÖZET	III
ABSTRACT	V
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
KISALTMALAR LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Çalışmadaki amaç	1
1.2. Çalışmanın özgün değerleri	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tüberkülozun tarihi	3
2.2. Dünyada tüberküloz	4
2.3. Türkiye’de tüberküloz	8
2.4. Mikobakterlerin genel özellikleri ve taksonomisi	10
2.5. <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> ’in hücre duvarı yapısı ve virülans özellikleri	12
2.6. Tüberküloz patogenezi	16
2.7. Tüberkülozun klinik seyri	19
2.8. Aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonuna yaklaşım	21
3. YÖNTEM	30
3.1. Olguların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları	30
3.2. Tüberkülin deri testi çalışma metodu	30
3.3. QuantiFERON-TB Plus testinin çalışma metodu	31
3.4. Çalışmadaki temel araştırma grupları	33

3.5. Çalışma genelinde ve araştırma gruplarında yapılan analizler	35
3.6. Etik kurul onayı.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Araştırma gruplarının tanımlayıcı özellikleri	38
4.2. Prevalans ve olgu hızı	40
4.3. Tanı testlerinin duyarlılığı	41
4.4. İmmünkompromize hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı	43
4.5. Lenfopenik hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı	54
4.6. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı	57
4.7. Yaş gruplarında (çocuk, erişkin, yaşlı) LTBE tanı testlerinin performansı	60
4.8. Özellikle enfeksiyon hastalıklarında (COVID-19, kızamık, HIV) LTBE tanı testlerinin performansı	65
4.9. Diğer biyolojik ajanların tedavisini alan hastalarda (IL-1 inhibitörü, IL-6 inhibitörü veya IL-12 inhibitörü) LTBE tanı testlerinin performansı	68
4.10. Test isteğinin yoğun olduğu hastalıklarda LTBE tanı testlerinin performansı	71
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	90
7. KAYNAKÇA.....	93
8. EKLER	100

ÖZET

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında QUANTİFERON-TB GOLD PLUS ve tüberkülin deri testinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü'nün tüberküloz hedeflerine ulaşabilmek için latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) uygun tanı ve tedavisi büyük önem arz etmektedir. Günümüzde LTBE, hücrel immün yanıtın biyobelirteçlerinden faydalandığı patojenik değil operasyonel bir tanıdır. Bu nedenle LTBE tanı testlerinin daha fazla aydınlatılması ve geliştirilmesi gerekmektedir. Tüberküloza yönelik ortak hedeflere yardımcı olabilmesi için, bu araştırmada QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ve tüberkülin deri testinin (TDT) performanslarının değerlendirilmesi, belirli hasta gruplarıyla (özellikle immünkompromizasyon, lenfopeni, yaş, SARS-CoV-2 gibi) ilişkilerinin incelenmesi ve bu gruplardaki interferon-gama (IFN- γ) yanıtlarının detaylı bir şekilde araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde QFT-Plus uygulanan tüm hastalar (n=2880) dahil edildi. QFT-Plus testinde Nil, TB1, TB2 ve mitojen olmak üzere 4 tüp bulunmaktadır. TB1 CD4⁺ T hücreleri üzerinden, TB2 CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri üzerinden IFN- γ salınımı sağlamaktadır. Araştırmamızda TDT sonuçları ise 10 mm'lik (TDT-10mm) ve 15 mm'lik (TDT-15mm) iki ayrı endürasyon çapı kriter alınarak değerlendirildi (immünkompromize hastalar için 5 mm). Hastalar belirli klinik gruplara ayrıldı (immünkompromizasyon, lenfopeni, kronik böbrek yetmezliği, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve biyolojik ajan tedavisi). QFT-Plus ve TDT'nin duyarlılıkları kültür pozitif hastalarda hesaplandı. Kültür pozitifliği olmayan hastalarda ise testlerin diğer özellikleri (QFT-Plus belirsizlik oranı, TB1 ve TB2'nin pozitifliğe katkısı, IFN- γ yanıtları ve QFT-Plus'ın TDT ile uyumu) analiz edildi. Ayrıca farklı yaş gruplarında hem tüberkülozun prevalansı ve olgu hızı hem de LTBE tanı testlerinin performansı analiz edildi. İstatistik analizinde, tanımlayıcı ve analitik yöntemler kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Araştırmamızda, 84'ü tüberküloz kültürü pozitif olan, 2796'sı kültür pozitifliği olmayan toplam 2880 hasta değerlendirildi. QFT-Plus, TDT-10mm ve TDT-15mm'in pozitiflik oranı sırasıyla %15,5, %15,2 ve %13,6 bulundu. QFT-Plus, ulusal tüberküloz olgu hızına (yaşla birlikte artış gösteren) TDT'den daha yüksek korelasyon gösterdi. QFT-Plus'ın duyarlılığı %76,2 bulundu, araştırma gruplarında ise anlamlı bir fark oluşmadı (p>0,05). Belirsiz sonuç oranı en net lenfopenik, yaşlı ve COVID-19 gruplarında artış gösterdi (p<0,05). Çalışma genelinde QFT-Plus ile TDT arasında çok düşük korelasyon katsayısı (0-

0.2) ve %70-80 aralığında kategorik uyum saptandı. İzole TB2 pozitiflik oranı çalışma genelinde %16,9 gözlemlendi, immümkompromize hastalarda ve çocuklarda ise belirgin yüksek ($p<0,05$) bulundu. İzole TB1 pozitiflik oranı da yaşlı hastalarda belirgin düşük ($p<0,05$) tespit edildi. İmmümkompromize hastaların (özellikle primer immün yetmezlik, kemik iliği nakli, HIV ve anti TNF- α kullanan hastalar), çocukların (özellikle 5 yaş altı ve adölesan) ve CD4⁺ T hücre sayısı 200-500/mm³ arasında olan hastaların IFN- γ yanıtı belirgin düşük bulundu ($p<0,05$). COVID-19 hastalarının IFN- γ ortalaması düzey olarak immümkompromize hasta grubundan küçük bulundu.

Sonuç: QFT-Plus'ın TDT ile çok düşük düzeyde, tüberküloz olgu hızı ile yüksek düzeyde korelasyonu saptanmıştır. Bu durum, LTBE tanı yöntemi olarak QFT-Plus'ın daha iyi performans gösterdiğine, TDT'nin ise kombine kullanılması gerektiğine işaret etmiştir. Yaşlılarda, lenfopeniklerde ve SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında belirsiz sonuç net arttığı için bu grupların kritik hastalarında alternatif ikinci bir LTBE tanı testi eş zamanlı tercih edilebilir. TB2'nin QFT-Plus pozitifliğine özellikle immümkompromize hastalarda, çocuklarda ve yaşlılarda önemli katkısı olmuştur. IFN- γ sonuçları, tüberkülozun ilerleme riski açısından COVID-19 hastalarında, çocuklarda (özellikle 5 yaş altı ve adölesan) ve immümkompromize hastalarda (özellikle primer immün yetmezlik, kemik iliği nakli, HIV ve anti-TNF- α kullanan hastalar) dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Interferon gama salınım testleri; Latent tüberküloz enfeksiyonu; Tüberkülin deri testi

ABSTRACT

Retrospective evaluation of QUANTIFERON-TB Gold Plus and tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection

Aim of the study: Adequate diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) are crucial to achieving the World Health Organization's tuberculosis goals. Currently, LTBI is operational definition using biomarkers of cellular immune response rather than pathogenic definition. Therefore, there is a need for further elucidation and improvement of LTBI diagnostic tests. In order to assist in achieving common goals for tuberculosis, this research aims to evaluate the performance of QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) and tuberculin skin test (TST), investigate their relationships with specific patient groups (especially those with immunocompromise, lymphopenia, age, SARS-CoV-2, etc.), and explore interferon-gamma (IFN- γ) responses in detail within these groups.

Materials and methods: The study included all patients (n=2880) who underwent QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testing at Ege University Faculty of Medicine Hospital between January 2020 and May 2021. The QFT-Plus test consists of 4 tubes: Nil, TB1, TB2, and mitogen. TB1 induces IFN- γ release through CD4⁺ T cells, while TB2 induces IFN- γ release through CD4⁺ and CD8⁺ T cells. In our study, TST results were evaluated based on two separate induration diameter criteria: 10 mm (TST-10mm) and 15 mm (TST-15mm) (5 mm for immunocompromised patients). Patients were categorized into specific clinical groups (immunocompromise, lymphopenia, chronic kidney failure, SARS-CoV-2 infection, and biological agent treatment). Sensitivities of QFT-Plus and TST were calculated in culture-positive patients. In patients without culture positivity, other test characteristics were analyzed (QFT-Plus indeterminate rate, contribution of TB1 and TB2 to positivity, IFN- γ responses, and concordance of QFT-Plus with TST). Additionally, the prevalence and incidence rate of tuberculosis, as well as the performance of LTBI diagnostic tests, were analyzed in different age groups. Descriptive and analytical methods were used for statistical analysis, and statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: In our study, a total of 2880 patients were evaluated, including 84 with positive tuberculosis cultures and 2796 without culture positivity. The positivity rates for QFT-Plus, TST-10mm, and TST-15mm were found to be %15.5, %15.2, and %13.6, respectively. QFT-Plus exhibited a higher correlation with the national tuberculosis incidence rate, which increases with age, compared to TST. The sensitivity of QFT-Plus was found to be %76.2, with no significant difference observed in the research groups ($p > 0.05$). The indeterminate result rate was most pronounced in the lymphopenic, elderly, and COVID-19 groups ($p < 0.05$). Throughout the study, a very low correlation coefficient (0-0.2) and categorical agreement in

the range of %70-80 were observed between QFT-Plus and TST. The isolated positivity rate for TB2 was observed to be %16.9 in the overall study and was significantly higher in immunocompromised patients and children ($p < 0.05$). The isolated positivity rate for TB1 was notably lower in elderly patients ($p < 0.05$). Immunocompromised patients (especially those with primary immunodeficiency, bone marrow transplant, HIV, and those using anti TNF- α), children (especially those under 5 years old and adolescents), and patients with CD4⁺ T cells count between 200 and 500/mm³ exhibited significantly lower IFN- γ responses ($p < 0.05$). The average level of IFN- γ in COVID-19 patients was smaller compared to the immunocompromised patient group.

Conclusion: QFT-Plus has shown a strong correlation with the tuberculosis case rate but it was very low with the TDT. This suggests that QFT-Plus performs better as a LTBI diagnostic method, and TST should be used in combination. Due to the increased indeterminate results in the elderly, lymphopenic individuals, and SARS-CoV-2 infections, an alternative second LTBE diagnostic test can be concurrently preferred for critical patients in these groups. TB2 has a significant contribution to QFT-Plus positivity, especially in immunocompromised patients, children and the elderly. IFN- γ results indicate that caution should be exercised in COVID-19 patients, children (especially under 5 years of age and adolescents) and immunocompromised patients (especially patients with primary immunodeficiency, bone marrow transplantation, HIV and anti-TNF- α treatment) in terms of the risk of progression of tuberculosis.

Keywords: Interferon gamma release tests; Latent tuberculosis infection; Tuberculin skin test

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünya sağlık örgütü Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi hedefleri	6
Tablo 2. 2018 yılı BM genel kurulunda eklenen yeni tüberküloz hedefleri.....	6
Tablo 3. Birleşmiş Milletler Eylül 2023 ikinci üst düzey tüberküloz toplantısında belirlenen küresel hedefler.....	8
Tablo 4. Tüberkülin deri testi reaksiyonunu değerlendirme kriterleri	25
Tablo 5. Tüberkülin deri testi ve interferon-gama salınım testlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 6. Araştırma gruplarının genel tanımlayıcı özellikleri (cinsiyet, yaş ve LTBE tanı testi sonuçları)	39
Tablo 7. Kültür pozitif hastalarda QFT-Plus ve TDT'nin araştırma gruplarına göre duyarlılık analizi	42
Tablo 8. QFT-Plus testinin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması	44
Tablo 9. QFT-Plus ve TDT'nin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre uyum analizi	46
Tablo 10. QFT-Plus pozitif hastalarda immunsupresyon durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların immünkompetan hasta grubu ile karşılaştırılması.....	48
Tablo 11. QFT-Plus testinin lenfopeni durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması.....	54
Tablo 12. QFT-Plus ve TDT'nin lenfopeni durumuna göre uyum analizi	55
Tablo 13. QFT-Plus pozitif hastalarda lenfopeni durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların lenfosit sayısı normal hasta grubu ile karşılaştırılması.....	56
Tablo 14. QFT-Plus testinin KBY durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 15. QFT-Plus ve TDT'nin KBY durumuna göre uyum analizi	58
Tablo 16. QFT-Plus pozitif hastalarda KBY durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların KBY'si olmayan hasta grubu ile karşılaştırılması.....	59
Tablo 17. QFT-Plus testinin yaş gruplarına göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması.....	60
Tablo 18. QFT-Plus ve TDT'nin yaş gruplarına göre uyum analizi.....	61
Tablo 19. QFT-Plus pozitif hastalarda yaş gruplarına göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların erişkin hasta grubu ile karşılaştırılması	62
Tablo 20. QFT-Plus testinin COVID-19 durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması	66

Tablo 21. QFT-Plus pozitif hastalarda COVID-19 durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların COVID-19 olmayan hasta grubu ile karşılaştırılması	66
Tablo 22. Diğer biyolojik ajanların (IL-1/6/12 inhibitörleri) tedavisini alan hastalara göre QFT-Plus testinin tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması	69
Tablo 23. QFT-Plus pozitif ve IL-1/6/12 inhibitörü tedavisi alan hastalarda TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları	69
Tablo 24. QFT-Plus test isteğinin yoğun olduğu hastalık gruplarında testin tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması	72
Tablo 25. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ve pemfigus vulgarisin yaş grupları içerisindeki QFT-Plus sonuçları	72



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yeni tüberküloz tanısı alan hastaların yıllara göre küresel dağılımı (2010-2022).....	5
Şekil 2. Ülkemizde 1960-2004 arasındaki yıllara göre yeni tüberküloz olgu hızları	10
Şekil 3. Ülkemizde 2005-2017 arasındaki yıllara göre tüberküloz insidansı	10
Şekil 4. Tüberküloz basilinin evrimsel sürecinin şeması. Şema, RD ve TbD1 Bağlantı bölgelerinin varlığına ve seçilen katG , gyrA , oxyR , pncA , mmp6 genlerinin polimorfizmine göre hazırlanmıştır Belirli soylardaki ardışık DNA kayıpları (RD ve TbD1) gri kutucuklarda, mutasyonlar (katG , gyrA , oxyR , pncA , mmp6 genleri) ise beyaz kutucuklarda gösterilmiştir	12
Şekil 5. Mycobacterium tuberculosis'in hücre duvarı yapısı	13
Şekil 6. Mycobacterium tuberculosis'in ESX-1 salgılama sistemi, CFP-10 ve ESAT-6 proteinleri	16
Şekil 7. Tüberkülozun izleyebileceği klinik yollar.....	20
Şekil 8. Dünya çapında, 1990 ve 2019 yıllarının, latent tüberküloz enfeksiyonu oranları	23
Şekil 9. Dört standart dilüsyonun hazırlığı	32
Şekil 10. Ulusal (2018) ve İzmir bölgesinin (2020-2021) tüberküloz olgu hızları ile çalışmadaki QFT-Plus ve TDT pozitiflik (2020-2021) oranları	41
Şekil 11. İmmünekompromize hastaların TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının immünekompetan hasta grubuyla karşılaştırılması	50
Şekil 12. İmmünekompromize hasta gruplarının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının immünekompetan hasta grubuyla karşılaştırılması.....	52
Şekil 13. İmmünekompromize kronik enflamatuvar hastalıkların alt gruplarının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının immünekompetan hasta grubuyla karşılaştırılması.....	54
Şekil 14. Lenfopenik hastaların TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının lenfosit sayısı normal hasta grubuyla karşılaştırılması	57
Şekil 15. KBY hastasının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtının KBY'si olmayan hasta grubuyla karşılaştırılması	60
Şekil 16. Erişkin hastaların TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-nil IU/ml, TB2-nil IU/ml) yanıtlarının çocuk ve yaşlı hasta grubuyla karşılaştırılması	64
Şekil 17. Çocuk ve yaşlı hastaların alt yaş gruplarının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-nil IU/ml, TB2-nil IU/ml) yanıtlarının ortalamaları.....	65
Şekil 18. COVID-19 hastalarının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının COVID-19 olmayan hasta grubuyla karşılaştırılması.....	68
Şekil 19. IL-1/6/12 tedavisi alan hastaların TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-nil IU/ml, TB2-nil IU/ml) yanıtlarının immünekompetan hasta grubuyla karşılaştırılması (sadece tanımlayıcı analiz).....	70

KISALTMALAR LİSTESİ

- ADTB:** Akciğer dışı tüberküloz enfeksiyonu
- BCG:** Bacille Calmette-Guérin
- BM:** Birleşmiş Milletler
- CDC:** ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
- CFP-10:** kültür filtrat proteini
- DPAH:** Diffüz parankimal akciğer hastalığı
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- ELISA:** Enzim bağlı immünolojik testler
- ELISPOT:** Enzim bağlı immünosorbent nokta temelli testler
- ESAT-6:** Erken salgılanan antijenik hedef
- FDA:** Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
- GA:** Güven aralığı
- HIV:** Human Immunodeficiency Virus
- IDSA:** Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
- IFN- γ :** İnterferon- γ
- IL:** İnterlökin
- İGST:** İnterferon- γ salım testleri
- KBY:** kronik böbrek yetmezliği
- KU%:** Kategorik uyum yüzdesi
- LAM:** Lipoarabinomannan
- LM:** Lipomannan
- LTBE:** Laten tüberküloz enfeksiyonu
- MAC:** *Mycobacterium avium complex*
- mAGP:** mikolik arabinogalaktan-peptidoglikan
- ManLAM:** Mannoz bağlı lipoarabinomannan
- Min:** Minimum
- Maks:** Maksimum
- MTBC:** *Mycobacterium tuberculosis complex*
- MurNGly:** N-glikolil muramik asit,
- NAD:** Nikotinamid adenin dinükleotid
- NADase:** Nikotinamid adenin dinükleotid nükleosidaz
- NAG:** N-asetil glikozamin
- NAMA:** N-asetil muramik asid
- NK:** Doğal öldürücü hücre

NO: Azot oksit
NOD-2: Nükleotid bağlanan oligomerizasyon domaini
NTM: Tüberküloz dışı mikobakterler
OD: Optik dansite
PAMP: Patojenle ilişkilendirilmiş moleküler patern
PIM: Fosfatidil inozitol mannozid
PRR: Patern tanıma reseptörleri
PPD: Saflaştırılmış protein türevi
QFT-Plus: QuantiFERON-TB Gold Plus
RD1: Region of difference
RCF: Göreceli santrifüj kuvvetinde
RD: Region of difference
RvD: H37Rv ilişkili delesyon
TbD1: *M. tuberculosis* spesifik delesyon-1
TDM: Tüberküloz dışı mikobakter
TDT: Tüberkülin deri testi
TDT-10mm: 10 mm ölçüm sınırı ile değerlendirilen TDT
TDT-15mm: 15 mm ölçüm sınırı ile değerlendirilen TDT
TLR: Tool-like reseptör
TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa
T-SPOT: T-SPOT.TB
YD: Yeşil dilüent

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Çalışmadaki amaç

Dünyada latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) prevalansının %23,67 (2019 yılı) olması, tüberkülozun bulaş ve reaktivasyon için ne kadar ciddi bir potansiyeliye sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hedeflerine ulaşabilmek ve tüberkülozu kontrol altında tutabilmek için LTBE'nin uygun tanı ve tedavisi büyük önem arz etmektedir. Aksi halde bulaş zincirini kırmak, tüberkülozu elimine etmek imkansız hale gelecektir. Günümüzde LTBE tanı testlerinin de kullanım amacı bu hedeflere yönelik aktif tüberküloz gelişme riski yüksek olan hastaları tanımlamak ve LTBE tedavisinden fayda görebilecek kişileri saptamaktır. Ancak LTBE, hücrel immün yanıtın biyobelirteçlerinden faydalanıldığı, patojenik değil operasyonel bir tanıdır. Operasyonel bir tanım olduğundan dolayı da LTBE tanı testlerinin daha fazla aydınlatılması ve geliştirilmesi gerekir (1–5).

Tüberküloza yönelik ortak hedeflere yardımcı olabilmesi için, bu araştırmada QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus, QIAGEN, Almanya) ve tüberkülin deri testinin (TDT) performanslarının değerlendirilmesi, belirli hasta gruplarıyla (özellikle immünkompromizasyon, lenfopeni, yaş, SARS-CoV-2 gibi) ilişkilerinin incelenmesi ve bu gruplardaki interferon-gama (IFN- γ) yanıtlarının detaylı bir şekilde araştırılması amaçlanmıştır.

1.2. Çalışmanın özgün değerleri

QFT-Plus testinin özellikle duyarlılığı ve özgüllüğü üzerine çokca çalışma bulunmaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonuna yönelik yapılan her çalışma, elde edilen her veri kıymetlidir. Ancak bu çalışmanın bazı özellikleri diğer birçok araştırmadan ayrılmaktadır:

1. Toplam hasta sayısının 2880 (84 kültür pozitif, 2796 kültür pozitifliği olmayan) kişiden oluşması
2. QFT-Plus testi performansının geniş bir immünsuprese hasta grubunda (1165 hasta) analiz edilmesi
3. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanı testlerinin çocuk, erişkin ve yaşlı hasta gruplarında ayrı ayrı analiz edilmesi
4. QFT-Plus testinin “*Human Immunodeficiency Virus*” (HIV) enfeksiyonundaki (132 hasta) performansına ilişkin literatüre yeni veriler sunması
5. Çeşitli organ nakli hastalarını (akciğer, böbrek, kalp, karaciğer, kornea veya kemik iliği nakli yapılmış) içeren güncel veriler bulundurması
6. Pandemi dönemine ait latent tüberküloz enfeksiyonu bilgisi içermesi
7. COVID-19 pnömonisi hastalarında QFT-Plus testi verisi sunması

8. İzmir bölgesine ait güncel LTBE verisi içermesi
9. Çok çeşitli primer immün yetmezlik hastalıklarında (kronik granülomatöz hastalık, Di-George Sendromu, ağır kombine immün yetmezlik, yaygın değişken immün yetersizlik gibi) LTBE tanı testlerinin analizi
10. Beş yüz lenfopenik hastada QFT-Plus testi verisi sunması
11. Laten tüberküloz enfeksiyonu tanı testlerinin kullanıldığı birçok spesifik klinik tabloda (multiple skleroz, enflamatuvar bağırsak hastalığı, diffüz parankimal akciğer hastalığı [DPAH], romatolojik hastalıklar) QFT-Plus testinin analiz edilmesi
12. Çeşitli klinik şartlarda *M. tuberculosis* 'e karşı hücrel immün sistem yanıtın (IFN- γ analizi üzerinden) değerlendirilmesi
13. QFT-Plus ve tüberkülin deri testi duyarlılığına ilişkin geniş ve güncel veri sunması.

Elde edilen sonuçların, LTBE tanısına yönelik literatüre yeni bir perspektif kazandırması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberkülozun tarihi

Mycobacterium tuberculosis kompleksi bakterilerinin neden olduğu tüberküloz, insanlığın en eski hastalıklarındandır ve hala da dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir (6). Her yıl yaklaşık 10,4 milyon kişi tüberküloz basili ile enfekte olmaktadır. Dünya nüfusunun ise üçte birinin tüberküloz basili taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar aynı zamanda aktif enfeksiyon riski altındadırlar (7).

Tüberkülozun kronikleşmesi ve uzun süre tedavi gerektirmesi her zaman ağır bir sağlık yükü oluşturmuştur. Ortaya çıkan yeni dirençli formları ise geçmişten bu yana uyandırdığı endişeyi devam ettirmektedir (8).

Mycobacterium cinsi 150 milyondan daha uzun süredir var olmaktadır. Modern *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) türleri ise 15.000-20.000 yıl önce ortaya çıkmış olabilir. Antik çağlardan beri enfeksiyona neden olan bu cinsin varlığı arkeolojik bulgularla da kanıtlanmıştır (7,9). Milattan önce 2400'e kadar uzanan Mısır mumyalarında tüberküloza özgü Pott lezyonları ve aynı şekilde Kolomb öncesi Peru mumyalarında da tüberküloz özgü arkeolojik kanıtlar bulunmuştur. Hindistan ve Çin'de 2300-3300 yıl öncesine ait tüberkülozun tanımlandığı ilk yazılı belgeler bulunmuştur. Hastalık Antik Yunan döneminde ise Phthisis olarak isimlendirilmiş, Hipokrat özellikle genç yetişkinler için ölümcül bir hastalık olarak tanımlamıştır. Milattan sonra 174 yılında ise Roma İmparatoru Marcus Aurelius'un şahsi doktoru Clarissimus Galen tüberkülozu terleme, öksürük, ateş, kanlı balgam semptomlarıyla tanımlamış, hastalığın tedavisi için de temiz hava, süt ve deniz yolculuğu önermiştir (7,10–12).

Orta Çağ'da da Bizanslı doktorlar tüberkülozun pulmoner ve glanduler formlarından, İbn Sina bulaşıcı özelliklerinden bahsetmiştir. Yine Orta Çağ İngiltere ve Fransa'sında kralın dokunarak tüberkülozu tedavi ettiğine yönelik yaygın bir inanış hakimmiş. İngiltere kralı I.George ve 1825 yılı Fransa'sına kadar bu inanış devam etmiştir (7). Tüberkülozun patolojik tanımı ise Francis Sylvius tarafından 1679 yılında "*Opera Medica*" adlı eserinde yapılmıştır. Bu eserde akciğerde oluşan apse, kavite ve ampiyeme doğru ilerleyen klinik tablonun oluşumu tasvir edilmiştir (13).

18-19.yüzyıllarda ise, tüberkülozun bulaş yolu ve kaynağı 1720'de doktor Benjamin Marten tarafından "*A new theory of Consumption*" adlı eserinde bahsedilmiştir. 18. yüzyılda Avrupa ve Osmanlı'da tüberküloz salgın haline gelmiştir. Bu dönemde 100.000 kişide 900'e varan ölüm oranı ve genç nüfusta oluşturduğu yıkım nedeniyle "gençliğin hırsızı", aşırı anemiye sebep olduğu için "beyaz veba" lakapları ile de anılmıştır. Özellikle 18.yüzyıl sonlarına doğru Topkapı Sarayı'na dahi yayıldığı düşünülen tüberküloz Sultan İkinci Mahmut'un annesi ve oğlunu etkilemiştir (7,14).

Sanayi devriminde ise tüberküloz özellikle az havalandırılan, aşırı kalabalık, yetersiz temizlenen kötü sosyal koşullarla yakın ilişkili bulunmuştur. 1793 yılında patolog Matthew Baille incelediği apselerdeki peynir benzeri görüntüyü "tüberkül" olarak isimlenmiştir. 1819'da Theophile Laennec ise tüberkülozun plörezi, kavitasyon ve konsolidasyon gibi patognomik bulgularını tanımlamıştır (15–17).

İngiliz cerrah Sir Percivall Pott, 1779 yılında vertebradaki osteolitik lezyonların oluşturduğu tabloyu Pott hastalığı olarak tanımlamıştır. Tüberküloz hastası ve botanik öğrencisi Herman Brehmer 1854'de, Himalaya Dağları'nı gezdikten sonra iyileşmesini "*Tuberculosis is a curable disease*" tezinde sanatroiyum tedavisi olarak ifade etmiştir. Bu tüberküloza karşı elde edilen ilk başarılarından birisi olmuştur (7,18).

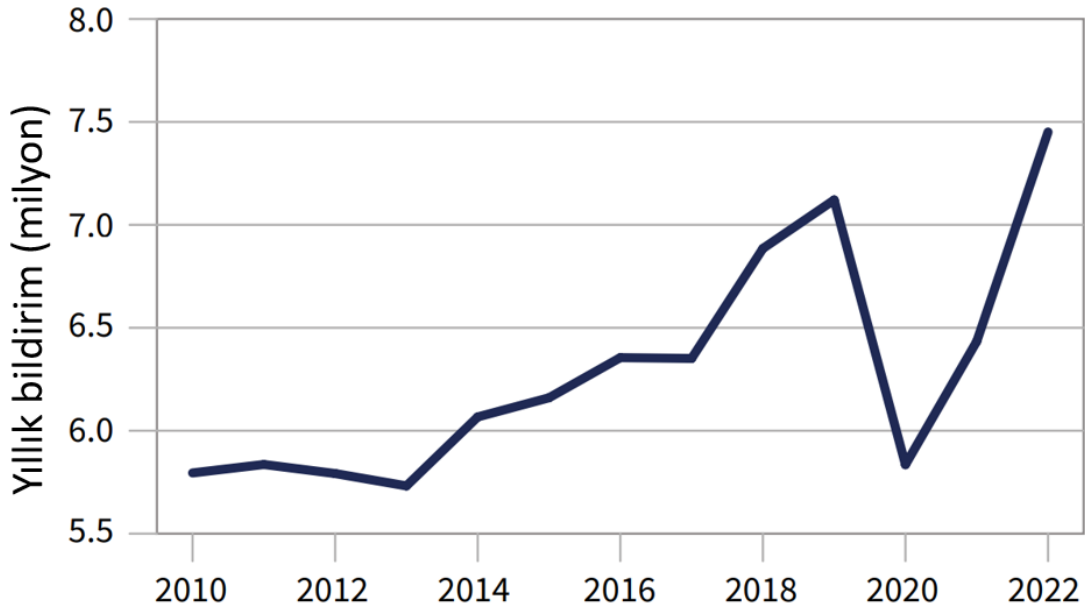
Tüm bu sürecin ardından ünlü bilim insanı Robert Koch tüberküloz basilini izole etmeyi başarmıştır. Bakteriyolog Paul Ehrlich ise metilen mavisi boyama metodunun da yardımıyla basilleri izole etmiş ve kültürde çoğaltmıştır. Elde ettiği bu olağanüstü sonuçları 1882'de Berlin'de Fizyoloji Derneği'ne sunmuştur (19). Bu olayı takip eden yıllarda Charles Mantoux'un tüberkülin deri testi, Albert ve Camille'nin Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısı, Abraham Waksman'ın streptomisini ve diğer antitüberküloz ilaçları geliştirilmiştir (7).

Günümüze geldiğimizde ise, tüberküloz hala önemli bir halk sağlığı sorunudur, bu nedenle DSÖ tüberkülozun tanı ve tedavisine yönelik önemli stratejik planlar geliştirmiştir. Bu stratejiler tüberkülozun eliminasyonu için önem arz etmektedir (1).

2.2. Dünyada tüberküloz

2.2.1. DSÖ 2023 tüberküloz raporu

COVID-19 salgınının sebep olduğu aksaklıkların tüberküloz üzerindeki en net etkisi, yeni tüberküloz tanısı alan ve resmi olarak raporlanan kişi sayısındaki büyük küresel düşüş olmuştur. 2017 ile 2019 yılları arasındaki artışın ardından 2019 ile 2020 arasında %18'lik bir düşüş gözlemlenmiştir. 2019'da 7,1 milyon olan yeni tanı sayısı 2020'de 5,8 milyona, 2021'de ise kısmi bir toparlanma ile 6,4 milyona gerilemiştir (Şekil-1) (1).



Şekil 1. Yeni tüberküloz tanısı alan hastaların yıllara göre küresel dağılımı (2010-2022)

İki yıl süren COVID-19 kaynaklı aksaklıkların ardından 2022’de tüberküloz tanı ve tedavisinde dünya genelinde büyük bir iyileşme yaşanmıştır. Bu durum tüberkülozun oluşturduğu zararı hafifletmiş olsa da tüberküloz 2022’de de COVID-19’dan sonra dünyada tek bir patojenden kaynaklanan ölümlerin ikinci önde gelen sebebi olmaya devam etmiştir. Yaşanan bu süreç DSÖ’nün küresel tüberküloz hedeflerinden uzaklaşılmasına sebep olmuş, 2022 yılında DSÖ’nün 1995’te tüberkülozu küresel olarak yakından takip etmeye başlamasından bu yana en yüksek sayıya ulaşılmış, tüm dünyada 7,5 milyon kişi yeni tüberküloz tanısı almıştır. 2022’deki bu sayı, muhtemelen önceki yıllarda COVID-19 salgını nedeniyle tanı ve tedavisi geciken hasta grubunu da içermiştir. Yine 2022 yılında dünya çapında tüberküloz, tahmini 1,3 (%95 belirsiz aralık: 1.18–1.43 milyon) milyon ölüme neden olmuştur. Bu sayı, 2020 ve 2021 için tahmin edilen 1,4 milyonun altında kalmıştır, 2019 seviyesine ise yakın seyretmiştir. Bir diğer çarpıcı durum ise, 2020-2022 tarihleri arasındaki üç yılda neredeyse yarım milyondan fazla ölüm, COVID-19 kaynaklı aksaklıklarla ilişkili bulunmuştur. DSÖ tarafından en son 2019’da yayımlanan tahmini küresel ölüm nedenleri arasında tüberküloz dünya çapında 13’üncü ölüm nedeni olarak gösterilmiştir (1).

2.2.2. DSÖ hedef ve stratejileri

2014 ile 2015 yıllarında DSÖ ve Birleşmiş Milletler (BM), “*Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri*” ve “*Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi*” aracılığı ile aşamalı, belirli hedefler üzerinden, tüberkülozu elimine etmeyi planlamıştır. Strateji planı, 2015 yılına göre tüberküloz insidansını (yılda 100.000 nüfus başına yeni vakalar), ölüm sayısını ve tedavi maliyetini düşürmeye yönelik yakın (kilometre taşları) (2020 ve 2025) ve ileri hedefleri (2030 ve 2035)

içermiştir (Tablo-1). Bu hedeflere ulaşmak için tüberkülozun önlenmesi, tanı ve tedaviye ulaşılabilmesi önemli kriterler olmuştur. Tüberküloz hastası ve hanesinin, tanı ve tedaviye erişimini engelleyen ekonomik engellerin kaldırılması ise, “*Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi*” için ön koşul kabul edilmiştir. Mali sebeplerle tedaviye erişilememesi katastrofik durum olarak tanımlanmıştır. Katastrofik durum, hanehalkı gelirin %20’sinden fazlasını oluşturan tüberküloz ilişkili tıbbi harcamalar olarak somutlaştırılmıştır (1).

Tablo 1. Dünya sağlık örgütü *Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi* hedefleri (1)

Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi				
Vizyon	Tüberkülozsuz bir dünya — sıfır hastalık ve ölüm —			
Hedef	Küresel tüberküloz salgınının bitirilmesi			
Göstergeler	Yakın/Kilometre taşları		İleri hedefler	
	2020	2025	2030	2035
Tüberküloz nedenli ölümlerin azalma yüzdesi (2015 ile karşılaştırıldığında)	%35	%75	%90	%95
Tüberküloz insidansının azalma yüzdesi (2015 ile karşılaştırıldığında)	%20	%50	%80	%90
Katastrofik harcama ile karşı karşıya kalan hane yüzdesi (2015 ile karşılaştırıldığında)	%0	%0	%0	%0

2018 yılında ise BM genel kurulu “*Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri*” ve “*Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi*”ne yönelik taahhütlerini yeniden teyit etmiş, bununla birlikte tedavi ve finansman ile ilişkili yeni küresel hedefler üzerinde anlaşmaya varmıştır (Tablo-2). Ancak 2022 yılına geldiğimizde bu strateji ve hedefler istenildiği gibi seyretmemiş, yolundan sapmıştır (1).

Tablo 2. 2018 yılı BM genel kurulunda eklenen yeni tüberküloz hedefleri (1)

2018'de BM'nin tüberkülozla ilgili ilk üst düzey toplantısında belirlenen küresel hedefler	
Göstergeler	Hedef
Tedavi edilen tüberküloz hasta sayısı (2018-2022)	40 milyon insan

Tüberkülozda koruyucu ilaç tedavisi başlanmış hasta sayısı (2018-2022)	En az 30 milyon insan
Tüberküloz tanı, tedavi ve koruyucu hizmetlerin sağlanması için ayrılan bütçe	Yıllık en az 13 milyar ABD doları
Tüberküloz araştırmalarına yapılan yatırım	Yıllık 2 milyar ABD doları

2.2.3. DSÖ Hedef ve stratejilerinin sonuçları

2022 yılında dünyada tüberküloza yakalananların %55'i erkek, %33'ü kadın ve %12'si çocuk (0-14 yaş arası) bildirilmiştir. Tahmini tüberküloz insidansı (yılda 100.000 nüfus başına yeni vaka) 133 (%95 belirsiz aralık: 124-143) bulunmuştur. İnsidans 2015'e kıyasla %8,7 oranında azalmıştır (1). Bu durum DSÖ hedefinin çok uzağındadır (2025 yılı %50 azalma hedefi). Aynı şekilde ölüm sayısındaki net azalma da %19 olarak saptanmıştır. Bu da 2025 yılı %75 hedefinden çok uzaktadır. Katastrofik durumda tüberküloz hastası ve hanesinin oranı için yüzde sıfır hedeflenmiştir, 2022'de bu oran %49 olarak tespit edilmiştir (1).

2018 yılında BM'nin üst düzey tüberküloz toplantısında taahhüt edilen tedavi ve finansmana yönelik hedeflerde de sapma yaşanmıştır. Beş yıllık bu planda:

- 34 milyon kişi tüberküloz tedavisi görmüştür, bu değer 5 yıllık hedef olan 40 milyonun %84'üne karşılık gelmektedir.
- 15,5 milyon kişiye tüberkülozda koruyucu ilaç tedavisi başlanmıştır, bu değer 5 yıllık hedef olan 30 milyonun %52'sine karşılık gelmektedir.
- 2022'de tüberküloz tanı, tedavi ve koruyucu hizmetlerin sağlanması için küresel 5,8 milyar ABD doları bütçe ayrılmıştır, bu değer yıllık en az 13 milyar ABD doları olan hedefin yarısından azdır.
- Tüberküloz araştırmalarına yıllık ortalama 1 milyar ABD doları yatırım yapılmıştır, bu değer 2 milyar ABD doları olan hedefin yarısından azdır (1).

2022 yılında tüberküloz yükünün üçte ikisi sekiz ülkede saptanmıştır. Bunlar, Hindistan (%27), Endonezya (%10), Çin (%7,1), Filipinler (%7,0), Pakistan (%5,7), Nijerya (%4,5), Bangladeş (%3,6) ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti (%3,0) şeklindedir. Yine aynı yıl tahminen 410.000 kişide (%95 belirsiz aralık: 370.000-450.000) çoklu ilaca dirençli veya rifampisin dirençli tüberküloz gelişmiştir. Bu gruptan tanı ve tedavi uygulanabilmiş hasta sayısı ise 175.650 olarak saptanmıştır. Bu sayı da hastaların beşte ikisine denk gelmiştir. Bununla birlikte tüberküloz HIV enfeksiyonunun iki katı kadar ölüme neden olarak, 2022'de de dünyada tek bir patojenden kaynaklanan ölümlerin önde gelen bir nedeni olmaya devam etmiştir (1).

Yaşanan pandemi, beraberinde gelen aksaklıklar ve hedeflerdeki sapmalardan dolayı küresel tüberküloz salgınını sona erdirmek için BM Eylül 2023'te ikinci bir üst düzey toplantı düzenlemiştir. Toplantıda 2027 dönemine ilişkin yeni hedefler planlanmıştır (Tablo-3) (1).

Tablo 3. Birleşmiş Milletler Eylül 2023 ikinci üst düzey tüberküloz toplantısında belirlenen küresel hedefler (1)

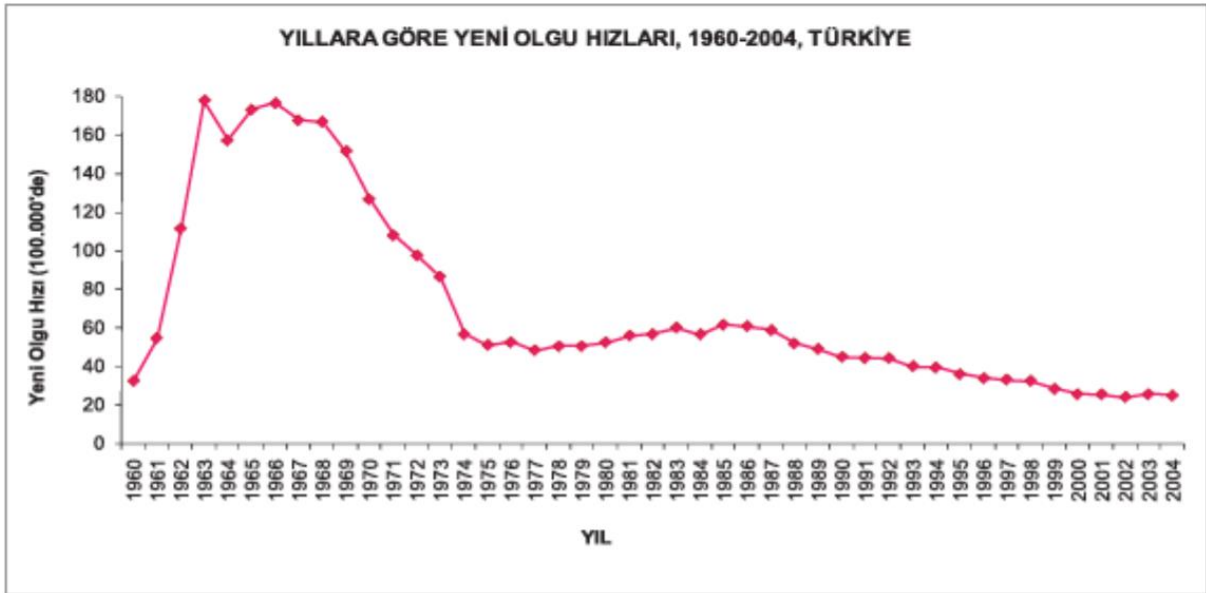
Birleşmiş Milletler 2023 ikinci üst düzey tüberküloz toplantısında belirlenen küresel hedefler	
Göstergeler	Hedef
Tüberküloz tedavi kapsamı (Her yıl tedavi sağlanan kişilerin yüzdesi)	2027'e kadar %90 (Yaklaşık 45 milyon insan)
Tüberküloz koruyucu tedavi kapsamı (Her yıl koruma tedavisi sağlanan kişilerin yüzdesi)	2027'e kadar %90 (Yaklaşık 45 milyon insan)
Tüberküloz hızlı tanı testinin kapsamı (Tanı başlangıcında DSÖ'nün önerdiği hızlı moleküler test ile test edilen hasta yüzdesi)	2027'e kadar %100
Tüberküloz hastaları için sağlık ve sosyal yardım paketinin kapsamı	2027'e kadar %100
Güvenli ve etkili yeni tüberküloz aşıları	5 yıl içerisinde kullanıma başlanması
Tüberküloz tanı, tedavi ve koruyucu hizmetlerin sağlanması için ayrılan bütçe	2027 yılında 22 milyar ABD doları, 2030 yılında 35 milyar ABD doları
Tüberküloz araştırmalarına yapılan yatırım	2027 yılına kadar 5 milyar ABD doları

2.3. Türkiye'de tüberküloz

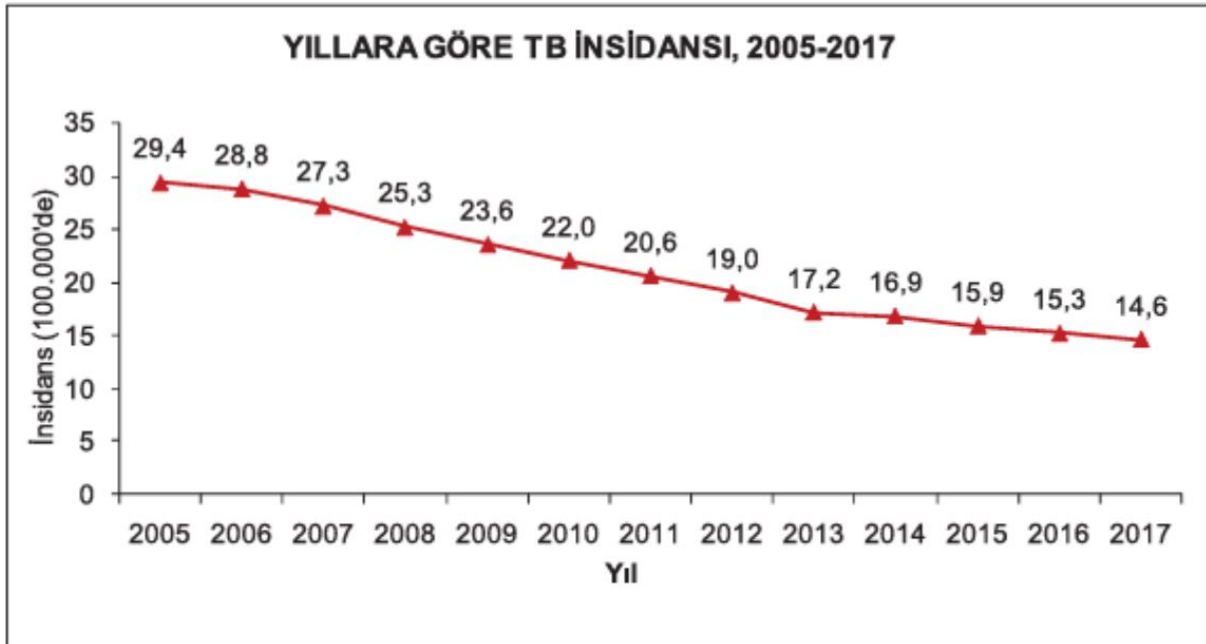
Türkiye'de tüberkülozun kontrol altında tutulabilmesi için atılan ilk adımlardan birisi 1918'de ilk Verem Savaş Derneğinin İzmir'de kurulması olmuştur. Ardından tüberküloz hastaneleri ve dispanserlerin sayısı yıllar içerisinde artmıştır. 1948'de Ulusal Verem Savaşı Derneği kurulmuştur. 1950'li yıllarda BCG aşı kampanyaları, 1960'lı yıllarda hastaların kayıt altına alınması başlatılmıştır. 2005 yılına gelindiğinde ise hastaların bilgilerinin toplandığı bir sisteme geçiş önemli bir atılım olmuştur. Sağlık bakanlığı verilerinden (Tüberküloz Daire Başkanlığı verileri) Türkiye'nin yıllara göre olgu hızlarına ve tüberküloz insidansına baktığımızda 2005'den 2017 yılına doğru istikrarlı bir azalma göze çarpmaktadır. Son 10 yılda yıllık ortalama %5 düşüş göstermiştir (Şekil-2 ve 3). 2017 yılında ise 12.046 hasta tüberküloz tanısı almış. Bunların %57,7'si erkek, %42,3'ü kadın olup %66,6'sında akciğer tutulumu saptanmıştır. Yine bu yılda 191 çok ilaca dirençli tüberküloz hastası saptanmıştır. Ülkemizde de DSÖ'nün *Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi*'ni gerçekleştirebilmek için önemli bazı ana faaliyetler şu şekildedir (20):

1. Tüberküloz hastalarına erken tanı koyabilmek, bunun için de semptomla başvuranlardan pasif yolla veya yüksek risk taşıyan gruplardan aktif yolla vakaları bulmak.
2. Bakteriyolojik olarak tanıyı koyabilmek, mikroskopik bakı, kültür, duyarlılık testleri ve tür ayrımı yapabilmek.
3. Tüberküloz hastalarının bildirimini yapmak, kayıt altına almak.
4. Tüberküloz hasta ve yakınlarının hastalık ve tedavisi konusunda eğitimini yapmak.
5. Yeterli sürede düzenli tedavi edebilmek. Bu tedaviyi başarı sağlanana dek izlemek.
6. Hastanın tedaviye uyumunu desteklemek.
7. Tüberküloz ilaçlarının ikmal ve temininde herhangi bir aksaklık yaşamamak.
8. Temaslı veya yüksek risk taşıyan gruplara koruyucu tedavi vermek. **Latent tüberküloz enfeksiyonundan** aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişme riski yüksek gruplara tarama testlerini uygulamak.
9. Tedavi sonuçlarının kaydını sürdürmek.
10. Çocuklara düzenli BCG aşını yapmak.
11. Kurumlarda bulaşı önleyici tedbirler almak.
12. Tüberküloz kontrolünde düzenli denetim çalışmaları yürütmek.
13. Tüberküloz kontrolünde görevli personelin eğitimini vermek.
14. Sağlık çalışanlarının mezuniyet öncesi yeterli düzey eğitimini sağlamak.
15. Halkı bilinçlendirmeye yönelik çalışmalar yapmak.
16. Tüberküloz hastası ve ailesine yeterli sosyal ve ekonomik desteği sağlayabilmek.
17. Kamu ve sivil toplum kuruluşlarıyla işbirliği içinde olmak.

Bu faaliyetlerin canlı, disiplinli ve dinamik olması DSÖ hedeflerine ulaşabilmek için büyük önem arz etmektedir (20).



Şekil 2. Ülkemizde 1960-2004 arasındaki yıllara göre yeni tüberküloz olgu hızları (20)



Şekil 3. Ülkemizde 2005-2017 arasındaki yıllara göre tüberküloz insidansı (20)

2.4. Mikobakterlerin genel özellikleri ve taksonomisi

Mikobakterler, gram pozitif, aerobik, hareketsiz, spor oluşturmeyen çubuk şeklinde, 0.2-0.6 µm genişliğinde ve 1-10 µm uzunluğunda bakterilerdir. Koloni morfolojisi bazı türlerin düz bazılarının pürüzlü olabilmekte, koloni rengi beyazdan turuncu veya pembe tonlarına kadar değişebilmektedir. Mikobakterlerin hücre duvarı zengin lipid yapısıyla benzersizdir. Bu karmaşık hücre duvarı yapısı, çevresel stres faktörleri ve antibiyotiklere karşı dirençlerine katkıda bulunur. Özgül lipid yapısına sahip hücre duvarından kaynaklanan asit-alkole dirençli

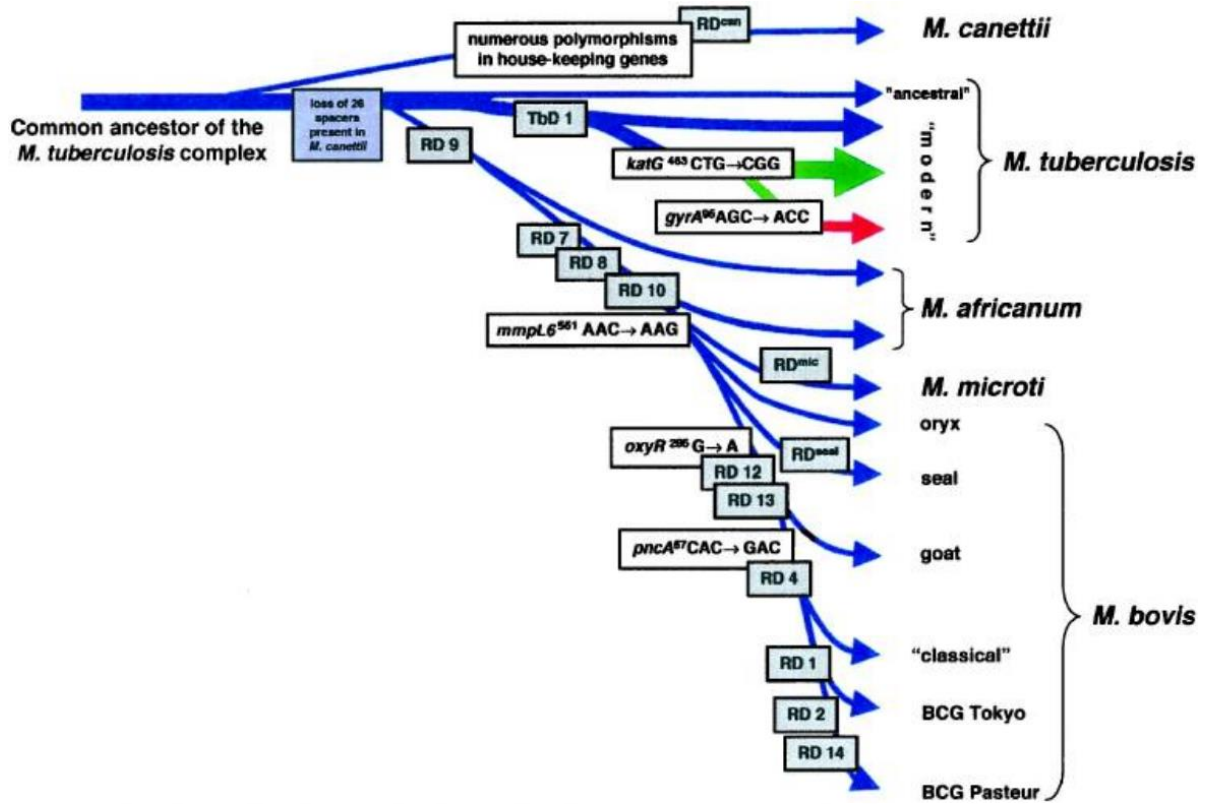
boyanma özelliği mikobakterlerin kolayca tanınmalarını sağlar. Ancak yavaş büyüme hızları konvansiyonel tanı yöntemleri için zorluk oluşturur (21).

Güncel taksonomide, mikobakterlerin cins ve türe göre sınıflandırılmasında, değişiklikler olmuştur. *Mycobacteriaceae* ailesi *Mycobacterium*, *Mycobacteroides*, *Mycolicibacillus*, *Mycolicibacter*, *Mycolicibacterium* ve sınıflandırılmamış mikobakterler şeklinde ayrılmıştır. *Mycobacteroides abscessus*, *Mycobacteroides chelonae* türleri *Mycobacteroides* cinsinin, *Mycolicibacterium fortuitum*, *Mycolicibacterium smegmatis* türleri *Mycolicibacterium* cinsinin, *Mycobacterium avium complex* (MAC), *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium simiae complex*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium ulcerans group*, *Mycobacterium tuberculosis complex* tür ve tür grupları ise *Mycobacterium* cinsinin içerisinde tanımlanmıştır (22).

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium mungi* ve *Mycobacterium orygis*'i içeren MTBC üyelerinin neden olduğu bir hastalık olarak tanımlanır. *Mycobacterium tuberculosis variant africanum*, *Mycobacterium tuberculosis variant bovis*, *Mycobacterium tuberculosis variant caprae*, *Mycobacterium tuberculosis variant microti* ve *Mycobacterium tuberculosis variant pinnipedii* ise *Mycobacterium tuberculosis* türü içerisinde sınıflandırılmıştır (22,23).

MTBC'de gruplanan mikobakteriler, nükleotid düzeyinde %99,9 benzerlik gösterir ve aynı 16S rRNA gen dizisi ile karakterize edilir. Ancak evrimsel süreç içerisinde genomun belirli bağlantı bölgelerinde yaşanan kayıplar ve belirli gen bölgelerindeki mutasyonlar (*katG*, *gyrA*, *oxyR*, *pncA*, *mmpL6*) MTBC içindeki türlerin birbirlerinden ayrılmasına katkıda bulunmuştur. *M. tuberculosis H37Rv*'ye göre *M. bovis BCG Pasteur*'de bulunmayan, boyutları 2 ile 12,7 kb arasında değişen 14 farklı delesyona açık bağlantı bölgesi ("region of difference 1-14" [RD1-14]) tanımlanmış, MTBC'nin diğer üyelerine göre *M. tuberculosis H37Rv* genomunda bulunmayan altı farklı delesyona açık bağlantı bölgesi saptanmıştır ("H37Rv ilişkili delesyon 1-5" [RvD1-5] ve "*M. tuberculosis* spesifik delesyon-1" [TbD1]). Bu evrim sürecinde *Mycobacterium tuberculosis variant africanum* ve *Mycobacterium tuberculosis variant microti*'de RD7, RD8, RD9 ve RD10 bölgeleri, klasik *M. bovis* suşunda RD4, RD8, RD9, RD10, RD12 ve RD13 bölgeleri eksilmiştir. En çarpıcı değişimlerden biri ise zayıflatılmış *M. bovis* BCG suşlarında virülans için önemli olan RD1 bölgesinin kaybı olmuştur. Zira RD1 bölgesinde, ESX-1 tarafından hücreden dışarıya salgılanan ve hücrelere invazyon için kritik rol oynayan kültür filtrat proteini (CFP-10) ve erken salgılanan antijenik hedef (ESAT-6) proteinleri kodlanır. Ayrıca aynı antijenler QFT-Plus testinin temelini oluşturmuş, tüberküloz tanısı için teste özgüllük kazandırmıştır (9). Bunlara ek olarak gerçekleşen bu değişiklikler

türlerin filogenetik sınıflandırılmasına da yardımcı olmuştur. MTBC'lerin evrimsel süreci bir şema halinde şekil-4'de gösterildi (9).



Şekil 4. Tüberküloz basilinin evrimsel sürecinin şeması. Şema, RD ve TbD1 Bağlantı bölgelerinin varlığına ve seçilen *katG*, *gyrA*, *oxyR*, *pncA*, *mmpL6* genlerinin polimorfizmine göre hazırlanmıştır. Belirli soylardaki ardışık DNA kayıpları (RD ve TbD1) gri kutucuklarda, mutasyonlar (*katG*, *gyrA*, *oxyR*, *pncA*, *mmpL6* genleri) ise beyaz kutucuklarda gösterilmiştir (9).

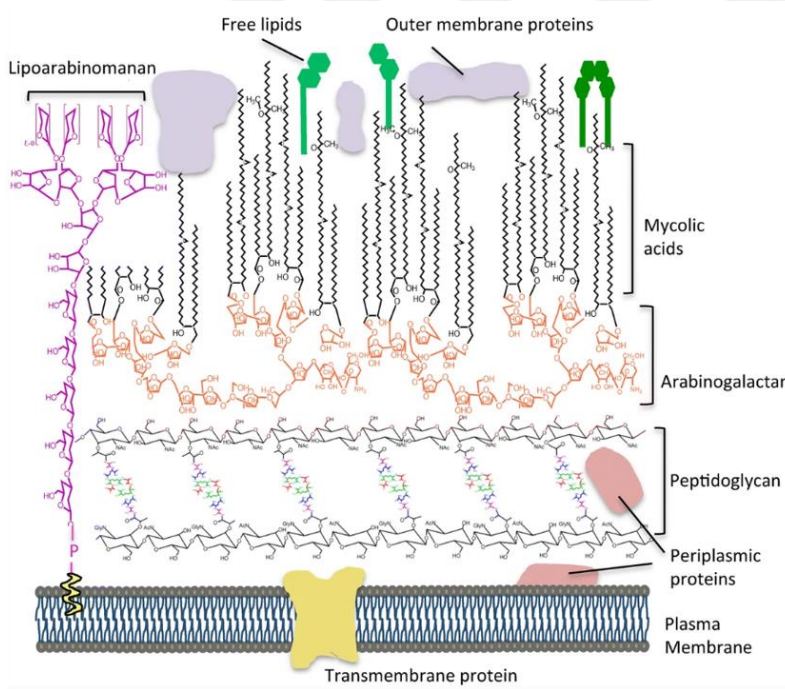
Klinik açıdan dikkat çeken diğer türler arasında ise lepra hastalığına neden olan *Mycobacterium leprae* ve immünsuprese hastalarda invazif enfeksiyon yapabilen MAC gibi tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) vardır (21).

2.5. *Mycobacterium tuberculosis complex*'in hücre duvarı yapısı ve virülans özellikleri

2.5.1. Genel özellikler

Mycobacterium tuberculosis'in hücre duvarı, konağın immün yanıtından kaçabilmesini sağlayan önemli virülans faktörlerini içerir. Sınıflandırmada Gram-pozitif mikroorganizma sayılsa da Gram-negatif bakteriler gibi geçirgenlik engeli oluşturan porin

yapıları da içerir. Bu porin yapıları bakterinin doğal direncine de önemli katkı sağlar. Hücre duvarı mikobakterlerin özgüllüğünü oluşturmakla birlikte turgor basıncı ve hücrenin şeklini koruması açısından da kıymetlidir. Mikobakteriyel hücre duvarı temelde, birbirine kovalent olarak bağlı üç makromolekülden (mikolik asitler, arabinogalaktan ve peptidoglikan,) oluşan bir çekirdek yapı ve hücre zarına bağlanan bir lipopolisakkaritten (lipoarabinomannan) oluşur (Şekil-5). Mikobakterler bu komplike lipid yapılarından dolayı yoğun hidrofobik özelliğe sahiptir. Hücre membranı ise diğer bakterilerinkine benzer ve hücreye yapısal bütünlük sağlar. Hücre membranı peptidoglikan tabakası tarafından çevrelenir. Peptidoglikan tabaka ise arabinogalaktan ile kovalent kompleks yapılar oluşturur. Ardından arabinogalaktanın uçları mikolik asit adı verilen uzun yağ asitlerine bağlanır. Mikolik asit son derece hidrofobiktir, basili oksidatif hasara karşı korumaktadır, bununla birlikte basilin aside dirençli boyanmasından da sorumludur. Mikolik asitler ise çeşitli lipid, glikolipit ve proteinler ile (Şekil-5) sonlanır (24–27).



Şekil 5. *Mycobacterium tuberculosis*'in hücre duvarı yapısı (28)

2.5.2. Hücre duvarı çekirdek yapısı

- **Peptidoglikan tabaka:** Hücre zarının üzerinde bulunan peptidoglikan, bakteriye dayanıklılık sağlayan, şekil ve turgor basıncını koruyan bir yapıdır. Glikan kısmı birbirine fosfodiester ve β -1,4 glikozid bağları ile bağlı N-asetil muramik asit (NAMA) ve N-asetil glikozamin (NAG)'den oluşur. Ancak *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium*

smegmatis'te farklı olarak muramik asit molekülleri, N -asetil ve N -glikolil türevlerinin bir karışımını içerir (N -asetil, N -glikolile oksitlenerek N-glikolil muramik asidi [MurNGly] oluşturur). Bu modifikasyon lizozime karşı direnç kazandırır, peptidoglikanın sağlamlığını artırır. Ayrıca glikolize edilmiş bölümleri konak hücrede nükleotid bağlanan oligomerizasyon domaini (NOD-2) aracılığıyla tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) yanıtını başlatır. Bu sayede tüberküloz basili, yayılabileceği yeni konak hücrelerini enfeksiyon bölgesinde toplar. Bununla birlikte peptidoglikanın L-alanil-D-izo-glutaminil-mezo-diaminopimelil-D-alanil-D-alanin'den oluşan tetrapeptit yan zincirleri, hem birbirleri ile hem de glikan zincirlerin kısa peptitleri ile çapraz bağ oluşturur. Bu bağların oluşturduğu çeşitli kombinasyonlar (durağan fazda iki mezo-diaminopimelik asit arasında 3 $\rightarrow$ 3, üstel büyüme fazında mezo-diaminopimelik asit ve D-alanin arasında 3 $\rightarrow$ 4 çapraz bağları gibi) turgor basıncının daha geniş bir alana yayılmasını sağlar (24,28).

- **Arabinogalakattan:** Peptidoglikanın muramik asit moleküllerine fosfodiester bağı aracılığıyla kovalent olarak bağlanan bir heteropolisakkarittir. Uç kısımları, mikolik asitlerin kısa zincir ve meromikolatlarına bağlanır. Bu oluşan çekirdek yapıya mikolik arabinogalakattan-peptidoglikan (mAGP) kompleksi denilmektedir. Kompleks, fitioserol dimikoserat, lipoarabinomannan (LAM), lipomannan (LM), mannoz bağlı lipoarabinomannan (ManLAM) ve fosfatidil inozitol mannozid (PIM'ler) yüzey protein yapılarında da yer alır. Basil farklı tür çözücüler ile muamele edildiğinde yüzey proteinleri serbest hale gelirken, mAGP kompleksi hücre bütünlüğü ve canlılığını korumaya devam eder. Bu tür önemli virülans özellikleri nedeniyle, kompleks antitüberküloz ilaçların da hedefi olmuştur (24,28).
- **Mikolik asitler:** mAGP kompleksinin bir parçasıdır, alfa-alkillenmiş beta-hidroksillenmiş uzun zincirli yağ asitleridir, alfa-, keto- ve metoksi-mikolik asit olmak üzere 3 sınıfa ayrılır. Alfa en bol bulunan gruptur. Basilin etrafında adeta bir kabuk oluşturan mikolik asit son derece hidrofobiktir, basili oksidatif hasara, hidrofilik antibiyotiklere, makrofajlara ve kompleman reaksiyonuna karşı korur. Bu virülans özelliklerinden dolayı, izoniazid, pretonamid ve delamanid gibi bir çok antitüberküloz ilacının da hedefi olmuştur (24,26).

2.5.3. Hücre duvarı dış kısım

- **Trehaloz 6,6'-dimikolat (Kord faktör):** *Mycobacterium tuberculosis* kompleks grubunun hücre duvarında yer alan bir lipiddir. Adını spesifik ipliksi, kord benzeri şeklinden almıştır. Kord faktör, konak dokusunda nikotinamid adenin dinükleotid nükleosidazı (NADase) aktive ederek dokularda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) düzeyini düşürür, böylelikle NAD'a bağlı mikrozomal enzimlerin aktivasyonunu engeller. Bununla beraber mitokondri membranına da doğrudan zarar verir, makrofajlardan azot oksit (NO) üretimini

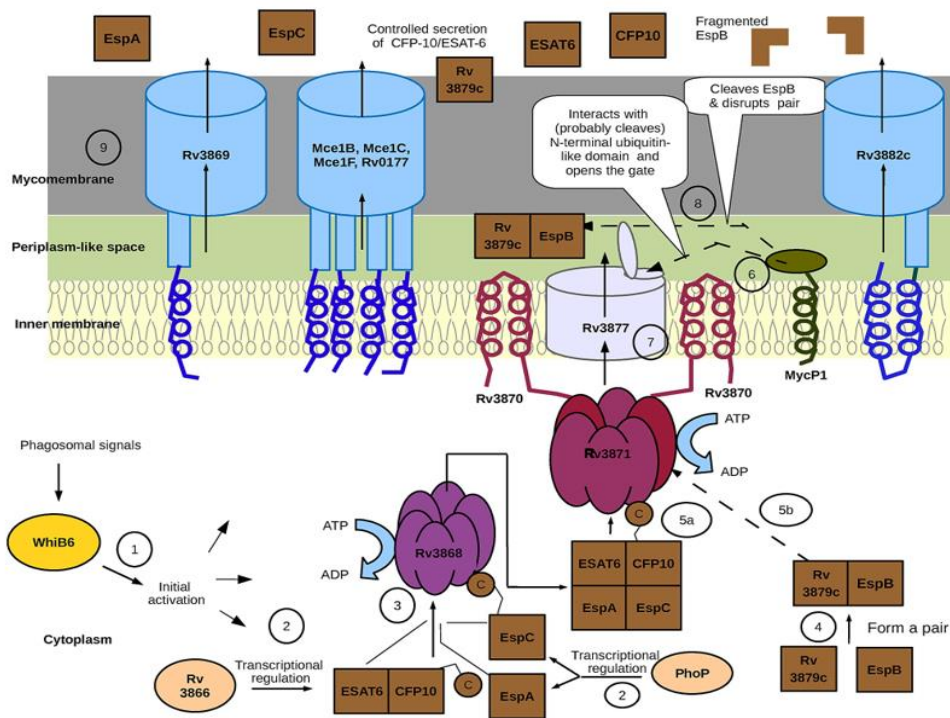
indükler. Bu etkileri nedeniyle, kazeifiye granülom ve sekonder tüberküloz gelişiminde anahtar rol oynar (24,25).

- **Lipoarabinomannan (LAM):** *Mycobacterium tuberculosis*'in temel karbonhidrat komponentidir. Basilin ağırlığının %15'ini oluşturur. Dallanmış arabinan polimeri içeren bir mannan çekirdeğe sahiptir. Uçlarını oligomannositlerle modifiye ederek ManLAM'ı oluşturur. Tool-like reseptör 2 (TLR2) aracılığıyla enflamatuvar yanıtı uyarır, interlökin-12 (IL-12) üretimini arttırır, TNF- α salınımını inhibe eder. Bunun sonucunda T hücre proliferasyonu da inhibe olur (24,29).
- **Lipomannan (LM):** Lipoarabinomannanların öncül antijenidir, LAM gibi enflamatuvar yanıtı uyarır, makrofajlardan NO, IL-8 ve IL-12 üretimini indükler (24).
- **Mannoz bağlı lipoarabinomannan (ManLAM):** Temel yapısını fosfatidil-miyo-inozitol bağlı D-mannan ve D-arabinan antijenleri oluşturur. ManLAM, hücresel yanıt aktivasyonunu engeller, hem makrofajlardan proenflamatuvar (TNF-alfa, IL-6, IL-12) sitokinlerin hem dentritik hücrelerden antienflamatuvar (IL-10) sitokinlerin salınımını arttırır ve IL-10 üreten B hücrelerini indükler. Ayrıca konak hücre içerisinde sitozolik Ca^{2+} düzeyinin artışı blok ederek fagozomun membranındaki hVPS34 kinaz aktivitesini bozar. Bunun sonucunda da fagozomun lizozomla birleşmesini inhibe eder (24,30–32).
- **Fosfatidil inozitol mannozid (PIM):** Makrofajlardan IL-8 ve TNF-alfa sentezini indükler. Fagozom asidifikasyonunu ise farklı bir mekanizma ile inhibe eder. Erken endozomların füzyonunu uyarır böylelikle mikobakterin fagozomda, gerekli besinlerle birlikte, asidifikasyona uğramadan büyümesini sağlar (24,32).
- **Sülfolipid:** Molekül, sülfat ester bağlı trehaloz ve üç benzersiz yağ asidinden oluşur (fitiyoseranik, hidroksifitiyoseranik ve düz zincirli yağ asidi). Kesin fonksiyonu bilinmemekle birlikte, nötrofillerden süperoksit salınımını indüklediği ayrıca kord faktörün makrofajları toplamasını ve granülom oluşturmalarını inhibe ettiği bulunmuştur. Yani hücresel immun yanıtın hem uyarılmasında hem inhibisyonunda rol alır (33).
- **Wax-D (balmumu):** Hücre duvarında adjuvan etki gösterebilen, peptido-glikolipit yapıdır (34).

2.5.4. Tip VII salgı sistemi

Fagozom içerisinde hayatta kalmak *M. tuberculosis*'in bilinen en yaygın patojenik özelliğidir. Ancak son zamanlarda birçok farklı fagositozdan kaçma mekanizması aydınlatılmıştır. En önemli mekanizmalardan birisi de hücre zarında protein substratların taşınmasında rol alan özelleşmiş tip VII salgılama sistemidir. Bu sistemin en kritik ögesi olan ESX-1 protein salgılama sistemi, *M. tuberculosis*'de bulunan ancak aşı suşu *Mycobacterium bovis* BCG'de bulunmayan RD1 bölgesinde kodlanır. Aynı genom bölgesinde, ESX-1

tarafından hücreden dışarıya salgılanan, CFP-10 ve ESAT-6 proteinleri de kodlanır. Yapılmış araştırmalarda, RD1 gen bölgesinin delesyonu sonucu basilin makrofajlarda patojenitesi azalmıştır (35). Benzer şekilde RD1 gen bölgesinin *M. bovis* BCG aşısı suşuna eklenmesi, farelerde basilin virülansını ve granülom oluşturmalarını arttırmıştır (35). *Mycobacterium tuberculosis*'te ESAT-6, hücre dışına salgılanmadan önce CFP-10 proteinini ile 1:1 oranında kompleks oluşturur ancak fagozomda asidifikasyon ve stres altında ESAT-6, CFP-10'dan ayrılır (Şekil-6). Salgılanan bu peptidler hücre zarı stabilizasyonunu bozar, epiteli sitolize uğratar ve hücrede apoptozu indükler. Sonuç olarak, CFP-10 ve ESAT-6 proteinleri basilin makrofaj enfeksiyonunu ve komşu hücrelere invazyonunu kolaylaştırır (35,36).



Şekil 6. *Mycobacterium tuberculosis*'in ESX-1 salgılama sistemi, CFP-10 ve ESAT-6 proteinleri (36)

2.6. Tüberküloz patogenezi

2.6.1. *Mycobacterium tuberculosis*'in bulaş yolu ve enfeksiyonun seyri

Aktif pulmoner tüberküloz hastaları, öksürdüklerinde 1-5 µm çapında tüberküloz damlacıklarını havaya yayar. Yayılan bu damlacıklar küçük boyutları nedeniyle havada birkaç saat asılı kalabilir, aerosolize yolla başka insanları enfekte edebilir. Enfeksiyon riski temasın yakınlığı, inhalasyonla alınan basil yükü ve konağın bağışıklık durumu gibi çeşitli faktörlere

bağlıdır. Solunan damlacıklar, küçük boyutları sayesinde bronşların doğal savunmasını atlatır ve terminal alveollerde fagositik hücreler tarafından yutulur. Aynı bölgede, tip 1 ve tip 2 alveolar hücreler gibi fagositik olmayan hücreleri de enfekte eder (35).

Ardından fagosit edilen basillerin intrasellüler replikasyonu gerçekleşir. Basilleri taşıyan bu fagositik hücreler alveoler bariyeri de aşarak organizmanın sistemik yayılımına neden olur. Çoğu hastada enfeksiyondan sonra 2-8 hafta içerisinde etkili bir hücresel immün yanıt gelişir bunun sonucunda da basillerin daha fazla çoğalması durur. Aktive olan T lenfositler, makrofajlar ve diğer immün sistem hücreleri, büyüyen nekrotik dokuyu sınırlar, basillerin yayılmasını önleyen granülom yapısını oluşturur. *Mycobacterium tuberculosis* basillerinin çoğu bu kazeöz nekroz alanda ölür ve tüberkülozun ilerlemesi durur. Ancak bazı insanlarda patojen tamamen yok edilemez, basiller metabolik olarak aktif olmayan, replikasyon yapmayan bir durumda (LTBE) hayatta kalır. Bu basiller çok uzun süre semptomsuz latent kalabilir. Öyleki herhangi bir tüberküloz belirtisi göstermeyen, öldükten sonra akciğer dokusunda *M. tuberculosis* DNA'sı saptanmış ya da bulaştan 30 yıl sonra latent enfeksiyon reaktivasyonu gözlenmiş olgular bildirilmiştir. Bununla birlikte *M. tuberculosis*'in latent kaldığı süreçte konağın hücresel immün sisteminde bir bozulma yaşanırsa tüberküloz reaktivasyonu gerçekleşir. (35).

2.6.2. *Mycobacterium tuberculosis*'in hücreye girişi

Mycobacterium tuberculosis'in patojenle ilişkilendirilmiş moleküler patern (PAMP) yapılarının patern tanıma reseptörleri (PRR) tarafından tanınması doğal immün yanıtı başlatır. Özellikle önemli bir PRR olan TLR'nin *Mycobacterium tuberculosis* ile etkileşimi konakta proenflamatuvar kaskadı aktive eder (özellikle TLR-2 ve TLR-4). *Mycobacterium tuberculosis*'in TLR ile etkileşime giren en önemli antijenleri lipoproteinler, glikoproteinler, LM ve ManLAM'dır. Bu ligandların TLR ile etkileşimi sonucu TNF- α , IL-1, IL-12, NO ve kemokinlerin salınımı artar. "Tyro3/Axl/Mer" adı verilen bir reseptör tirozin kinaz ailesi bu proenflamatuvar sinyalleri sınırlandırır ve konağa zarar vermesini önler. Bu durumu avantaja çeviren *M. tuberculosis*, uzun süre TLR-2'yi uyarır, böylelikle antijenlerin işlenmesini ve CD4⁺ T hücrelerine sunulmasını inhibe eder. Buna ek olarak ManLAM'ın mannoz reseptörleriyle etkileşimi de antienflamatuvar yanıtı ve IL-12 üretiminin inhibisyonuna neden olur (35).

2.6.3. Konağın *M. tuberculosis*'e immün yanıtı

Basillerin alveolar makrofajlara invazyonu sonrasında bölgede enflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimi artar. Ardından monositler, nötrofiller ve lenfositler enfeksiyon bölgesine göç eder ancak mikobakterler virülans özelliklerinden dolayı bakterisidal mekanizmalara direnir, fagozom-lizozom birleşmesini engeller ve dokuda nekroza neden olur. Serbest kalan basiller başka makrofajları enfekte ederek çoğalmaya devam eder. Bu süreçte

dendritik hücreler ise mikobakteriyel antijenleri lenf nodunda T hücrelerine sunar. T hücreleri özgül immün yanıt için enfeksiyon bölgesinde toplanır. Makrofajlar, T hücreleri ve diğer immün hücreler (dendritik hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve stromal hücreler) enfeksiyon bölgesinde granülom oluşturur. Granülom, tüberküloz basilini akciğer dokusunda izole eder, bakteri invazyonunu sınırlar ve üretilen sitokinlerin içerisinde bir mikroçevre oluşturur. IFN- γ üreten CD4⁺ T hücreleri aracılığıyla mikobakter antijeni sunan enfekte makrofajlar öldürülür, enfeksiyonun ilerlemesi durdurulur. Ancak adapte olmuş, dirençli bazı basiller immün yanıtтан kaçmayı başarır ve latent duruma geçerek elimine edilmelerini önlerler. Granülomun mikroçevresi (hipoksi, düşük pH, nitrik oksit ve karbon monoksit bulunması vb.) *M. tuberculosis* 'in latent durumda hayatta kalmasını sağlayan bazı genlerin ekspresyonunu artırır (spor benzeri, latent enfeksiyona adaptasyon). Latent fonksiyonlara geçen bu basiller hastanın yaşamı boyunca granülomda yaşayabilir, herhangi bir immünsupresyon durumunda ise tekrar aktive olabilir. Mikobakterlerin bu adaptasyonuna ek olarak konaklar arasındaki immün yanıt farkı da bu süreci etkiler. Bu fark nedeniyle bazı hastalar granülom içerisinde bakteriyi elimine edebilirken, bazıları latent enfeksiyona daha yatkındır (35).

2.6.4. *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunda immün sistem hücreleri ve sitokinlerin rolleri

Mycobacterium tuberculosis 'e karşı rol alan ön plandaki hücreler makrofajlar, dendritik hücreler, $\alpha\beta$ T hücreleri (CD4⁺ ve CD8⁺), CD1 ile sınırlı T hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücreleridir. Aralarındaki en önemli hücre CD4⁺ T hücreleri, sitokin ise IFN- γ 'dır. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri ile doğal öldürücü (NK) hücreler IFN- γ 'nın ana üreticileridir ancak CD4⁺ T hücreleri IFN- γ salınımı ve makrofaj aktivasyonunda anahtar rol oynar (35).

CD4⁺ T hücreleri granülomda IFN- γ salınımı dışında, enfekte makrofajların apoptozunu başlatır (Fas/Fas ligand etkileşimi), IL-2 ve TNF- α üretir, CD40 ligand aracılığıyla makrofajları aktive eder ve enfeksiyonun kontrolü için IL-10, IL-12 ve IL-15 gibi regülatör sitokinlerin üretimini uyarır. Ayrıca IFN- γ 'dan bağımsız olarak, *M. tuberculosis* 'in intrasellüler çoğalmasını NO bağımlı bir mekanizma ile kontrol edebilir. Oynadığı bu orkestra şefi rolüyle enfeksiyon kontrolünün merkezinde yer alır (35).

CD8⁺ T hücreleri ise, IFN- γ ve diğer sitokinlerin üretimi dışında enfekte makrofajlara karşı sitotoksik etki gösterebilir, granülizin aracılığıyla *M. tuberculosis* 'i doğrudan öldürebilir. CD8⁺ T hücreleri hem akut hem kronik enfeksiyonun kontrolü için kritiktir. Latent tüberküloz enfeksiyonu hastalarında *M. tuberculosis* 'e özgü CD8⁺ T hücrelerinin bol miktarda bulunması bunu desteklemiştir. Bunun başka bir kanıtı da "Cornell latent tüberküloz modelinde" CD8⁺ T hücrelerinin azaltılması tüberkülozun reaktivasyonuna yol açması olmuştur (35,37).

Bununla beraber **CD1 ile sınırlı T hücreleri** LAM gibi glikoproteinleri, **$\gamma\delta$ -T hücreleri** ise fosfat içeren küçük metabolitleri tanıyabilir, hücreyel immün yanıtta katkıda bulunabilir (35).

IFN- γ , *M. tuberculosis* 'e karşı kilit bir sitokindir. IFN- γ reseptör genlerinde bozukluk olan insanların tüberküloza daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. IFN- γ , intrasellüler basillerin öldürülmesi için TNF- α ile sinerjik etki gösterir. Aynı zamanda CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin enfeksiyon bölgesine göç etmesini sağlar, makrofajlarda MHC-2 regülasyonunu artırır, antimikrobiyal etkili metabolitlerin gen transkripsiyonunu indükler (35).

TNF- α , tüberküloz enfeksiyonuna karşı koruyucu rol oynayan immünmodülatör sitokindir. TNF- α reseptörü eksik olan fareler mikobakter enfeksiyonlarına daha duyarlı saptanmıştır. Makrofajların antimikrobiyal etkisini arttırmak için IFN- γ ile sinerji gösterir. Ayrıca immün hücrelerin göçünü ve granülom oluşumunu sağlar. IL-8, MCP-1 ve RANTES gibi kemokinlerin üretimini indükler. Bu kemokinler ise hücre göçü için gereken sinyalleri sağlar. Konağın *M. tuberculosis* ile mücadelesini devam ettirebilmesi için hem T hücrelerinin hem makrofajın TNF- α üretebilmesi şarttır (35).

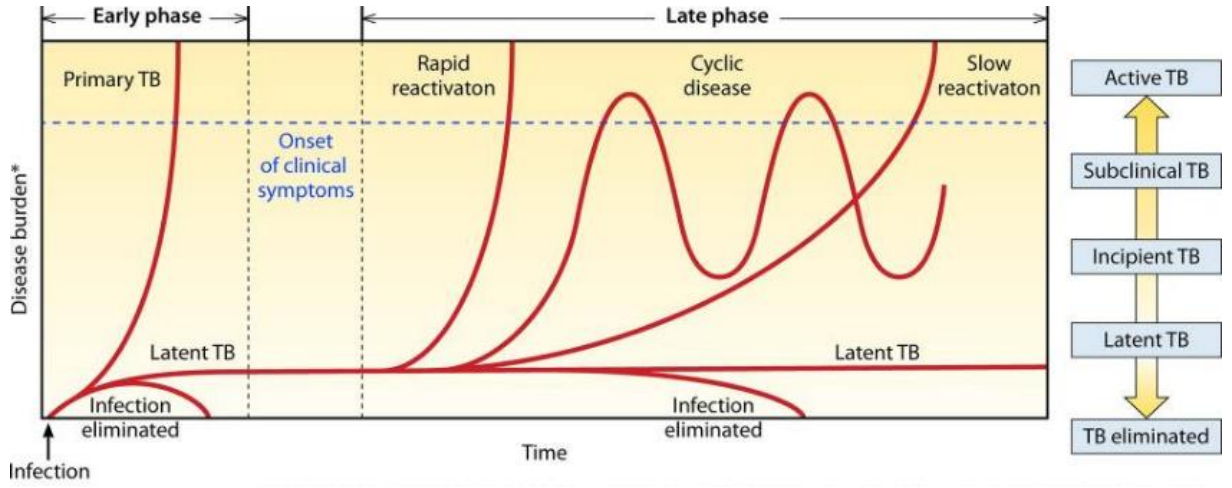
İL-12'nin etkisi ile aktive olan CD4⁺ T hücreleri bol miktarda IFN- γ ve TNF- α sentezler, sentezlenen bu sitokinler de makrofajların antimikrobiyal etkisini artırır (35).

Tüm bu immün reaksiyon zincirleri, bütüncül bir immün sistem yanıtının önemini açıkça göstermektedir.

2.7. Tüberkülozun klinik seyri

Mycobacterium tuberculosis içeren damlacıkların solunmasının ardından basiller akciğer dokusuna inoküle olur. İnoküle olan mikobakterler makrofajlar tarafından fagosit edilir. Fagosit edildiği bölgede yayılan basiller önce Ghon odağı ardından lenf noduna drene olduğunda Ghon kompleksi oluşturur. Ghon kompleksinin yeri genellikle subplevraldır ve ağırlıklı olarak alt lobun üst bölümü veya orta lobun alt bölümünde görülür. Ancak Ghon kompleksi akciğerin herhangi bir yerinde bulunabilir, tüberküloza özgü bir lezyon değildir. Tek bir hastada birden fazla Ghon kompleksinin bulunabileceği de unutulmamalıdır. Ghon kompleksinin ardından immün sistem primer enfeksiyonu granülom ile sınırlamaya çalışır, beraberinde granülomda kazeoz nekrozu oluşur. Lezyonda gelişen fibrozis ve kalsifikasyon sonucu da Ranke kompleksi meydana gelir (38,39).

Tüberkülozun bu primer enfeksiyon süreci konak ve patojenin özelliğine göre farklı yollarda ilerler (Şekil-7). Primer enfeksiyonun devamında tüberkülozun izleyebileceği yollar kabaca şu şekildedir (38):



Şekil 7. Tüberkülozun izleyebileceği klinik yollar (38)

- Organizmanın enfeksiyon bölgesinden klirensi: Konak immün sistemi veya antitüberküloz ilaçlar aracılığıyla basillerin konaktan elimine edildiği durumdur. Bu kişilerde artık canlı *M. tuberculosis* bakterisi bulunmamakla birlikte geçirilen enfeksiyonun immünolojik bulgularına sahip olabilirler. Primer tüberkülozun yaklaşık üçte ikisinde enfeksiyon odağı iyileşir (38,39).
- Aktif enfeksiyon: İmmün sistem tarafından sınırlandırılmayan, elimine edilemeyen tüberküloz, akciğerde invazyon gösterir. Enfeksiyon bronşlara yayılır, kavitasyon oluşturur hatta basiller makrofajları bir truva atı gibi kullanarak alveol basal membranını geçer ve tüm vücutta disseminasyon gösterir. Tüberküloz olan hastaların yaklaşık %5'i aktif hastalığa ilerlerken, büyük çoğunluğunda latent enfeksiyon gelişir ve aktif hastalığa ilerleme (reaktivasyon) riski altında olur (38,40,41).
- Latent enfeksiyon: *Mycobacterium tuberculosis*, makrofaj içerisinde hayatta kalabilmesi sayesinde, metabolik olarak aktif olmayan LTBE'e neden olabilir. LTBE'de klinik tablo asemptomatik seyredebilir, basiller tespit dahi edilemeyebilir. Bu durum LTBE hastalarının basilleri elimine eden hastalardan ayrımını imkansız hale getirir. Heterojen bir terim olan LTBE'nin tanısında hücrel immün yanıtın biyobelirteçlerinden faydalanılmaktadır. Bu nedenle LTBE patojenik değil operasyonel tanımdır (2).
- Reaktivasyon: Latent enfeksiyon döneminden yıllar sonra aktif hastalığın başlamasıdır. Tüberkülozun süresi ve konağın immün sistemi en önemli faktörlerdir. Primer enfeksiyonu takiben ilk 2 ile 5 yılda reaktivasyon riski en yüksek düzeydedir. İmmüsupresyon önemli risk faktörüdür (38).

2.8. Aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonuna yaklaşım

2.8.1. Aktif tüberküloz enfeksiyonu

Aktif tüberküloz enfeksiyonu, radyografik bulguların, mikrobiyolojik kanıtların ve klinik semptomların olduğu *M. tuberculosis*'e bağlı bir hastalıktır. DSÖ'nün tanımı da: “*M. tuberculosis*’e ait radyolojik veya mikrobiyolojik kanıtı olan semptomatik hastalar” şeklindedir (42).

Tüberküloz insidansı ve ölümlerini azaltmanın önündeki en büyük engel, tanı koyulamayan, dolayısıyla tedavi edilmemiş hastaların önemli bir oranda olmasıdır. Ne yazık ki COVID-19 pandemisi başlangıcında bu durum daha da belirgin hale gelmiştir. 2020 ve 2021 yıllarında bildirilen hasta sayısının azalması sonucunda tüberkülozdan ölen insan sayısı ve toplumda bulaş artış göstermiştir. Bu hastaların tedavi edilebilmesi için aktif ve latent enfeksiyonların saptanması önemli bir stratejidir (1).

Bu stratejiye yönelik tüberküloz taraması yaklaşımları arasında radyografik tarama, balgam kültürü ve klinik semptomlar yer almaktadır. Tarama hedefleri arasında ise aktif tüberküloz temaslıları, evsizler, mahkumlar veya HIV ile enfekte kişiler dahil olmak üzere yüksek risk altındaki popülasyonlar vardır (43,44).

Aktif tüberkülozun mikrobiyolojik tanısı ise örneklerin mikroskopik bakışı, kültürü ve moleküler tetkikleriyle konulmaktadır (45).

2.8.2. Latent tüberküloz enfeksiyonu

2.8.2.1. Laten tüberküloz enfeksiyonu tanısının önemi

LTBE, *M. tuberculosis*’e karşı devam eden, aktif hastalığın olmadığı, immün yanıt durumudur. Aktif tüberküloz hastalığına dair klinik, radyolojik veya mikrobiyolojik kanıt yoktur. Günümüzde LTBE'yi doğrulamanın bir yolu yoktur, mevcut LTBE tanı testlerinin temelini de T hücrelerinin tüberküloz benzeri antijenlere karşı verdiği immün yanıt oluşturur (38).

Tüberküloz salgınının kontrol altında tutulabilmesi için LTBE ile mücadele eden programlar gereklidir. DSÖ kılavuzları, latent enfeksiyondan aktif hastalığa ilerleme riski yüksek hastaların saptanması ve tedavisine yönelik bir strateji belirlemiştir. Kılavuzlar özellikle tüberküloz teması olan hastalar, HIV hastaları, anti TNF- α tedavisine başlayacak olan hastalar, hemodiyaliz tedavisi alan hastalar ve nakil hazırlığı yapılan hastalar için dikkatli olunmasını önermiştir (3).

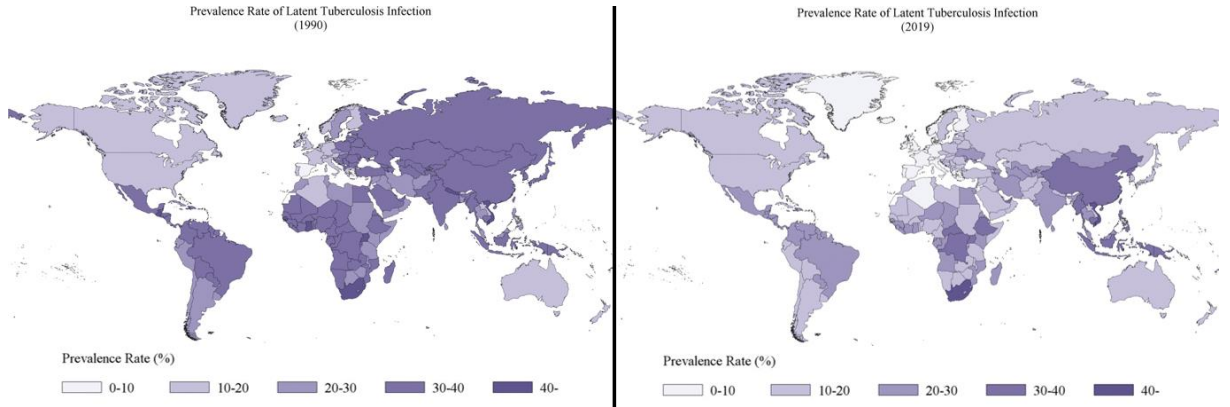
2.8.2.2. Latent tüberküloz enfeksiyonu epidemiyolojisi

2.8.2.2.1. Dünyada latent tüberküloz enfeksiyonu

Dünya genelinde LTBE olgu sayısı 1990 yılında 1.599.070.892 iken 2019'da 1.799.195.771'e yükselmiştir. Ancak LTBE prevalansı 1990'da %30,66 iken 2019'da %23,67'e düşmüştür. Ortalama yıllık yüzde değişimi ise %-0,9 bulunmuştur. 1990'dan 2019'a prevalans azalmış olsa da azalma hızı nispeten yavaş seyretmiştir. 2019'da dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri *M. tuberculosis* ile latent olarak enfekte olmuştur. Farklı ülkelerde farklı popülasyonlar arasında LTBE çeşitlilik göstermiştir. 2019'da LTBE en fazla Çin'de saptanmış, onu Hindistan ve Endonezya izlemiştir. Yüksek LTBE prevalans oranları ile göze çarpan bölgeler ise Etiyopya (%31,2; 2010), Uganda (%49; 2008-2009), Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesi (%41,78; 2000-2018), Bangladeş (10-14 yaş arasında %17,9; 2007-2009), Zambiya (%10,8; 2005), Güney Afrika (4-18 yaş arasında %30,3; 2009), Vietnam (yetişkinlerde %36,8; 2015-2016) ve Çin (%19; 2013) olmuştur (Şekil-8). Düşük LTBE oranları ise düşük tüberküloz insidansına sahip bazı gelişmiş ülkelerde gözlenmiştir. Örneğin ABD'de 2011-2015 yılları arasında %3,1, Avustralya'da 2016'da %5,1 insidans izlenmiştir. ABD ve Avustralya'da 2019 yılı LTBE prevalansı ise sırasıyla %10,1 ve %9,88 saptanmıştır. Tüberküloz insidansı ile LTBE prevalansı arasındaki uyum, tüberkülozun eliminasyonu için LTBE ile kararlı bir mücadelenin gerekliliğini göstermektedir (4).

LTBE'nin coğrafi dağılımındaki farklılıklar, tüberkülozun eliminasyonu için en yüksek riskli bölgelerin hedeflenmesine yardımcı olur. Örneğin Batı Pasifik Bölgesi, Güneydoğu Asya Bölgesi ve Afrika Bölgesinin en fazla LTBE olgusuna sahip olması bölgedeki tüberküloz eliminasyonunu daha çok zorlaştıracaktır (Şekil-8). Ayrıca prevalansta azalma olmayan 25 ülkeden 18'i Batı Pasifik Bölgesindedir (çoğu ada ülkesi). Bu ülkelerin gelişmemiş olmaları, bölgelerinin ise küçük ve yoğun nüfusa sahip olmaları bu durumun olası nedenleridir. DSÖ bu ülkeler için sağlık personeli sayısının, ayrılan finansmanın ve eğitim düzeyinin artırılmasını önermektedir. Çoğu ülkede erkeklerde ve yetişkinlerde LTBE oranı daha yüksek saptanmış, bu bulguyla uyumlu olarak da aktif tüberküloz hastalarının %89'u yetişkinlerde gözlenmiştir (4).

Dünya genelinde 2015-2020 yılları arasında tüberküloz insidansı yılda yaklaşık %2 oranında azalsa da toplam biriken azalma %11 olmuştur. Bu oran DSÖ'nün %20 hedefinin sadece yarısıdır. Yaşanan COVID-19 salgını süreci ciddi bir şekilde etkilemiştir, tüberküloz ölümlerinde artış ancak bildirilen vakalarda azalma dünya genelinde gözlenmiştir. COVID-19'un bu etkilerini hafifletmek için olgu raporlama süreçlerinin iyileştirilmesi, maliyet etkin tarama stratejilerinin geliştirilmesi, aşılama kapsamının (SARS-CoV-2 ve BCG) artırılması gerekli görülmüştür (4).



Şekil 8. Dünya çapında, 1990 ve 2019 yıllarının, latent tüberküloz enfeksiyonu oranları (4)

2.8.2.2.2. Ülkemizde latent tüberküloz enfeksiyonu

Ülkemizde ise LTBE olgu sayısı 1990 yılında 19.941.454 iken 2019'da 14.694.116'ya azalmıştır. LTBE prevalansı 1990'da %34,27 iken 2019'da %21,96'a düşmüştür (Şekil-8). Ortalama yıllık yüzde değişimi ise %-2,4 bulunmuştur. Dünya geneline göre DSÖ hedeflerine daha yakın olsak da Birleşik Krallık (2019 prevalansı %8,14), Almanya (2019 prevalansı %7,85), Fransa (2019 prevalansı %7,29) gibi gelişmiş ülkelerden hala uzak bir konumdayız (4).

2.8.3. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı

2.8.3.1. Genel yaklaşım

Çoğu hastada, *M. tuberculosis* enfeksiyonu başlangıçta immün sistem tarafından sınırlanır ve basiller latent duruma geçer. Ancak latent enfeksiyon herhangi bir dönem aktif enfeksiyona dönüşebilir. Bu nedenle riskli LTBE hastalarının uygun tanı ve tedavisi olası bulaş kaynağı sayısını önemli ölçüde azaltabilir. LTBE'nin belirlenmesi için temel iki tanı testi vardır. Bunlar TDT ve interferon gama salınım testleridir (İGST). Her iki test de hücrel immün yanıtı değerlendirir. Tüberkülin deri testinde *M. tuberculosis*'e ait saflaştırılmış protein türevi kullanılır. Tüberkülin antijenine hücrel immün yanıtı olan bireyde 48-72 saat içerisinde gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu meydana gelir. Bu reaksiyon sonucu oluşan endürasyon çapı ölçülür. İnterferon gama salınım testleri ise hücrel immün yanıtın in-vitro değerlendirildiği kan testidir. *M. tuberculosis*'e özgü antijenler ile T hücrelerini uyardıktan sonra salgılanan IFN- γ miktarı ölçülür (5).

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı için test yapmanın amacı, aktif tüberküloz gelişme riski yüksek olan hastaları tanımlamak ve LTBE tedavisinden fayda görebilecek kişileri saptamaktır. Yalnızca tedaviden fayda sağlayacak kişilerin test edilmesi önerilir. Bu, LTBE

taramasının sağlıklı ve aktif hastalık gelişme riski düşük bireylere önerilmediği anlamına gelir. Çünkü TST veya IGST'nin pozitif prediktif değeri düşük olup tedavinin oluşturacağı risk faydayı aşabilmektedir. Hem TDT hem IGST'ler LTBE taraması için kullanılabilir (5). LTBE tanı ve tedavisinin önerildiği riskli popülasyonlar şu şekildedir (5,20):

- Anti TNF- α tedavisi başlanacak hastalar
- Hemodiyaliz hastaları
- Organ veya kemik iliği nakli hazırlığı yapılan hastalar
- Silikozis hastaları
- Yüksek riskli tüberküloz temaslıları
- HIV ile enfekte hastalar
- Yüksek doz steroid kullanan hastalar

LTBE tanı testlerinin kullanılmasıyla ilişkili istisnai durumları ise şöyledir (5,20):

1. Testin yapılmaması gerektiği durumlar:
 - Aktif tüberküloz enfeksiyonuna ilerleme olasılığı düşük olan kişiler
 - Yetişkinlerde aktif tüberküloz tanısı
 - Rutin topluluk taraması
 - Antitüberküloz ilaç tedavisi yanıtının izlenmesi
2. IGST'nin tercih edildiği, TDT'nin ise kabul edilebilir alternatif olduğu durumlar:
 - Bir yaşından itibaren, BCG aşısı olmuş hastalar
3. TDT'nin önerildiği ancak IGRA'nın önerilmediği durumlar:
 - Seri test tekrarının gerektiği temas takibi veya sağlık çalışanı izlemi
4. Her iki testin de duyarlılığı arttırmak için kullanılabileceği durumlar:
 - Aktif enfeksiyon gelişme riski yüksek immünsuprese hastalar
 - 18 yaş altındaki çocuklarda aktif enfeksiyon tanısı (yardımcı test olabilirler ancak negatif sonuç aktif enfeksiyonu dışlamayacaktır)

2.8.3.2. Dünyada ve ülkemizde LTBE tanı testi tercihi

Dünya çapında LTBE tanı testlerine ilişkin farklı yaklaşımlar mevcuttur. Genel olarak önerilen 4 temel yaklaşım gözlemlenmiştir (46):

- 1) Testin iki adımlı uygulanması (ilk önce TDT, ardından pozitif veya negatif ise IGST'nin kullanılması)
- 2) Ya TDT ya IGST'nin tercih edilmesi
- 3) Her iki testin birlikte uygulanması
- 4) TDT yerine IGST'nin yapılması

Genel olarak IGST'lerin kullanımı giderek daha fazla tavsiye edilmektedir. Ancak bu temel yaklaşımlar ülkeye ve endikasyona göre değişir. Örneğin İtalya temas takibinde, HIV enfeksiyonunda, anti TNF- α tedavisi öncesinde iki adımlı uygulamayı önerirken, Japonya temas takibinde ve anti TNF- α tedavisi öncesinde yalnızca IGST'i, Portekiz HIV enfeksiyonunda ve anti TNF- α tedavisi öncesinde her iki testi önerir. Ülkemizde ise LTBE tanısında her iki testten birisi (riskli popülasyonda) tercih edilir (20,46).

2.8.3.3. Tüberkülin deri testi

TDT'de tüberkülin maddesinin intradermal enjeksiyonu T lenfositlerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu uyarır ve daha önce mikobakter ile karşılaşmış hastalarda enjeksiyon bölgesinde 48 ile 72 saat içinde endürasyon oluşur. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı saflaştırılmış protein türevi (PPD) tüberkülin antijenleri TDT'de kullanılmalıdır. Tüberkülin deri testi için (Tubersol[®], Aplisol[®]) standart doz 5 tüberkülin ünitesidir (0.1 mL). Başka ülkelerde kullanılan tüberkülin materyalinin standart dozu 2 tüberkülin ünitesi (PPD RT-23[®]) olabilir. Bu dozların birbirine eşdeğer olduğu gösterilmiştir. TDT, ön kolun iç yüzeyine 5 tüberkülin ünitesinin intradermal enjeksiyonu ile (Mantoux tekniği) yapılır. Tüberkülin deri testi uygulanması sırasında epinefrin hazırda bulundurulmalıdır. Testi okumak için endürasyonun (eritem değil) enine çapı çizilmeli, ölçülmeli ve milimetre cinsinden kaydedilmelidir. İntradermal enjeksiyondan 48 ile 72 saat sonra test okunmalıdır. Yetmiş iki saatten sonra okunan sonuçlar daha az güvenilirdir. Kırk sekiz ile 72. saatlerde TDT'si pozitif olan 400 hastanın bulunduğu bir çalışmada, uygulamadan yedi gün sonra hastaların %20'sinin testi negatifleşmiştir (47–49). Tüberkülin deri testinin yorumlanması için uygulanan genel prensipler ise tablo-4'de gösterildi (20):

Tablo 4. Tüberkülin deri testi reaksiyonunu değerlendirme kriterleri

Tüberkülin deri testi değerlendirme kriterleri	
BCG aşıhlarda	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-14 mm*	Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir)
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
BCG aşısızlarda	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-9 mm*	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir)
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Hasta immunsuprese ise**	
5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir	

* İkili TDT uygulaması: İmmün yanıtın sönmesi ihtimaline karşı negatif TDT'nin 1-4 hafta içerisinde tekrarlanması önerilir. Sönmüş immün yanıtı hatırlatıcı etki (booster) yapar. İkinci testin sonucu esas alınır. Temaslı takibinde kullanılmaz (çünkü temaslarda yeni enfeksiyon araştırılmaktadır). **İmmüsupreseler: Organ veya kemik iliği nakli, bağışıklık baskılayan ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu, diyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz steroid kullanımı, hematolojik maligniteler.

BCG: *Bacille Calmette-Guérin*, TDM: *Tüberküloz dışı mikobakterler*, TDT: *Tüberkülin deri testi*.

Testte yanlış negatif sonuca sebep olabilen faktörler ise şu şekildedir (20):

1. Tüberküline ait faktörler: uygun olmayan depolama ve sulandırma, kimyasal bozulma (denatürasyon), kontaminasyon
2. Yönteme ait faktörler: az miktarda antijenin enjeksiyonu, deri altına uygulanması, enjektörde antijenin uzun süre bekletilmesi
3. Konağa ait faktörler: lenfoid organ hastalıkları (lenfoma, lösemi, sarkoidoz gibi), viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, canlı virüs aşılı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), immün yanıtı baskılayan ilaçlar, yaş (yendioğan veya yaşlılar)
4. Okumayla ilişkili faktörler: deneyimsizlik, kayıt hataları

2.8.3.4. İnterferon- γ salınım testleri

2.8.3.4.1. İnterferon- γ salınım testlerinin genel özellikleri

İnterferon- γ salım testleri, hücre aracılı in-vitro immün yanıt testleridir. 2023 yılında güncel olarak ticari temin edilebilen, yaygın kullanılan iki İGST testi var, bunlar QFT-Plus ve T-SPOT.TB (T-SPOT; Oxford Immunotec, Abingdon, İngiltere)'dir. Her iki test de, *M. tuberculosis* genomunun RD-1 bölgesindeki peptitlerle uyarılan kandaki mononükleer hücrelerin, in-vitro ortamda ürettiği IFN- γ konsantrasyonu ölçümüne dayanır. Daha önce *M. tuberculosis*'e maruz kalma durumunda TDT'ye kıyasla daha spesifik immün reaksiyon ve IFN- γ üretimi ile karakterizedir. Bununla birlikte, İGST'ler RD1 bölgesini içeren diğer bazı mikobakterilerle çapraz reaktivite de gösterebilir (örneğin *M. marinum* , *M. kansasii* ve *M. szulgai*). Bu testlerin TDT'ye kıyasla dezavantajları ise daha yüksek maliyetleridir. İnterferon- γ salım testleri LTBE tanısında TDT'nin yerini alacak şekilde tasarlanmıştır ve mikrobiyolojik bir tanı olan aktif tüberküloza yönelik değildir. Çünkü İGST'ler TST gibi aktif tüberkülozu LTBE'den ayırt edemez (50–53).

Bu testler çalışma prosedürü ve mantığına göre 2'ye ayrılır:

1) Enzim bağlı immünolojik testler (ELISA): *M. tuberculosis* komplekse spesifik olan ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T hücrelerinden salınan IFN- γ düzeyini ölçen bir testtir. Günümüzde testin dördüncü sürümü olan QFT-Plus kullanımdadır. QFT-Plus'da kontrol

materyalleri ve antijenler dört özel tüpte hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır (20).

2) Enzim bağlı immünosorbent nokta (ELISPOT) temelli testler: T-SPOT testi, monosit ve lenfositler dahil periferik kan mononükleer hücreleri üzerinden gerçekleştirilen enzim ilişkili in-vitro immünospot testidir. QFT-Plus gibi *M. tuberculosis*'e özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle hücreler uyarılır. Ancak bu testte farklı olarak IFN- γ üreten T hücrelerinin sayısını ölçülür. Heparinli tüpe alınan kan santrifüjlenerek elde edilen pellet ile test çalışılır. Test sonunda plak tabanında noktacıklar şeklinde (spot) bağlanma alanları gözlenir. Bu spotların her biri özgül antijen ile uyarılan T hücrelerini gösterir. Bu spotlar manuel veya optik okuyucu ile sayılır, kontroller ile karşılaştırma yapılarak değerlendirilir (20,54).

2.8.3.4.2. QFT-Plus testinin özellikleri

QFT-Plus testi için kan dört tüpe alınır, tüplerin ikisi tüberküloz antijeni (TB1 ve TB2), biri mitojen içerir dördüncüsü ise antijen içermez. TB1 tüpü, CD4⁺ yardımcı T hücre aracılığıyla immun yanıtı değerlendirebilmek için ESAT-6- ve CFP-10 peptidleri içerir. TB2 tüpü ise hem CD4⁺ hem de CD8⁺ T lenfositlerinden IFN- γ üretimini sağlayan yeni peptidler içerir. QFT-Plus'ın eski IGST yöntemi QuantiFERON-TB Gold In-Tube'den (QFT-G;) en büyük farkı eklenen TB2 tüpü olmuştur. CD8⁺ T lenfositlerinin de uyarılmasını sağlayan TB2 tüpünün, testin performansını artırması amaçlanmıştır (35,51,52).

QFT-Plus testinin çalışma basamakları yöntem bölümünde teferruatlı anlatılmıştır, ancak test kısaca şu adımlardan oluşur (55):

1. Örneklerin toplanması (dört tüpe de 1 ml kan)
2. İnkübasyon (37°C'de 16-24 saat inkübe edilir)
3. Santrifüj (tüpler 2000-3000 göreceli santrifüj kuvvetinde [RCF] 5-15 dakika santrifüj edilir)
4. ELISA (plazmadaki IFN- γ miktarının ölçümü için ELISA çalışılır)
5. Sonuçların optik dansite okuyucusunda okutulması
6. Analiz ve rapor

2.8.3.4.3. QFT-Plus testinin performansını etkileyebilen durumlar

QFT-Plus testi gibi çok basamaklı (preanalitik, analitik, post analitik süreçler) bir metodun performansını etkileyebilecek faktörler kabaca şu şekildedir: alınan kanın miktarı (önerilen 1 ml), tüplerin nazıkçe sallanılmaması (tüp iç yüzeyindeki antijenlerin homojenize olması için), inkübasyonun gecikmesi, tüplerin yetersiz süre inkübasyonu, üretici kaynaklı hatalar, sonuç analizinde yapılan hata ve konağın immün sistemini etkileyebilen faktörler. Konak ilişkili faktörlerden özellikle ilerlemiş hastalıklar, yetersiz beslenme ve immünsupresyon IGST'lerin performansını etkileyebilmektedir (53,56,57).

2.8.3.5. TDT-IGST karşılaştırma

Hem TDT'nin hem IGST'nin LTBE tanısında avantajları ve dezavantajları vardır. Her iki testin de uygun olmadığı durumlar (örneğin yetişkinde aktif tüberküloz tanısı), her ikisinin birlikte kullanılması gereken durumlar (immün sistem baskılanmış popülasyon) ve bir testin diğerine tercih edilebileceği durumlar vardır. Örneğin BCG aşısının infant dönem sonrasında veya birden çok yapıldığı toplumlarda IGST'ler TDT'e tercih edilebilir. Bunun aksine sağlık çalışanlarına yönelik seri takiplerde IGST'e göre TDT tercih edilebilir. Her iki testin genel özellikleri ise tablo-5'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 5. Tüberkülin deri testi ve interferon-gama salınım testlerinin karşılaştırılması

Tüberkülin deri testi ve interferon-gama salınım testlerinin karşılaştırılması		
Kategoriler	Tüberkülin deri testi	İnterferon-γ salınım testleri
Potansiyel avantaj ve faydaları	Basit, düşük teknoloji test	Testin değerlendirilmesi için tekrar hastanın başvurusu gerekmez
	Laboratuvar olmadan yapılabilir	Metodun booster etkisi yoktur
	Geniş ekipman ihtiyacı yok	BCG ile çapraz reaktivasyonu yoktur
	Uzak yerleşimlerde bile eğitilmiş sağlık çalışanı uygulayabilir	Tüberküloz dışı mikobakterler ile daha az çapraz reaksiyon verir
İstenmeyen etkiler	Enfeksiyon, canlı virüs aşısı gibi faktörlerden dolayı yanlış negatif sonuç verebilir	Kan alınması gerektirir (küçük çocuklarda zor olabilir, biyogüvenlik açısından da daha riskli işlem)
	BCG aşısı veya tüberküloz dışı mikobakterler nedeniyle yanlış pozitif sonuç verebilir	Çok basamaklı bir yöntem olup malzemelerden birinin üretim hatasından etkilenebilir
	İntradermal enjeksiyon gerektirir	
	Nadiren olumsuz reaksiyonlar (akut reaksiyonlar, ülserasyon)	
	Yorumlamada okuyucular arası farklılık	
	Geçerli bir sonuç için 48-72 saat gerekir	
Hastanın tercihleri	Hastalar görünür cilt reaksiyonunda kaçınabilir	Hastalar kan alınmasından kaçınabilir
	Hastalar testin okunması için tekrar başvurmak istemeyebilir	
	BCG aşısı olmuş hastalar teste güvenemeyebilir	
	Hastaların kendileri sonuçları hatalı okuyabilir	
Metot ve donanım	Daha ucuzdur	İyi donanımlı bir laboratuvara ihtiyaç vardır
	Laboratuvar gerektirmez	Kalite güvencesi için ek ekipman ve malzemeye ihtiyaç vardır
	Sonuçların yönetimi ve okunması için eğitilmiş personele ihtiyaç vardır	Kan yoluyla bulaşan mikroorganizmalara yönelik biyogüvenlik eğitimi gereklidir
	PPD uygun sıcaklıkta saklanmalıdır	Malzemelerin taşınması ve saklanması için soğuk zincir ihtiyacı vardır
	Yalnızca standart PPD kullanılmalıdır	

PPD: Safleştirilmiş protein türevi, BCG: Bacille Calmette-Guérin

2.8.3.6. Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi

Pozitif İGST durumunda LTBE'nin tedavi kararı, aktif tüberküloz gelişme riski ile tedavi edilmesi durumunda oluşabilecek yan etki riski arasındaki dengeye dayanmaktadır. Latent tüberküloz tedavisinde 6 ay izoniyazid, 9 ay izoniyazid, 3 ay izoniyazid ve rifampisin, 4 ay rifampisin veya ülkemizde rifapentin temin edilebilirse 3 ay izoniyazid ve rifapentin gibi çeşitli rejimler önerilir. Başta hepatotoksisite olmak üzere yan etki riskine dikkat edilmeli, hastanın kliniğine göre (HIV enfeksiyonu, çocuk, gebe gibi) tedavisi şekillendirilmelidir (20,58,59).



3. YÖNTEM

3.1. Olguların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları

Çalışmaya Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında rutin işleyişi sırasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarında QFT-Plus testi uygulanan tüm hastalar (n= 2880) dahil edildi. Hastaların klinik özellikleri, bulguları, aldıkları tedavileri ve TDT sonuçları hastane veri tabanından, QFT-Plus testi, kültür ve diğer laboratuvar sonuçları ise Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı kayıtlarından elde edildi. Toplam 125 hastanın TDT sonucuna ulaşıldı. Çalışma geniş bir hasta spektrumunda yapıldı (immünkompromize, lenfopenik veya biyolojik ajan tedavisi alan hastalar, KBY hastaları, HIV, SARS-Cov2 gibi çeşitli enfeksiyon geçiren hastalar ve testin yaygın kullanıldığı diğer hastalıklar).

3.2. Tüberkülin deri testi çalışma metodu

3.2.1. Tüberkülin antijeni

Tüberkülin antijeni (PPD) *M. tuberculosis* kültürü filtresinden elde edilen küçük (10.000 Da ağırlığında) protein yapılardan oluşur. Ayrıca mikobaktere ait bazı polisakkarit ve lipitleri de içerir. Tüberkülin antijenlerinden en yaygın kullanılanı PPD-S'dir. Standart bir uygulamada 5 tüberkülin ünitesi (0,1 mg/0,1ml PPD-S) dozu kullanılır. Tüberkülin antijeninin +2 ila +8 °C karanlık ortamda saklanmasına, enjektöre çekilince hemen uygulanmasına dikkat edilmelidir (20,60).

3.2.2 Tüberkülin reaksiyonu

Daha önce duyarlılaşmış T hücrelerinin oluşturduğu gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Yaklaşık 5-6 saatte başlar, 48-72 saatte en yüksek düzeye ulaşır. İlk 24 saatte gözlenen reaksiyon ise gecikmiş tip yanıt değildir (20,60).

3.2.3. Testi uygulanışı

Hastanemizde TDT, ön kolun 2/3 üst kısmına (volar yüze) intradermal uygulanmaktadır. Uygulama alanında lezyon olmamalı, alan venlere uzak olmalıdır. Standart olarak PPD-S'in 5 tüberkülin ünitesi (0,1 ml) intradermal enjekte edilmektedir. Bu metot geleneksel Mantoux yöntemidir. Test yanlış yapılırsa hemen birkaç cm uzağına aynı şekilde ikincisi uygulanır (20,60).

3.2.4. Testin okunması

Hasta eğer tüberküloz basili ile daha önce karşılaşmış ise uygulama alanında 48-72 saat içerisinde hiperemi ve endürasyon oluşur. Burada dikkat edilmesi gereken konu, TDT okunurken hiperemi değil endürasyon çapı ölçülür. Ölçüm şeffaf bir cetvel ile milimetrik

yapılır. Ön kolun eksenine dik olan çapın ölçümü okunur. Endürasyon yoksa sonuç 0 mm yazılır. Endürasyon var ise de tam gerçek değeri yazılmalıdır.

3.2.5. Testin değerlendirilmesi

Çalışmada TDT sonuçları 10 mm'lik ve 15 mm'lik iki ayrı endürasyon çapı kriter alınarak değerlendirildi (TDT-10mm ve TDT-15mm). Kriterlerden birinde endürasyon çapı ≥ 15 mm olan hastalar pozitif, <15 mm olan hastalar negatif, diğerinde endürasyon çapı ≥ 10 mm olan hastalar pozitif, <10 mm olan hastalar negatif kabul edildi. Her iki değerlendirme kriterinde de immünkompromize hastalarda 5mm ve üzeri pozitif, <5 mm negatif kabul edildi. Bu metot ile testin performansının iki ayrı sınır değer perspektifinde analiz edilmesi hedeflendi.

3.3. QuantiFERON-TB Plus testinin çalışma metodu

3.3.1. Örnek toplama

Hastalardan 1'er ml kan direkt olarak Nil Kontrol, TB1 antijen, TB2 antijen ve mitojen kontrol tüplerine alındı.

3.3.2. İnkübasyon

Nil kontrol tüpünde herhangi bir antijen bulunmazken, TB1 antijen tüpünde ESAT-6, CFP -10 antijenleri, TB2 tüpünde ek olarak bu antijenlerin kısa peptidleri bulunur. Mitojen kontrol tüpünde ise mononükleer hücreleri nonspesifik olarak uyaran mitojen bulunur.

Kan alınımından sonra tüpler mümkün olduğunca çabuk (16 saat içinde) 37°C 'lik inkübatöre transfer edildi. Mononükleer hücrelerin antijenle uyarılması için 37°C 'de 16-24 saat tüpler inkübe edildi.

3.3.3. Santrifüj ve saklama

İnkübasyondan sonra, plazma ve eritrositlerin ayrılması için tüpler 2000-3000 RCF'de 5-15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminden önce tüpler istenirse 2°C - 27°C 'de 3 gün saklanabilir.

Santrifüjden sonra, plazma kan alma tüplerinden "QFT-Plus ELISA" plağına yüklendi. Ayrıca kan alma tüplerindeki veya kan alma tüplerinden başka tüplere ayrılmış plazma $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de 4 hafta, -20°C veya tercihen -70°C 'de ise daha uzun süre saklanabilir.

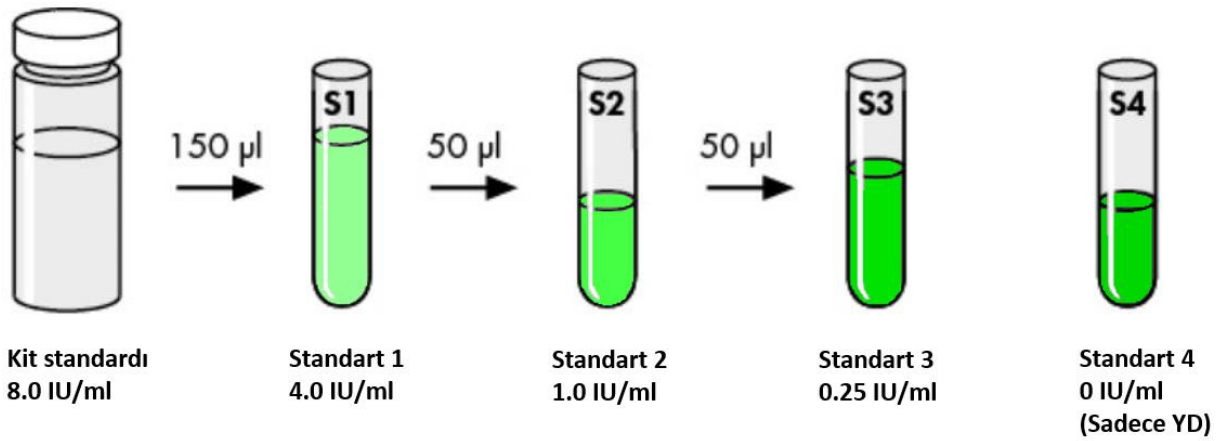
3.3.4. ELISA

"QFT-Plus ELISA" plağında her hasta için dört kuyucuk vardır (Nil, TB1 antijen, TB2 antijen ve mitojen tüplerinin plazmaları için). "QFT-Plus ELISA" kuyucuklarının dibi anti-IFN- γ antikorlarıyla kaplıdır.

1. Bu adıma başlarken konsantre konjugat dışındaki ELISA reaktifleri ve plazma numuneleri oda sıcaklığında ($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) en az 60 dakika bekletildi. Dondurularak kurutulmuş kit standardı konsantrasyonu, 8.0 IU/ml olacak şekilde (şişenin etiketinde belirtilen miktarda)

distile su ile çözüldürüldü (çözünen kit standartı 2-8 °C'de saklandığında 3 aya kadar kullanılabilir).

2. Dört standart dilüsyon hazırlandı (Şekil-9). Bunun için dört tüp alındı ve üstlerine S1, S2, S3 ve S4 yazıldı. Tüm tüplere 150'şer µl yeşil dilüent (YD) eklendi. S1'e 150 µl kit standardı aktarıldı ve iyice karıştırıldı. S1'den 50µl alınarak S2'ye aktarıldı ve iyice karıştırıldı. S2'den 50µl alınarak S3'e aktarıldı ve iyice karıştırıldı. S4'te sadece YD bulundu.



Şekil 9. Dört standart dilüsyonun hazırlığı (55)

3. Konsantre konjugat, YD ile 1/100 oranında (örneğin; 10 µl Konjugat Konsantre 1 ml yeşil dilüent ile sulandırılır) dilüe edilerek “çalışma konjugatı” hazırlandı (çalışma için hazırlanan konjugat 6 saat içinde kullanılmalıdır).
4. Tüm ELISA kuyucuklarına 50 µl taze hazırlanmış çalışma konjugatı eklendi. Ardından kuyucuklara plazma numulerinden (Nil, TB1 antijen, TB2 antijen ve mitojen tüplerindeki) 50'şer µl aktarıldı.
5. En sondaki kuyucuklara (standartların kuyucukları) ise her standarttan (S1, S2, S3 ve S4) 50 µl eklendi (her çalışmada standartlar en az bir çift çalışılmalıdır).
6. Çalkalayıcı kullanarak 1 dakika süreyle konjugat ve plazma numuneleri iyice karıştırıldı.
7. Direkt güneş ışığına maruz kalmaması için ELISA plaklarının üzeri bir kapak ile kapatıldı, oda sıcaklığında ($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) 120 ± 5 dakika inkübe edildi.
8. Konsantre yıkama sıvısı (wash buffer 20X) deiyonize veya distile su ile 1/20 oranında sulandırıldı. Her kuyucuk otomatik plak yıkayıcı ile en az 6 kez yıkandı.
9. Plaklar ters çevrildi, kalan sıvının tamamen uzaklaşması için plağın üzerine vuruldu.

10. Kuyucuklara 100 µl enzim substrat solüsyonu eklendi. Karışım, çalkalayıcıda 1 dakika süreyle karıştırıldı.
11. ELISA plaklarının üzeri bir kapak ile kapatıldı, oda sıcaklığında ($22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$) 30 dakika inkübe edildi.
12. Tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi. Karışım, çalkalayıcıda 1 dakika süreyle karıştırıldı.
13. Stop solüsyonunun eklenmesinden sonra plak, ELISA okuyucusunda (450 nm ana filtre ve 620-650 nm referans filtre ayarında) okutuldu, her bir kuyucuğun optik dansitesi (OD) ölçüldü.

3.3.5. Sonuçların hesaplanması ve testin yorumlanması

Optik dansiteden elde edilen ham veriler “QFT-Plus IT” yazılımı ile analiz edildi. Bu analiz ile birlikte QFT-Plus testinin pozitif, negatif ve belirsiz şeklinde kalitatif sonuçları elde edildi. Bunun yanında aynı yazılım OD üzerinden tüplerdeki IFN- γ yanıtını da hesapladı.

3.3.6. Uygun olmayan, red edilen QFT-Plus testi örnekleri

Testin çalışılmasına uygun olmayan ve laboratuvar tarafından red kriteri kabul edilen durumlar ise şu şekildedir:

1. QFT-Plus testine spesifik olan tüplerin haricinde başka tüplerde gönderilmiş kan örnekleri
2. Kan dışındaki numuneler
3. Hasta barkodu üzerinde olmayan numuneler
4. 4 tüp üzerinde de aynı hasta barkodu olmayan örnekler
5. Dondurulmuş örnekler

3.4. Çalışmadaki temel araştırma grupları

3.4.1. İmmünoompromize hastalar

İmmünoompromize hastalarda güncel bir tanı testi olan QFT-Plus’ın performansı geleneksel bir tanı yöntemi olan TDT ile birlikte değerlendirildi. İmmünoompromize hastalar Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzu ve literatüre göre belirlendi. Çalışmamızdaki immünoompromizasyon kriterleri kısaca şu şekildedir (57,61,62):

- Primer (konjenital) immün yetmezlik
- Sekonder immün yetmezlik:
 - a. Kök hücre nakli
 - b. Solid organ nakli
 - c. Hematolojik maligniteler
 - d. Kanser kemoterapisi

- e. HIV enfeksiyonu
- f. Sistemik kortikosteroid, immünomodülatör ilaç ve/veya biyolojik ajanla tedavi (anti TNF- α veya rituksimab) edilen kronik enflamatuvar hastalıklar

Bu klinik kriterlerin kendi içerisinde de testlerin performansı analiz edildi.

3.4.2. Lenfopenik hastalar

Hücrel immün yanıtın ve LTBE tanı testlerinin merkezinde lenfosit hücreleri yer aldığı için lenfopenik hastalar da ayrı bir grup olarak incelendi. Periferik kandaki lenfosit sayısının $<1500/\mu\text{L}$ (veya <6 yaş çocuklarda <2000) olması lenfopeni olarak tanımlandı. (5,35,63,64).

3.4.3. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda üremi bozulmuş immün yanıt ile ilişkili bir durumdur. Hastalara hemodiyaliz tedavisi uygulansın veya uygulanmasın LTBE'nin aktivasyonu açısından yüksek risk altındadırlar (sağlıklı bir insandan 2,4 kat daha yüksektir). Hemodiyaliz hastalarında TDT'nin duyarlılığı azaldığı için daha iyi performans gösteren tanı testlerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle güncel bir tanı testi olan QFT-Plus'ın performansı KBY hastalarında da değerlendirildi (57).

3.4.4. Yaş grupları (çocuk, erişkin, yaşlı)

Bebek ve küçük çocukların immünolojik yanıtlarının tam olgunlaşmaması, yaşlıların tüberküloz reaktivasyonu için bir çok risk faktörü taşıması gibi nedenlere dayanarak çocuk (<18 yaş), erişkin (18-59 yaş) ve yaşlılarda (≥ 60 yaş) LTBE tanı testlerinin performansı ve IFN- γ yanıtları değerlendirildi (65,66). IFN- γ yanıtı ayrıca alt yaş gruplarında da analiz edildi. Yaşlı ve çocukların sonuçları erişkin yaş grubuyla karşılaştırıldı. Yaşlılık sınırı 60 yaş olarak (Yon ve ark.) belirlendi (67).

3.4.5. Özellikli enfeksiyon hastalıkları

Çalışmamızda, hücrel immün yanıtı etkileyebilen bazı enfeksiyonlar için de QFT-Plus'ın performansı ve IFN- γ yanıtı araştırıldı. Araştırılan enfeksiyon etkenlerinin hücrel immün yanıtta oluşturdıkları bazı temel etkileri şu şekildedir:

- a) **SARS-CoV-2:** COVID-19 hastalarında enfeksiyon sırasında hem CD4^+ ve CD8^+ T hücrelerinin kaybında artış hem de geriye kalan T hücrelerinin reseptör aktivasyonunda azalma olur (68).
- b) **HIV:** HIV enfeksiyonunda virüsün kontrol altında tutulması için CD4^+ ve CD8^+ T hücreleri önemli rol alır. Bu süreçte başta CD4^+ T hücreler olmak üzere hücrel immün yanıt ciddi bir şekilde etkilenir. Bu nedenle HIV enfeksiyonu, aktif tüberküloza ilerlemede bilinen en güçlü risk faktörüdür. Çalışmamızda HIV enfeksiyonu grubunun sonuçları immükompromize hastaların içerisinde ifade edildi (69,70).

c) Kızamık virüsü: Kızamığın virüsünün lenfositlerle tam bir modele oturtulamayan dinamik bir mücadelesi vardır. Kızamık öncesi ve sonrası, saf CD4⁺ T hücrelerinde azalma ve santral hafıza CD4⁺ T hücrelerinde ise artış olur. Hafıza T hücrelerinin diğer alt tiplerinde ise azalma ve artış konağa bağlı olarak değişir (71).

Araştırılan bu enfeksiyonların tanısı, klinik ve laboratuvar (moleküler ve serolojik tetkikler) kanıtlar üzerinden hekimleri tarafından konmuştur.

3.4.6. Diğer biyolojik ajanların tedavisini alan hastalar (IL-1 inhibitörü [anakinra ve kanakinumab], IL-6 inhibitörü [tocilizumab] veya IL-12 inhibitörü [ustekinumab])

Hücrel immün yanıtta etkili diğer sitokinler içerisinde:

- IL-1, CD4⁺ T hücrelerinin primer ve sekonder immün yanıtlarını artırır,
- IL-6, T helper-1 (Th1) / T helper-2 (Th2) hücre dengesini Th2 lehine değiştirir ve CD4⁺ T hücrelerinin IFN- γ üremi azaltır,
- IL-12, IFN- γ üretimini artırır ve Th1 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar (72–74).

Sitokinlerin bu özellikleri göz önünde bulundurularak, IL-1 inhibitörü (anakinra ve kanakinumab), IL-6 inhibitörü (tocilizumab) ve IL-12 inhibitörü (ustekinumab) tedavisi alan hastalarda QFT-Plus testi performansı ve *M. tuberculosis* 'e karşı IFN- γ yanıtı değerlendirildi.

3.4.7. Test isteğinin yoğun olduğu hastalıklar

EÜTF'de QFT-Plus testinin yoğun olarak istendiği hasta gruplarında da testin performansı araştırıldı. Hastanemizde QFT-Plus test isteminin en çok yapıldığı ilk 5 hastalık grubu: romatolojik hastalıklar, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, DPAH, multipl skleroz, pemfigus vulgarisdir.

3.5. Çalışma genelinde ve araştırma gruplarında yapılan analizler

3.5.1. Prevalans, olgu hızı ve duyarlılık hesaplama

Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında QFT-Plus ve TDT'nin pozitiflik oranları tanımlayıcı istatistik ile hesaplandı. Türkiye'nin Ege bölgesine ait yeterli LTBE verisi bulunmamaktadır. Bunun için büyük bir merkez olan EÜTF'nin QFT-Plus ve TDT verisinin bölgedeki LTBE prevalans tahminine katkı sağlaması amaçlandı. Beraberinde elde edilen değerler Türkiye ve küresel sonuçlarla karşılaştırıldı.

İzmir il sağlık müdürlüğü verileri aracılığıyla İzmir'deki tüberküloz olgu hızı, ulusal olgu hızı ve çalışmadaki QFT-Plus ve TDT pozitiflikleri ile aym grafik üzerinde farklı yaş gruplarında (0-4, 5-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, ≥ 65 yaş) karşılaştırıldı.

LTBE tanı testlerinin duyarlılıkları ancak referans standartlar kullanılarak tahmin edilebilir. Duyarlılık analizi için önerilen referans standart ise kültürle doğrulanmış tüberküloz olgularında duyarlılığın değerlendirilmesidir. Bu çalışmada da 2880 hastanın 84'ü kültürle doğrulanmış tüberküloz olgularıdır. QFT-Plus ve TDT'nin duyarlılığı hem bu grubun genelinde

hem de alt araştırma gruplarında (immünkompromizasyon, lenfopeni, HIV, KBY ve yaş) değerlendirildi. Bu 84 aktif tüberküloz olgusu, kültür pozitifliği olmayan hastaların (n=2796) analizine dahil edilmedi.

Bununla birlikte QFT-Plus testinin TB1 ve TB2 tüpleri için de ayrı ayrı duyarlılık hesaplaması yapıldı. Elde edilen duyarlılık sonuçları ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

3.5.2. QFT-Plus ve TDT performansının değerlendirilmesi,

3.5.2.1. Belirsizlik oranı

QFT-Plus testi belirsiz sonuç verdiğinde herhangi bir yorum yapılamamakta, testin kullanılabilirliği ise etkilenmektedir (55). Bu sebeple, belirsiz sonuca neden olabilecek faktörleri bulabilmek için tüm araştırma gruplarında belirsiz sonuç oranları ki-kare testi ve lojistik regresyon ile karşılaştırıldı.

3.5.2.2. Uyum analizi

QFT-Plus ve TDT'nin uyumu için Cohen'in Kappa korelasyonu kullanıldı. Beraberinde aynı kategoriye (pozitif ve negatif) ait sonuç oranları (yüzdelik uyum) tanımlayıcı veri olarak eklendi. Benzer şekilde TB1 ve TB2 tüpelerinin de ayrı ayrı TDT ile uyumu değerlendirildi. Bununla birlikte immünsupresyon gibi klinik değişkenler için de tanı testlerinin uyumu araştırıldı.

3.5.2.3. TB1 ve TB2'nin pozitifliğe katkısı

QFT-Plus testine eski IGST yöntemi QFT-G'den farklı olarak TB2 tüpü eklenmiştir. Çalışmamızda, TB2 tüpünün testin pozitifliğine olan katkısı da (hem test genelinde hem çeşitli klinik durumlarda) araştırıldı. Bunun için, QFT-Plus testi pozitif hastalarda, hem sadece TB1 tüpü pozitif sonuç oranları hem de sadece TB2 tüpü pozitif sonuç oranları ki-kare testi ve lojistik regresyon ile analiz edildi.

3.5.2.4. İnterferon- γ yanıtının (hücrel immün yanıt) değerlendirilmesi

Mycobacterium tuberculosis'e karşı hücrel immün yanıtın en önemli biyobelirteçlerinden birisi de IFN- γ 'dır. Çalışmada çeşitli klinik durumlarda *M. tuberculosis*'e karşı T hücrelerinden salınan IFN- γ yanıtı dolaylı olarak da hücrel immün yanıt araştırıldı. Bunun için de TB1 tüpü ile Nil tüpü ve TB2 tüpü ile Nil tüpü arasındaki IFN- γ farkı esas alındı. QFT-Plus veya TDT sonucu pozitif tüm hastalar analiz edildi. Analize, geçmişte LTBE tanı testi (QFT-Plus veya TDT) pozitif sonuçlanmış (aynı zamanda LTBE tanısıyla takip edilmiş) hastaların, Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında tekrarlanan QFT-Plus testi sonuçları da dahil edildi. Araştırma grupları içerisinde kantitatif IFN- γ sonuçları Student t testi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ek olarak IFN- γ yanıtlarının ortalaması, standart deviasyon (Std; $\pm$) veya ortalamanın standart hatası (Sh) ile birlikte sunuldu.

3.5.3. İstatistiksel analizin özeti

İstatistiksel analiz IBM-SPSS 25.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler, sayı, yüzde ortalama ve standart sapmalarla sunuldu. Kategorik değişkenler için çapraz tablolar oluşturuldu, basit lojistik regresyon ve ki-kare analizleri yapıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) ölçüm değişkenlerinde Student t testi, nonparametrik ölçüm değişkenlerinde ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Uyum analizinde Pearson korelasyon ve Cohen'in Kappa korelasyonu kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Analizler, yeterli hasta sayısına sahip olan araştırma gruplarında amaca yönelik uygulandı.

3.6. Etik kurul onayı

Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.09.2021 tarihli 21-9T/24 numaralı kararına göre etik kurallara uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Araştırma gruplarının tanımlayıcı özellikleri

Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında QFT-Plus testi uygulanan, kültür pozitifliği olmayan, 1345'i erkek (%48,1), 1451'i kadın (%51,9), toplam 2796 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 44,9 ($\pm 20,7$; 0-95) bulundu. QFT-Plus testi hastaların %15,5'inde (n=433) pozitif, %0,6'sında (n=17) belirsiz saptandı. Yüz yirmi beş hastanın TDT sonucuna ulaşıldı. Hastaların %15,2'sinde (n=19) TDT-10mm, %13,6'sında (n=17) TDT-15mm pozitif bulundu. Bunlara ek olarak yine aynı tarihler arasında tüberküloz kültürü pozitif 84 hasta, sadece duyarlılık analizinde incelendi.

Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında LTBE tanı testi (QFT-Plus veya TDT) pozitif 445 hasta tespit edildi, ek olarak çalışmamızdaki 25 hastanın ise belirtilen tarih aralığından önce LTBE tanı testi pozitif saptanmış (aynı zamanda LTBE tanısıyla takip edilmiş) ardından QFT-Plus testi belirtilen tarih aralığında tekrar uygulanmıştır. Sonuç olarak toplam 470 hastanın pozitif sonuçlanan LTBE tanı testi öyküsü (çalışma sırasında veya daha öncesinde) vardı. Bu 470 hasta IFN- γ yanıtlarının analizinde kullanıldı.

Araştırmamızda, hastaların 1165'i (%41,3) immünkompromize hasta grubunu oluşturdu. Bunların %48,2'si (n=561) erkek, %51,8'i (n=604) kadın, yaş ortalaması 43,4 ($\pm 18,9$; 0-88) bulundu. İmmünkompromize hastaların %14,6'sının (n=170) QFT-Plus testi pozitif, %0,3'ünün (n=4) belirsiz tespit edildi. TDT sonucuna ulaşılan 80 immünkompromize hastanın %17,5'inde (n=14) hem TDT-10mm hem de TDT-15mm pozitif saptandı.

Diğer araştırma gruplarından, hastaların 500'ü lenfopenik hasta grubunu oluşturdu (hastaların %17,9'u). Bunların %55'i (n=275) erkek, %45'i (n=225) kadın, yaş ortalaması 48,6 ($\pm 19,6$; 0-95) bulundu. QFT-Plus testi %20,8'inde (n=104) pozitif, %1,6'sında (n=8) belirsiz saptandı. TDT sonucuna ulaşılan 30 lenfopenik hastanın %13,7'sinde (n=4) hem TDT-10mm hem de TDT-15mm pozitif saptandı.

Bununla beraber 23 KBY hastası incelendi (hastaların %0,8'i). Hastaların %60,9'u (n=14) erkek, %39,1'i (n=9) kadın, yaş ortalaması 42,1 ($\pm 26,8$; 2-89) bulundu. QFT-Plus testi %4,3'ünde (n=1) pozitif saptandı, hiçbir hastada belirsiz sonuç gözlemlenmedi. Sadece bir hastanın TDT sonucuna ulaşıldı o da her iki ölçüm sınırı (TDT-10mm ve TDT-15mm) için de negatif değerlendirildi.

Hastaların yaş grupları incelendiğinde, ilk olarak 378 çocuk hasta değerlendirildi (hastaların %13,5'i). Çocukların %48,9'u (n=185) erkek, %51,1'i (n=193) kız, yaş ortalaması 10,5 ($\pm 4,8$; 0-17) bulundu. QFT-Plus testi %5,6'sında (n=21) pozitif, %0,3'ünde (n=1) belirsiz saptandı. Çocukların %17,7'sinin (n=67) TDT sonucuna ulaşıldı. TDT-10mm sonucu %7,5'inde (n=5), TDT-15mm sonucu %6'sında (n=4) pozitif bulundu. Diğer yaş grupları

içerisinden, 1614 (%57,7) erişkin hasta incelendi. Erişkinlerin %48,8'i (n=787) erkek, %51,2'si (n=827) kadın, yaş ortalaması 41 ($\pm 11,6$; 18-59) saptandı. QFT-Plus testi %13,4'ünde (n=217) pozitif, %0,3'ünde (n=5) belirsiz bulundu. Hastaların %3'nün (n=48) TDT sonucuna ulaşıldı. TDT-10mm sonucu hastaların %25'inde (n=12), TDT-15mm sonucu hastaların %22,9'unda (n=11) pozitif sonuçlandı. Son olarak da 804 yaşlı hasta araştırıldı (hastaların %28,8'i). Yaşlıların %46,4'ü (n=373) erkek, %53,6'sı (n=431) kadın, yaş ortalaması 68,9 ($\pm 6,9$; 60-95) saptandı. QFT-Plus testi %24,2'sinde (n=195) pozitif, %1,4'ünde (n=11) belirsiz bulundu. Yaşlıların %1,2'sinin (n=10) TDT sonucuna ulaşıldı. Bu 10 hastanın %20'sinde (n=2) hem TDT-10mm hem de TDT-15mm pozitif değerlendirildi. Bunlara ek olarak QFT-Plus testi pozitiflik oranı yaşlılarda (%24,2) erişkinlerden (%13,4) belirgin yüksek, erişkinlerde (%13,4) ise çocuklardan (%5,6) belirgin yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Çalışmadaki özellikli enfeksiyon grupları incelendiğinde, 70 (%2,5) SARS-CoV-2 enfeksiyonu hastasının %51,4'ü (n=36) erkek, %48,6'sı (n=34) kadın (%48,6), yaş ortalaması 56,6 ($\pm 16,2$; 19-85) saptandı. Bu COVID-19 hastalarının QFT-Plus testi %8,6'sında (n=6) pozitif, %5,7'sinde (n=4) belirsiz tespit edildi. Diğer enfeksiyon grupları içerisinden, 132 (%4,7) hastada HIV enfeksiyonu vardı. HIV hastalarının %87,1'i (n=115) erkek, %12,9'u (n=17) kadın, yaş ortalaması 37,9 ($\pm 13,3$; 2-85) bulundu. Çalışmada herhangi bir aktif kızamık enfeksiyonu gözlemlenmediği için LTBE tanı testlerinin performansı bu enfeksiyon grubunda araştırılmadı.

Araştırma gruplarının bahsedilen bu genel tanımlayıcı özellikleri tablo-6'da gösterildi. Ek olarak test isteğinin yoğun olduğu hastalıkların ve diğer biyolojik ajanların (IL-1, 6, 12 inhibitörleri) tedavisini alan hastaların tanımlayıcı bilgileri kendi bölümlerinde ifade edildi. Ayrıca Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında 18 hastanın QFT-Plus testi red edildi. Bunların 2'si kan dışındaki numunelerdi, 16'sı ise QFT-Plus testine spesifik olan tüplerin haricinde başka tüplerde gönderilmiş kan örnekleriydi.

Tablo 6. Araştırma gruplarının genel tanımlayıcı özellikleri (cinsiyet, yaş ve LTBE tanı testi sonuçları)

Olguların yaş, cinsiyet ve LTBE tanı testi sonuçları												
Araştırma grupları		Toplam sayı (n, sütun %)	Yaş ortalaması (±Std; min-max)	Cinsiyet (n, satır %)		QFT-Plus testi (n, satır %)			TDT-10mm (n, satır %)		TDT-15mm (n, satır %)	
				Erkek	Kadın	Negatif	Pozitif	Belirsiz	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
İmmüno-kompromizasyon	Var	1165 (41,3%)	43,4 (±18,9; 0-88)	561 (48,2%)	604 (51,8%)	991 (85,1%)	170 (14,6%)	4 (0,3%)	66 (82,5%)	14 (17,5%)	66 (82,5%)	14 (17,5%)
	Yok	1631 (58,7%)	45,9 (±21,8; 0-95)	784 (48,1%)	847 (51,9%)	1355 (83,1%)	263 (16,1%)	13 (0,8%)	40 (88,9%)	5 (11,1%)	42 (%93,3%)	3 (6,7%)
Lenfopeni	Var	500 (17,9%)	48,6 (±19,6; 0-95)	275 (55%)	225 (45%)	388 (77,6%)	104 (20,8%)	8 (1,6%)	26 (86,3%)	4 (13,7%)	26 (86,3%)	4 (13,7%)
	Yok	2296 (82,1%)	44,1 (±20,8; 0-93)	1070 (46,6%)	1226 (53,4%)	1958 (85,3%)	329 (14,3%)	9 (0,4%)	80 (84,2%)	15 (15,8%)	82 (86,3%)	13 (13,7%)

Kronik böbrek yetmezliği		Var	23 (0,8%)	42,1 (±26,8; 2-89)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	22 (95,7%)	1 (4,3%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
		Yok	2773 (99,2%)	44,9 (±20,6; 0-95)	1331 (48%)	1442 (52%)	2324 (83,8%)	432 (15,6%)	17 (0,6%)	105 (84,7%)	19 (15,3%)	107 (86,3%)	17 (13,7%)
Yaş grupları		Çocuk	378 (13,5%)	10,5 (±4,8; 0-17)	185 (48,9%)	193 (51,1%)	356 (94,2%)	21 (5,6%)	1 (0,3%)	62 (92,5%)	5 (7,5%)	63 (94%)	4 (6%)
		Erişkin	1614 (57,7%)	41 (±11,6; 18-59)	787 (48,8%)	827 (51,2%)	1392 (86,2%)	217 (13,4%)	5 (0,3%)	36 (75%)	12 (25%)	37 (77,1%)	11 (22,9%)
		Yaşlı	804 (28,8%)	68,9 (±6,9; 60-95)	373 (46,4%)	431 (53,6%)	598 (74,4%)	195 (24,2%)	11 (1,4%)	8 (80%)	2 (20%)	8 (80%)	2 (20%)
Özellikli enfeksiyon hastalıkları**	SARS-CoV-2	Var	70 (2,5%)	56,6 (±16,2; 19-85)	36 (51,4%)	34 (48,6%)	60 (85,7%)	6 (8,6%)	4 (5,7%)	0 (a)	0 (a)	0 (a)	0 (a)
		Yok	2726 (97,5%)	44,6 (±20,7; 0-95)	1309 (48%)	1417 (52%)	2286 (83,9%)	427 (15,7%)	13 (0,5%)	106 (84,8%)	19 (15,2%)	108 (86,4%)	17 (13,6%)
	HIV	Var	132 (4,7%)	37,9 (±13,3; 2-85)	115 (87,1%)	17 (12,9%)	119 (90,2%)	13 (9,8%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
		Yok	2664 (95,3%)	45,2 (±20,9; 0-95)	1230 (46,2%)	1434 (53,8%)	2227 (83,6%)	420 (15,8%)	17 (0,6%)	105 (84,7%)	19 (15,3%)	107 (86,3%)	17 (13,7%)
Total hastalar			2796 (100%)	44,9 (±20,7; 0-95)	1345 (48,1%)	1451 (51,9%)	2346 (83,9%)	433 (15,5%)	17 (0,6%)	106 (84,8%)	19 (15,2%)	108 (86,4%)	17 (13,6%)
(a): TDT bu grupta hiç yapılmamış.													

Std: Standart deviasyon, TDT: Tüberkülin deri testi

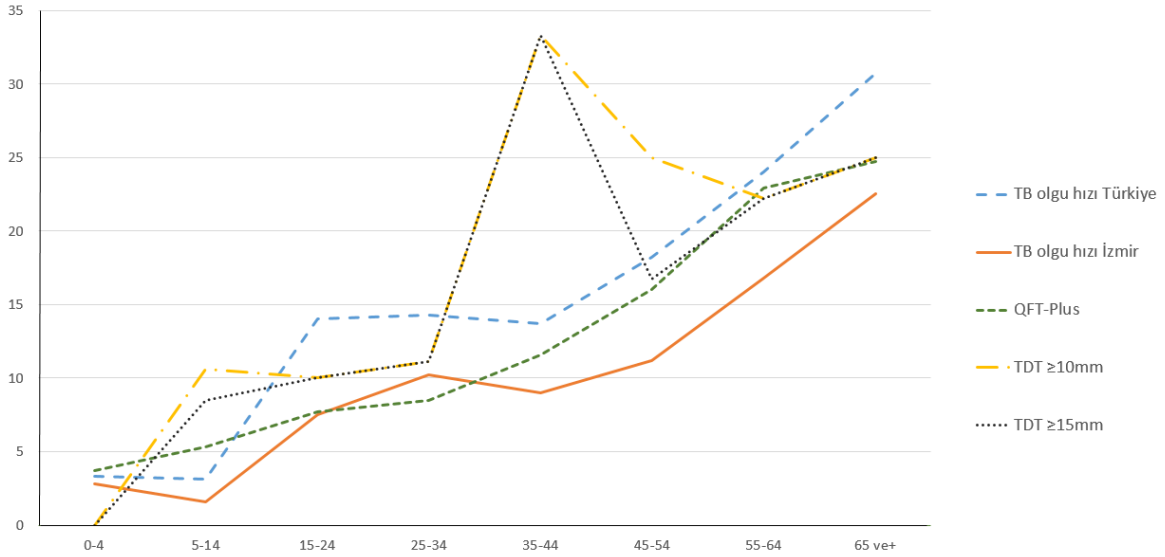
4.2. Prevalans ve olgu hızı

Ülkemizde 2019 yılında LTBE prevalansı %21,96 bulunmuş iken (4), 2020-2021 yılında yapılan bu çalışmamızda QFT-Plus testinin pozitiflik oranı %15,5, TDT-10mm'nin pozitiflik oranı %15,2, TDT-15mm'nin %13,6 bulundu.

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, QFT-Plus testi erkeklerin %17,8%'inde (n=239), kadınların %13,4'ünde (n=194) pozitif saptandı. Erkeklerdeki oranın yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,002)

Yaş gruplarında da çocuktan yaşlıya doğru QFT-Plus testinin pozitiflik oranında belirgin artış saptandı (çocuk, erişkin, yaşlı tüm oran karşılaştırmalarında p< 0,001). Çocuklarda %5,6, erişkinlerde %13,4, yaşlılarda %24,2 saptandı. İzmir il sağlık müdürlüğü verileri aracılığıyla İzmir'deki 2020-2021 tüberküloz olgu hızı, 2018 ulusal tüberküloz olgu hızı ve çalışmamızdaki 2020-2021 QFT-Plus ile TDT pozitiflik oranları aynı grafik üzerinde farklı yaş gruplarında (0-4, 5-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, ≥65 yaş) karşılaştırıldı. Ulusal olgu hızı (2018), İzmir olgu hızı ve QFT-Plus pozitifliği yaş grupları boyunca birbirine paralel seyretti. TDT ise iki olgu hızı grafiğine de paralel olmayan bir eğim çizdi. Ulusal olgu hızının (yüz bindeki ortalama olgu sayısı), "İzmir olgu hızı (yüz bindeki ortalama olgu sayısı), QFT-Plus (yüzdeki pozitif olgu sayısı), TDT-10mm (yüzdeki pozitif olgu sayısı) ve TDT-15mm (yüzdeki pozitif olgu sayısı)" ile arasındaki pearson korelasyon katsayısı sırasıyla 0.988, 0.943, 0.644 ve 0.661 saptandı. 2018 ulusal olgu hızı (ortalama: 14,4/yüz binde) 2020-2021 İzmir olgu hızından (ortalama: 10,5/yüz binde) tüm yaş gruplarında daha yüksek oranda bulundu. Son *T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Raporu*'nda (2020) olgu hızı 2018'e kadar olduğu için çalışmamızdaki İzmir olgu hızı kısmen pandemi dönemine ait ulusal veriye de

katkı sağlamaktadır (75). Olgu hızları ve LTBE tanı testlerinin pozitiflik oranları şekil-10'da gösterildi.



Tüberküloz olgu hızları, Türkiye 2018 (Türkiye'de verem savaşı 2020 raporu), İzmir ili 2020-2021 ortalaması (İzmir İl Sağlık Müdürlüğü verileri). Olgu hızları 100.000'de QFT-Plus ve TDT pozitiflik oranları 100'de olarak verilmiştir. TB: Tüberküloz, TDT: Tüberkülin deri testi.

Şekil 10. Ulusal (2018) ve İzmir bölgesinin (2020-2021) tüberküloz olgu hızları ile çalışmadaki QFT-Plus ve TDT pozitiflik (2020-2021) oranları

4.3. Tanı testlerinin duyarlılığı

Testlerin duyarlılığı Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında tüberküloz kültürü pozitif 84 hastada analiz edildi. Hastaların %59,5'i (n=50) erkek, %40,5'i (n=34) kadın, yaş ortalaması 52,9 ($\pm 18,9$; 2-83) bulundu. Erkeklerin pozitiflik oranı belirgin yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Tüm kültür pozitif hastalarda QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları sırasıyla %76,2, %72,6 ve %71,4 bulundu. Bu araştırma grubunda sadece 3 hastaya TDT uygulanmış. Üç hastanın da TDT sonucu her iki ölçüm sınırı (10 mm ve 15 mm) için de negatif saptandı.

Araştırma gruplarında duyarlılık sonuçları karşılaştırıldı. İmmünkompromize hastalarda QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları sırasıyla %65,4, %65,4 ve %61,5 bulundu. Her üç duyarlılık sonucu immünkompetan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$).

Lenfopenik hastalarda (n=48) QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları sırasıyla %77,1, %72,9, %70,8 tespit edildi. Her üç duyarlılık sonucu lenfopenik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$).

Sadece 3 hastada KBY vardı. Bu üç hastanın da QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin sonuçları pozitif bulundu. Hasta sayısı sınırlı olduğu için herhangi bir istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Yaş grupları içerisinde, çocuk grubunda üç hasta vardı. Çocukların %66,7'sinin (2/3) QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin sonuçları pozitif gözlemlendi. Negatif sonuçlanan üç TDT de çocuk hastalara aitti. QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları erişkin hastalarda (n=40) sırasıyla %77,7, %70, %75, yaşlılarda %75,6, %75,6, %68,3, (n=41) saptandı. Erişkin ve yaşlı hastalarda testlerin duyarlılıkları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$).

Özellikli enfeksiyon hastalıkları grubunda kültür pozitif kızamık veya COVID-19 hastası gözlemlenmedi. HIV enfeksiyonu bulunan iki hastanın ikisinde de QFT-Plus ve TB1 tüpü pozitif sonuçlanırken, TB2 tüpü birinde (1/2) pozitif bulundu. HIV hastalarında hasta sayısı sınırlı olduğu için herhangi bir istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Bunlara ek olarak QFT-Plus testinin duyarlılığı TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları ile karşılaştırıldı. QFT-Plus testi ile TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları arasında, hastaların genelinde, immüno Kompromizasyon ve lenfopeni durumlarında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Aynı şekilde yaşlı hastalar ile erişkin hastalar arasında da belirgin duyarlılık farkı bulunmadı ($p > 0,05$). Çocuklarda, KBY ve HIV hastalarında ise hasta sayısı sınırlı olduğu için karşılaştırma yapılamadı. Duyarlılık analizinin sonuçları tablo-7'de gösterildi.

Tablo 7. Kültür pozitif hastalarda QFT-Plus ve TDT'nin araştırma gruplarına göre duyarlılık analizi

Kültür pozitif hastalarda QFT-Plus ve TDT'nin araştırma gruplarına göre duyarlılık analizi												
Araştırma grupları		Toplam (n, sütun)	Duyarlılık sonuçları ve karşılaştırmalar ^(a)								QFT-Plus & TB1 tüpü	
			QFT-Plus % (n)	p değeri (a)	TB1 tüp % (n)	p değeri (a)	TB2 tüp % (n)	p değeri (a)	TDT- 10mm (b)	TDT- 15mm (b)		
İmmüno Kompromizasyon	Var	26 (%31)	%65,4 (17/26)	0,119	%65,4 (17/26)	0,319	%61,5 (16/26)	0,179	0/1	0/1	1	0,773
	Yok	58 (%69)	%81 (47/58)		%75,9 (44/58)		%75,9 (44/58)		0/2	0/2	0,498	0,498
Lenfopeni	Var	48 (%57,1)	%77,1 (37/48)	0,824	%72,9 (35/48)	0,943	%70,8 (34/48)	0,889	0/1	0/1	0,637	0,485
	Yok	36 (%42,9)	%75 (27/36)		%72,2 (26/36)		%72,2 (26/36)		0/2	0/2	0,789	0,789
Kronik böbrek yetmezliği	Var	3 (%3,6)	%100 (3/3)	(Δ)	%100 (3/3)	(Δ)	%100 (3/3)	(Δ)	(ψ)	(ψ)	(Δ)	(Δ)
	Yok	81 (%96,4)	%75,3 (61/81)		%71,6 (58/81)		%70,4 (57/81)		0/3	0/3	0,593	0,593
Yaş grupları	Çocuk	3 (%3,6)	%66,7 (2/3)	(Δ)	%66,7 (2/3)	(Δ)	%66,7 (2/3)	(Δ)	0/3	0/3	(Δ)	(Δ)
	Erişkin	40 (%47,6)	%77,7 (31/40)	0,84	%70 (28/40)	0,57	%75 (30/40)	0,503	(ψ)	(ψ)	0,445	0,792

	Yaşlı		41 (%48,8)	%75,6 (31/41)		%75,6 (31/41)		%68,3 (28/41)		(ψ)	(ψ)	1	0,46
Özellikli enfeksiyon hastalıkları	HIV	Var	2 (%2,4)	%100 (2/2)	(Δ)	%100 (2/2)	(Δ)	%50 (1/2)	(Δ)	(ψ)	(ψ)	(Δ)	(Δ)
		Yok	82 (%97,6)	%75,6 (62/82)		%72 (59/82)		%72 (59/82)		0/3	0/3	0,594	0,594
Total hastalar			84 (%100)	%76,2 (64/84)		%72,6 (61/84)		%71,4 (60/84)		0/3	0/3	0,595	0,482
(a): Ki-kare testi, (B): Toplam sadece 3 hastada TDT çalışılmış (hepsi negatif) olduğu için tanımlayıcı bulguları verildi, (Δ): Hasta sayısı sınırlı olduğu için karşılaştırma yapılamadı, (ψ): Bu hasta grubunda TDT uygulanmamış.													

TDT: Tüberkülin deri testi

4.4. İmmüno-kompromize hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı

4.4.1. Hasta grupları, QTF-Plus sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi

Çalışmamızda kültür pozitifliği olmayan 2796 kişinin %58,7'si (n=1631) immüno-kompetan hastalardan oluşurken, %41,3'ünde (n=1165) immüno-kompromizasyon saptandı. İmmüno-kompromize hastaların %2,2'sinde (n=26) primer immün yetmezlik, %2'sinde (n=24) kök hücre nakli, %4,1'inde (n=48) solid organ nakli, %5,8'inde (n=68) hematolojik malignite, %3,8'inde (n=44) kanser kemoterapisi, %11,3'ünde (n=132) HIV enfeksiyonu, %79'unda (n=921) immüno-kompromize kronik enflamatuvar hastalıklar gözlemlendi.

Sonuçlar incelenirken dikkat edilmesi gereken bir nokta da, çoklu komorbiditesi olan hastalar birden fazla alt grup içerisinde bulunabildikleri için alt grupların oran ve sayılarının toplamı, kendi ana grubunun değerini geçmektedir. Çok fazla çeşit kombinasyon bulunduğu için analizin hedefinden uzaklaşmamak amacıyla bu kombinasyonların grupları da oluşturulmadı (örneğin hem kemoterapi alan hem kronik enflamatuvar hastalığı bulunan veya hem hematolojik maligniteli hem kronik enflamatuvar hastalığı bulunan gibi). Bunun yerine farkın anlamlı olduğu gruplarda odds oranı değerlendirildi.

Tüm immüno-kompromize hastaların (n=1165) ise %14,6'sında (n=170) QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken, sadece %0,3'ünde (n=4) belirsiz sonuç bulundu.

Alt hasta gruplarından primer immün yetmezlik hastalarının (n=26) 9'unda (%34,6) kronik granülomatöz hastalık, 8'inde (%30,8) ağır kombine immün yetmezlik (SCID), 6'sında (%23,1) yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), 1'inde (%3,8) Di-George sendromu, 1'inde (%3,8) kronik mukokutanöz kandidiyazis, 1'inde (%3,8) selektif IgA eksikliği tespit edildi. Ayrıca primer immün yetmezlik hastalarının %11,5'inde (n= 3) QFT-Plus testi pozitif sonuçlandı, herhangi bir belirsiz sonucun ise gözlemlenmemesi dikkat çekici bulundu.

Benzer şekilde kök hücre nakilli hastaların (n=24) %20,8'inde (n=5), solid organ nakilli hastaların (n=48) %12,5'ünde (n=6), hematolojik maligniteli hastaların (n=68) %25'inde (n=17) QFT-Plus testi pozitif saptanırken herhangi bir belirsiz sonuç tespit edilmedi.

HIV hastalarının (n=132) ise %22,7'sinin (n=30) CD4⁺ T hücre sayısı normal, %70,5'nin (n=93) CD4⁺ T hücre sayısı 200 ila 500 hücre/mm³ arasında, %6,8'nin (n=9) CD4⁺ T hücre sayısı 200'den düşük (AIDS) saptandı. HIV hastalarının %9,8'inde (n=13) QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken herhangi bir belirsiz sonuç bulunmadı.

Kanser kemoterapisi alan 44 hastanın %20,5'inde (n=9) QFT-Plus testi pozitif değerlendirilirken 1 hastada (%2,3) belirsiz sonuç saptandı.

İmmüno Kompromize kronik enflamatuvar hastaların (n=921) %47,8'si (n=440) sistemik kortikostereoid tedavisi, %73,9'u (n=681) immüno modülatör tedavi, %14,9'u (n=137) biyolojik ajan tedavisi (rituksimab, anti TNF- α) aldığı gözlemlendi. Bu grupta çoklu ilaç kullanımı olan hastalar birden fazla alt grup içerisinde bulunabildikleri için alt grupların oran ve sayılarının toplamı, kendi ana grubunun değerini geçmektedir. Farklı çeşit kombinasyon gruplarında analiz yapılmasının yerine farkın anlamlı olduğu gruplarda odds oranı değerlendirildi. Bununla birlikte immüno Kompromize kronik enflamatuvar hastaların %14,5'unda (n=134) QFT-Plus testi pozitif saptanırken, sadece %0,3'ünde (n=3) belirsiz sonuç gözlemlendi. Biyolojik ajan tedavisi alan alt hasta grubunda ise herhangi bir belirsiz sonuç olmaması göze çarptı.

Belirsizlik oranlarının analizinde, immüno Kompromize hastaların belirsiz sonuç oranıyla immüno Kompetan hastaların oranı arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (p=0,128). Primer immün yetmezlik, kök hücre nakli, solid organ nakli, hematolojik malignite ve HIV enfeksiyonu gruplarında belirsiz sonuç bulunmazken, kanser kemoterapisi alan hastalar ile immüno Kompromize kronik enflamatuvar hastaların belirsizlik oranları (sırasıyla %2,3 ve %0,3) immüno Kompetan hastaların oranıyla (%0,8) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ayrıca QFT-Plus testinin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi tablo-8'de de gösterildi.

Tablo 8. QFT-Plus testinin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması

QFT-Plus testinin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması								
Araştırma grupları	Hasta sayısı	Toplam hastalar içerisindeki yüzdesi (sütun %'si)	Negatif (n, satır %)	Pozitif (n, satır %)	Belirsiz (n, satır %)	Belirsizlik oranlarının karşılaştırılması		
						Ki-kare p değeri	Odds oranı (95% GA)	Odds oranı p değeri
İmmüno kompetan hastalar (Referans)	1631	58,7	1355 (%83,1)	263 (%16,1)	13 (%0,8)	1	1	
İmmüno Kompromize hastalar ^(a)	1165	41,3	991 (%85,1)	170 (%14,6)	4 (%0,3)	p= 0,128	0,42 (0,13-1,31)	p=0,140
• Primer immün yetmezlik	26	0,9	23 (%88,5)	3 (%11,5)	0 (%0)	(Δ)		
Kronik granülomatöz hastalık	9	0,32	9 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	(Δ)		

CVID	6	0,21	4 (%66,6)	2 (%33,3)	0 (%0)	(Δ)		
SCID	8	0,29	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0 (%0)	(Δ)		
Di-george sendromu (Timik displazi)	1	0,03	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	(Δ)		
Kronik mukokutanöz kandidiyazis	1	0,03	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	(Δ)		
Selektif IgA eksikliği	1	0,03	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	(Δ)		
▪ Kök hücre nakli	24	0,9	19 (%79,2)	5 (%20,8)	0 (%0)	(Δ)		
▪ Solid organ nakli	48	1,7	42 (%87,5)	6 (%12,5)	0 (%0)	(Δ)		
▪ Hematolojik malignite	68	2,4	51 (%75)	17 (%25)	0 (%0)	(Δ)		
▪ Kanser kemoterapisi alan	44	1,6	34 (%77,3)	9 (%20,5)	1 (%2,3)	p= 0,288	2,89 (0,37-22,6)	p= 0,311
▪ HIV enfeksiyonu	132	4,7	119 (%90,2)	13 (%9,8)	0 (%0)	(Δ)		
CD4 sayısı normal	30	1,07	23 (%76,7)	7 (%23,3)	0 (%0)	(Δ)		
200 ≤ CD4 < 500 hücre/mm ³	93	3,32	87 (%93,5)	6 (%6,5)	0 (%0)	(Δ)		
AIDS (CD4<200)	9	0,32	9 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	(Δ)		
▪ İmmünkompromize kronik enfiamatuvar hastalıklar ^(b)	921	32,9	784 (%85,1)	134 (%14,5)	3 (%0,3)	p= 0,147	0,40 (0,11-1,43)	p= 0,161
Sistemik kortikosteroid tedavisi	440	15,7	369 (%83,9)	70 (%15,9)	1 (%0,2)	p= 0,195	0,28 (0,03-2,17)	p= 0,225
İmmünomodülatör tedavisi	681	24,4	584 (%85,8)	94 (%13,8)	3 (%0,4)	p= 0,345	0,55 (0,15-1,93)	p= 0,353
Biyolojik ajan tedavisi	137	4,9	114 (%83,2)	23 (%16,8)	0 (%0)	(Δ)		
1) Rituksimab	13	0,5	12 (%92,3)	1 (%7,7)	0 (%0)	(Δ)		
2) Anti TNF-α	124	4,4	102 (%82,3)	22 (%17,7)	0 (%0)	(Δ)		
Tüm hastalar	2796	100	2346 (%83,9)	433 (%15,5)	17 (%0,6)			

(a): Çoklu komorbiditesi olan hastalar birden fazla alt grup içerisinde bulunabilmektedir, (b): Çoklu ilaç kullanımı olan hastalar birden fazla alt grup içerisinde bulunabilmektedir, (c): Basit lojistik regresyon, (Δ): Belirsizlik oranı %0 olduğu için karşılaştırma yapılamadı.

TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa

4.4.2. Uyum analizi

Çalışma genelinde (TDT sonucuna ulaşılan 125 hastada) QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki Cohen'in kappa korelasyon kat sayıları (ve kategorik uyum yüzdeleri [KU%]) sırasıyla 0,129 (%72), 0,128 (%74,4) ve 0,175 (%77,6), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,094 (%70,4), 0,128 (%74,4) ve 0,175 (%77,6) tespit edildi. Ek olarak TB1 ile TB2 tüpü arasındaki korelasyon kat sayısı (ve KU%) 0,754 (%94,3) bulundu.

TDT sonucuna ulaşılan 45 immünkompetan hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,166 (%68,8), 0,10 (%71,1) ve 0,147 (%75,5), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,024 (%64,4), 0,10 (%71,1) ve 0,147 (%75,5) saptandı.

TDT sonucuna ulaşılan 80 immünkompromize hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,122 (%73,7), 0,16

(%76,2) ve 0,203 (%78,7), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,122 (%73,7), 0,16 (%76,2) ve 0,203 (%78,7) bulundu.

Primer immün yetmezlik hastalarından 7'sinin TDT sonucuna ulaşıldı. Yedi hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,012 (%57,1), 0,012 (%57,1) ve 0,167 (%71,4), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,012 (%57,1), 0,012 (%57,1) ve 0,167 (%71,4) gözlemlendi.

Kök hücre nakli olan hastalardan TDT uygulanan bulunmadı. Solid organ nakli olan hastaların 3'ünün TDT sonucuna ulaşıldı. Bu üç hastanın üçünün de QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm ve TDT-15mm arasında tam uyum saptandı. Benzer şekilde TDT sonucuna ulaşılan 1 kanser kemoterapisi alan hasta ile 1 HIV hastasında tam uyum gözlemlendi. Ancak her üç hasta grubunun da sayısı sınırlı olduğu için korelasyon analizi yapılamadı.

İmmünkompromize kronik enflamatuvar hastalarından 70'inin TDT sonucuna ulaşıldı. Yetmiş hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve kategorik uyum yüzdeleri) sırasıyla 0,157 (%74,2), 0,204 (%77,1) ve 0,230 (%78,5) bulundu. Aynı değerler TDT-15mm ile arasında da tespit edildi. Bu grup içerisindeki sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastaların (n=28) QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,073 (%64,2), 0,158 (%71,4) ve 0,210 (%75) saptandı, aynı değerler TDT-15mm'de de gözlemlendi. İmmünmodülatör kullanan hastaların (n=56) QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,246 (%80,3), 0,281 (82,1), ve 0,320 (%83,9) saptandı. Aynı değerler 15 mm'de de gözlemlendi. Biyolojik ajan tedavisi (rituksimab veya anti TNF- α) alan hastaların (n=14) QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,276 (%78,5), 0,276 (%78,5), ve 0,276 (%78,5) saptandı. Aynı değerler 15 mm'de de gözlemlendi. Rituksimab tedavisi alan bir hasta bulunurken, QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm ve TDT-15mm arasında tam uyum saptandı. QFT-Plus ve TDT'nin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre uyum analizi sonuçları tablo-9'da gösterildi.

Tablo 9. QFT-Plus ve TDT'nin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre uyum analizi

QFT-Plus ve TDT'nin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre uyum analizi													
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TDT-10mm ile korelasyon ve kategorik uyumu						TDT-15mm ile korelasyon ve kategorik uyumu					
		QFT-Plus		TB1 tüp		TB2 tüp		QFT-Plus		TB1 tüp		TB2 tüp	
		Cohen'in Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Cohen'in Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Cohen'in Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Cohen'in Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Cohen'in Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kategori kuyum	
İmmünkompetan	45	0,166	%68,8 (31/45)	0,100	%71,1 (32/45)	0,147	%75,5 (34/45)	0,024	%64,4 (29/45)	0,100	%71,1 (32/45)	0,147	%75,5 (34/45)
İmmünkompromize ^(a)	80	0,122	%73,7 (59/80)	0,16	%76,2 (61/80)	0,203	%78,7 (63/80)	0,122	%73,7 (59/80)	0,16	%76,2 (61/80)	0,203	%78,7 (63/80)

• Primer immün yetmezlik	7	0,012	%57,1 (4/7)	0,012	%57,1 (4/7)	0,167	%71,4 (5/7)	0,012	%57,1 (4/7)	0,012	%57,1 (4/7)	0,167	%71,4 (5/7)
• Kök hücre nakli	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)	(ψ)
• Solid organ nakli	3	(Δ)	%100 (3/3)	(Δ)	%100 (3/3)	(Δ)	%100 (3/3)	(Δ)	%100 (3/3)	(Δ)	%100 (3/3)	(Δ)	%100 (3/3)
• Hematolojik malignite	1	(Δ)	%0 (0/1)	(Δ)	%0 (0/1)	(Δ)	%0 (0/1)	(Δ)	%0 (0/1)	(Δ)	%0 (0/1)	(Δ)	%0 (0/1)
• Kanser kemoterapisi alan	1	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)
• HIV enfeksiyonu	1	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)
• İmmünkompromize kronik enfiamatuvar hastalıklar	70	0,157	%74,2 (52/70)	0,204	%77,1 (54/70)	0,230	%78,5 (55/70)	0,157	%74,2 (52/70)	0,204	%77,1 (54/70)	0,230	%78,5 (55/70)
Sistemik kortikosteroid tedavisi	28	0,073	%64,2 (18/28)	0,158	%71,4 (20/28)	0,210	%75 (21/28)	0,073	%64,2 (18/28)	0,158	%71,4 (20/28)	0,210	%75 (21/28)
İmmünomodülatör tedavisi	56	0,246	%80,3 (45/56)	0,281	%82,1 (46/56)	0,320	%83,9 (47/56)	0,246	%80,3 (45/56)	0,281	%82,1 (46/56)	0,320	%83,9 (47/56)
Biyolojik ajan tedavisi	14	0,276	%78,5 (11/14)	0,276	%78,5 (11/14)	0,276	%78,5 (11/14)	0,276	%78,5 (11/14)	0,276	%78,5 (11/14)	0,276	%78,5 (11/14)
1) Rituksimab	1	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)
2) Anti TNF-α	13	0,264	%76,9 (10/13)	0,264	%76,9 (10/13)	0,264	%76,9 (10/13)	0,264	%76,9 (10/13)	0,264	%76,9 (10/13)	0,264	%76,9 (10/13)
Tüm hastalar	125	0,129	%72 (90/125)	0,128	%74,4 (93/125)	0,175	%77,6 (97/125)	0,094	%70,4 (88/125)	0,128	%74,4 (93/125)	0,18	%77,6 (97/125)

(a) Çoklu komorbiditesi olan hastalar birden fazla alt grup içerisinde bulunabilmektedir, (b): Çoklu ilaç kullanımı olan hastalar birden fazla alt grup içerisinde bulunabilmektedir, (Δ): Hasta sayısı sınırlı olduğu için Kappa analizi yapılmadı, (ψ): Bu hasta grubunda TDT uygulanmamış.

TDt: Tüberkülin deri testi, TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa

4.4.3. TB1 ve TB2'nin QFT-Plus pozitifliğe katkısı

QFT-Plus testi pozitif hastalarda (n=433), TB1 ve TB2 pozitif (TB1[+] & TB2[+]; her iki tüp pozitif), tek başına TB1 pozitif (TB1[+] & TB2[-]; izole TB1 pozitif) ve tek başına TB2 pozitif (TB1[-] & TB2[+]; izole TB2 pozitif) oranları immünsupresyon durumuna göre değerlendirildi.

Tüm QFT-Plus testi pozitif hastaların (n=433) genelinde her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %63,3 (n=274), %19,9 (n=86) ve %16,9 (n=73) saptandı. İmmünkompetan hastaların (n=263) sırasıyla %67,7 (n=178), %18,6 (n=49) ve %13,7 (n=36) bulundu.

İmmünkompromize hastalarda (n=170) her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %56,5 (n=96), %21,8 (n=37) ve %21,8 (n=37) tespit edildi. İmmünkompromize hastaların alt gruplarında her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları şu şekildedir:

- primer immün yetmezlik hastalarında (n=3) sırasıyla %33,3 (n=1), %33,3 (n=1) ve %33,3 (n=1),
- kök hücre nakli hastalarında (n=5) sırasıyla %20 (n=1), %40 (n=2) ve %40 (n=2),
- solid organ nakli hastalarında (n=6) sırasıyla %83,3 (n=5), %16,7 (n=1) ve %0 (n=0),
- hematolojik malignitesi olan hastalarda (n=17) sırasıyla %47 (n=8), %23,5 (n=4) ve %29,4 (n=5),

- kanser kemoterapisi alan hastalarda (n=9) sırasıyla sırasıyla %44,4 (n=4), %0 (n=0) ve %55,6 (n=5),
- HIV hastalarında (n=13) sırasıyla %23,1 (n=3), %46,2 (n=6) ve %30,8 (n=4),
- İmmüno-kompromize kronik enflamatuvar hastalarda (n=134) sırasıyla %59,7 (n=80), %20,9 (n=28) ve %19,4 (n=26),
- İmmüno-kompromize kronik enflamatuvar hastalardan sistemik kortikosteroid kullananlarda (n=70) sırasıyla %60 (n=42), %21,4 (n=15) ve %18,6 (n=13),
- İmmüno-kompromize kronik enflamatuvar hastalardan immunomodülatör kullananlarda (n=94) sırasıyla %62,8 (n=59), %21,3 (n=20) ve %16 (n=15),
- İmmüno-kompromize kronik enflamatuvar hastalardan biyolojik ajan tedavisi (rituksimab veya anti TNF- α) alanlarda (n=23) sırasıyla %52,2 (n=3), %26,1 (n=6) ve %21,7 (n=4) tespit edildi.

İmmüno-kompetan hasta grubu referans alındığında, immüno-kompromize hastaların izole TB1 pozitiflik oranında anlamlı fark görülmezken ($p=0,424$), izole TB2 pozitiflik oranı belirgin bir şekilde yüksek saptandı ($p=0,028$). Ayrıca immüno-kompromize hastalarda izole TB2 pozitiflik oranının 1,75 kata kadar arttığı bulundu (%95 güven aralığı [GA]: 1,05-2,91). İmmüno-kompromize kronik enflamatuvar hastalar ile immüno-kompetan hasta grubu arasında izole TB1 ve TB2 pozitiflik oranlarında bir fark bulunmadı ($p> 0,05$). Aynı şekilde sistemik kortikosteroid, immunomodülatör ve biyolojik ajan tedavisi alan hasta grupları ile immüno-kompetan hasta grubu arasında fark gözlemlenmedi ($p> 0,05$). Diğer immüno-kompromize hasta gruplarının ise hasta sayısı sınırlı olduğu için sadece tanımlayıcı analizi sunuldu.

QFT-Plus pozitif hastalarda immünsupresyon durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların immüno-kompetan hasta grubu ile karşılaştırılması tablo-10'da gösterildi.

Tablo 10. QFT-Plus pozitif hastalarda immünsupresyon durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların immüno-kompetan hasta grubu ile karşılaştırılması

QFT-Plus pozitif hastalarda immünsupresyon durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların immüno-kompetan hasta grubu ile karşılaştırılması													
Araştırma grupları	Total hasta sayısı	TB1 ve TB2 pozitif		TB1 (+) TB2 (-)					TB1 (-) TB2 (+)				
		Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	Pozitiflik oranlarının karşılaştırılması			Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	Pozitiflik oranlarının karşılaştırılması		
						Ki-kare p değeri	Odds oranı (c) (95% GA)	Odds oranı p değeri			Ki-kare p değeri	Odds oranı (c) (95% GA)	Odds oranı p değeri
İmmüno-kompetan (Referans)	263	178	%67,7	49	%18,6	1	1	1	36	%13,7	1	1	1
İmmüno-kompromize ^(a)	170	96	%56,5	37	%21,8	$p=0,424$	1,21 (0,75-1,96)	0,425	37	%21,8	$p=0,028$	1,75 (1,05-2,91)	$p=0,030$
• Primer immün yetmezlik	3	1	%33,3	1	%33,3	(Δ)			1	%33,3	(Δ)		
• Kök hücre nakli	5	1	%20	2	%40	(Δ)			2	%40	(Δ)		

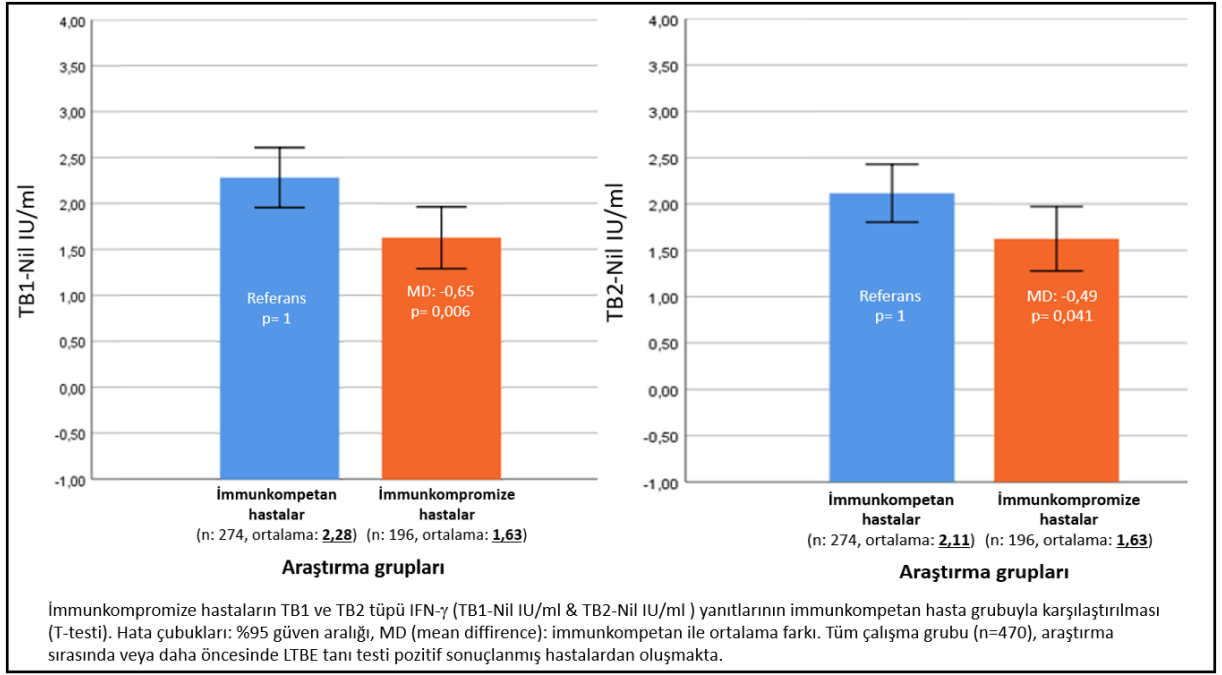
• Solid organ nakli	6	5	%83,3	1	%16,7	(Δ)			0	%0	(Δ)		
• Hematolojik malignite	17	8	%47	4	%23,5	(Δ)			5	%29,4	(Δ)		
• Kanser kemoterapisi alan	9	4	%44,4	0	%0	(Δ)			5	%55,6	(Δ)		
• HIV enfeksiyonu	13	3	%23,1	6	%46,2	(Δ)			4	%30,8	(Δ)		
• İmmüno-kompromize kronik enflamatuvar hastalıklar ^(b)	134	80	%59,7	28	%20,9	p= 0,589	1,15 (0,68-1,93)	p= 0,590	26	%19,4	0,138	1,51 (0,87-2,64)	p= 0,14
Sistemik kortikosteroid tedavisi	70	42	%60	15	%21,4	p= 0,597	1,16 (0,61-2,19)	p= 0,636	13	%18,6	0,305	1,29 (0,66-2,54)	p= 0,454
İmmünomodülatör tedavisi	94	59	%62,8	20	%21,3	p= 0,577	1,16 (0,65-2,06)	p= 0,598	15	%16	0,589	1,03 (0,54-1,94)	p= 0,917
Biyolojik ajan tedavisi	23	12	%52,2	6	%26,1	p= 0,384	1,50 (0,57-3,96)	p= 0,406	5	%21,7	0,290	1,54 (0,55-4,32)	p= 0,408
1) Rituksimab	1	1	%100	0	%0	(Δ)			0	%0	(Δ)		
2) Anti TNF-a	22	11	%50	6	%27,3	p= 0,323	1,60 (0,60-4,24)	p= 0,340	5	%22,7	0,245	1,64 (0,58-4,62)	p= 0,349
Tüm hastalar	433	274	%63,3	86	%19,9				73	%16,9			

(a): Çoklu komorbiditesi olan hastalar birden fazla alt grup içerisinde bulunabilmektedir, (b): Çoklu ilaç kullanımı olan hastalar birden fazla alt grup içerisinde bulunabilmektedir, (c): basit lojistik regresyon, (Δ): Hasta sayısı sınırlı olduğu için analiz yapılamadı.

TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa, GA: Güven aralığı

4.4.4. İnterferon-γ yanıtının değerlendirilmesi

Analiz QFT-Plus veya TDT'si pozitif hastalarda yapıldı. Analize, geçmişte LTBE tanı testi (QFT-Plus veya TDT) pozitif sonuçlanmış (LTBE tanısıyla takip edilmiş) hastaların, Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında tekrarlanan QFT-Plus testi sonuçları da dahil edildi. İnterferon-γ yanıtları hem TB1 hem TB2 tüpünden, Nil tüpündeki IFN-γ değeri çıkarılarak hesaplandı (TB1-Nil, TB2-Nil IU/ml). İmmünkompetan hastaların (n=274) TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **2,28 IU/ml** (Std:±2,7; Sh:0,2) ve **2,11 IU/ml** (Std:±2,6; Sh:0,2) saptandı. İmmüno-kompromize hastaların (n=196) ise sırasıyla **1,63 IU/ml** (Std:±2,4; Sh:0,2) ve **1,63 IU/ml** (Std:±2,5; Sh:0,2) tespit edildi. İmmüno-kompromize hastaların IFN-γ yanıtı hem TB1 (ortalama farkı: 0,65; **p=0,006**) hem TB2'de (ortalama farkı: 0,49; **p=0,041**) belirgin düşük bulundu. Her iki gruptaki IFN-γ yanıtının analizleri şekil-11'de gösterildi.



Şekil 11. İmmümkompromize hastaların TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının immümkompetan hasta grubuyla karşılaştırılması

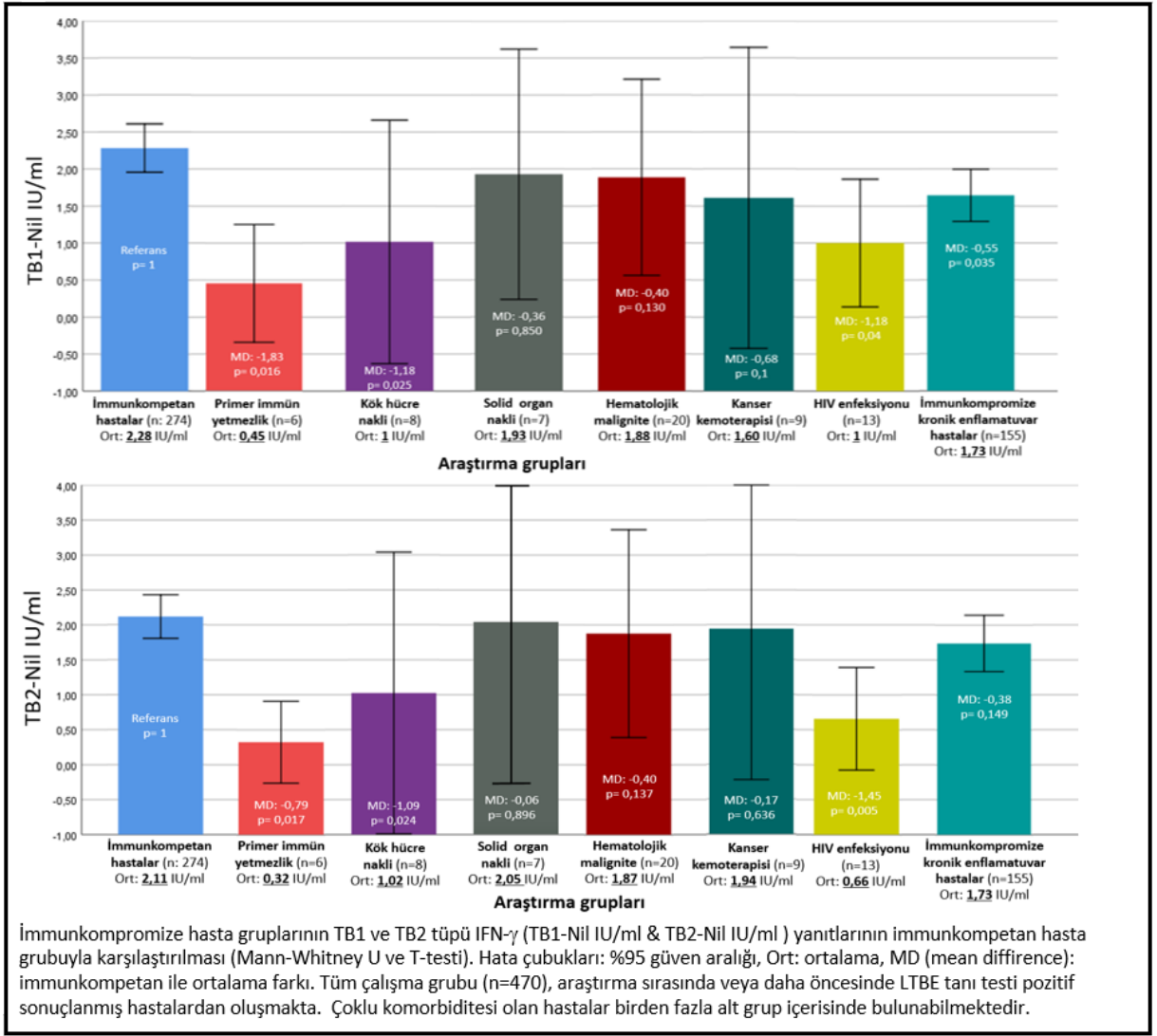
MD: Ortalama farkı

İmmümkompromize hastaların alt grupları incelendiğinde:

- Primer immün yetmezlik hastalarında (n=6) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **0,45 IU/ml** (Std: $\pm 0,8$) ve **0,32 IU/ml** (Std: $\pm 0,6$) saptandı, immümkompetan hasta grubuyla IFN- γ yanıtının ortalama farkı ise (aynı sırayla) -1,83 IU/ml (**p=0,016**) ve -0,79 IU/ml (**p=0,017**) bulundu.
- Kök hücre nakli hastalarında (n=8) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,00 IU/ml** (Std: $\pm 2,0$) ve **1,02 IU/ml** (Std: $\pm 2,4$) saptandı, immümkompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -1,18 IU/ml (**p=0,025**) ve -1,09 IU/ml (**p=0,024**) gözlemlendi.
- Solid organ nakli hastalarında (n=7) IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,92 IU/ml** (Std: $\pm 1,8$), ve **2,05 IU/ml** (Std: $\pm 2,6$) saptandı, immümkompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -0,36 IU/ml (**p=0,850**) ve -0,06 IU/ml (**p=0,896**) tespit edildi.
- Hematolojik malignitesi olan hastalarda (n=20) IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,88 IU/ml** (Std: $\pm 2,8$), ve **1,87 IU/ml** (Std: $\pm 3,2$) saptandı, immümkompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -0,40 IU/ml (**p=0,130**) ve -0,40 IU/ml (**p=0,137**) bulundu.

- Kanser kemoterapisi alan hastalarda (n=9) IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,60 IU/ml** (Std: $\pm 2,6$), ve **1,94 IU/ml** (Std: $\pm 2,8$) saptandı, immünkompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -0,68 IU/ml (**p=0,100**) ve -0,17 IU/ml (**p=0,636**) gözlemlendi.
- HIV hastalarında (n=13) IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,00 IU/ml** (Std: $\pm 1,4$), ve **0,66 IU/ml** (Std: $\pm 1,2$) saptandı, immünkompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -1,28 IU/ml (**p=0,04**) ve -1,45 IU/ml (**p=0,005**) tespit edildi. Ek olarak CD4⁺ T hücre sayısı 200 ile 500/mm³ arasındaki hastalarda (n=6) ise IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **0,61 IU/ml** (Std: ± 1), ve **0,38 IU/ml** (Std: $\pm 0,3$) bulundu. İmmünkompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -1,67 IU/ml (**p=0,03**) ve -1,73 IU/ml (**p=0,04**) tespit edildi. Ayrıca CD4⁺ T hücre sayısı 200/mm³'den az olan hasta ise bu analizde gözlemlenmedi.
- İmmünkompromize kronik enflamatuvar hastalarda (n=155) IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,73 IU/ml** (Std: $\pm 2,5$), ve **1,73 IU/ml** (Std: $\pm 2,5$) saptandı, immünkompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -0,55 IU/ml (**p=0,035**) ve -0,38 IU/ml (**p=0,149**) gözlemlendi.

İmmünkompromize hasta gruplarının hepsinde TB1 ve TB2 IFN- γ yanıtı azalış yönünde olsa da en belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) azalma primer immün yetmezlik, kök hücre nakli ve HIV enfeksiyonu hastalarında saptandı (hem TB1 hem TB2). İmmünkompromize kronik enflamatuvar hastalarda ise TB1'deki azalma anlamlı iken ($p < 0,05$) TB2'deki azalma belirgin bulunmadı ($p=0,149$). İmmünkompromize hasta gruplarındaki IFN- γ yanıtlarının ortalamaları ve analizleri şekil-12'de gösterildi.



Şekil 12. İmmüno-kompromize hasta gruplarının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının immüno-kompetan hasta grubuyla karşılaştırılması

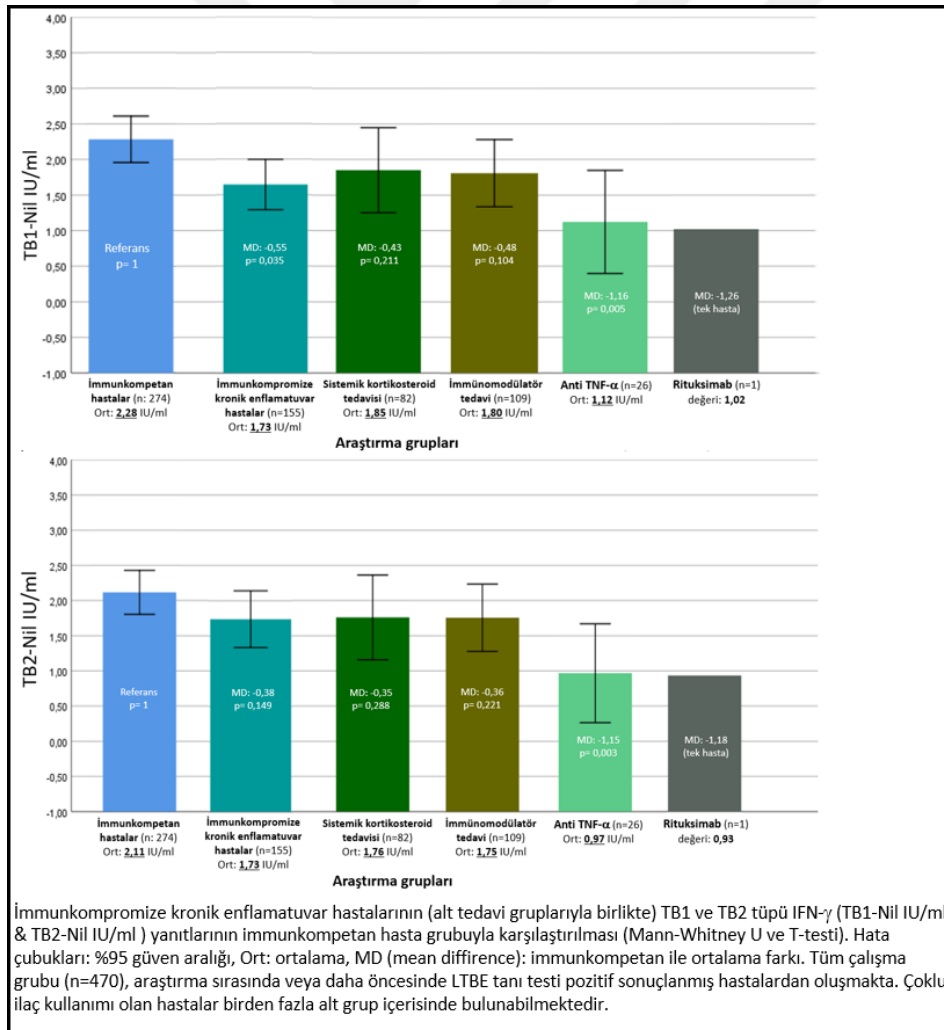
MD: Ortalama farkı, Ort: Ortalama

İmmüno-kompromize kronik enflamatuvar hastaların alt grupları incelendiğinde:

- Sistemik kortikosteroid kullananlarda (n=82) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,85 IU/ml** (Std: $\pm 2,7$) ve **1,76 IU/ml** (Std: $\pm 2,7$) saptandı, immüno-kompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -0,43 IU/ml (**p=0,211**) ve -0,35 IU/ml (**p=0,288**) bulundu.
- İmmunomodülatör kullananlarda (n=109) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,80 IU/ml** (Std: $\pm 1,8$) ve **1,75 IU/ml** (Std: $\pm 1,8$) saptandı, immüno-kompetan hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -0,48 IU/ml (**p=0,104**) ve -0,36 IU/ml (**p=0,221**) tespit edildi.

- Anti TNF- α tedavisi alanlarda (n=26) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,12 IU/ml** (Std: $\pm 1,8$) ve **0,97 IU/ml** (Std: $\pm 1,7$) saptandı, immünkompetan hasta grubuyla ortalama farkı (aynı sırayla) -1,16 IU/ml (**p=0,005**) ve -1,15 IU/ml (**p=0,003**) gözlemlendi.
- Rituksimab alan tek bir hasta vardı (n=1), hastanın TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı sırasıyla **1,02 IU/ml** ve **0,93 IU/ml** bulundu, immünkompetan hasta grubunun ortalamasıyla farkı ise (aynı sırayla) -1,26 IU/ml (tek hasta) ve -1,18 IU/ml (tek hasta) saptandı.

İmmünkompromize kronik enflamatuvar hastaların alt gruplarında TB1 ve TB2 IFN- γ yanıtı azalış yönünde olsa da en belirgin ($p < 0,05$) azalma anti TNF- α tedavisi alan hastalarda gözlemlendi. Rituksimab alan tek hasta olduğu için tanımlayıcı analiz uygulandı ancak hastanın IFN- γ yanıtı anti TNF- α alan hastaların ortalamasından daha küçük bulundu. İmmünkompromize kronik enflamatuvar hastaların alt gruplarındaki IFN- γ yanıtlarının ortalamaları ve analizleri şekil-13’de gösterildi.



Şekil 13. İmmüno-kompromize kronik enflamatuvar hastalıkların alt gruplarının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının immüno-kompetan hasta grubuyla karşılaştırılması

MD: Ortalama farkı, Ort: Ortalama

4.5. Lenfopenik hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı

4.5.1. Hasta grupları, QFT-Plus sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi

Çalışmamızda kültür pozitifliği olmayan 2796 kişinin %17,9'u (n=500) lenfopenik hastalardan oluşurken %82,1'inde (n=2296) lenfopeni saptanmadı. Tüm lenfopenik hastaların (n=500) %20,8'inde (n=104) QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken, %1,6'sında (n=8) belirsiz sonuç bulundu. Lenfosit sayısı normal olan hastaların ise %14,3'ünde (n=329) QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken, sadece %0,4'ünde (n=9) belirsiz sonuç tespit edildi. Belirsizlik oranlarının analizinde, lenfopenik hastaların belirsiz sonuç oranı lenfosit sayısı normal hastalardan belirgin yüksek bulundu (p=0,005). Ek olarak lenfopeni durumunda belirsizlik oranının 4,13 kata kadar arttığı gözlemlendi (%95 GA: 1,3-10,7). QFT-Plus testinin lenfopeni durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi tablo-11'de de gösterildi.

Tablo 11. QFT-Plus testinin lenfopeni durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması

QFT-Plus testinin lenfopeni durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması								
Araştırma grupları	Hasta sayısı	Toplam hastalar içerisindeki yüzdesi (sütun %)	Negatif (n, satır %)	Pozitif (n, satır %)	Belirsiz (n, satır %)	Belirsizlik oranlarının karşılaştırılması,		
						Ki-kare p değeri	Odds oranı ^(a) (95% GA)	Odds oranı p değeri
Lenfosit sayısı normal hastalar (Referans)	2296	82,1%	1958 (%85,3)	329 (%14,3)	9 (%0,4)	1	1	
Lenfopenik hastalar	500	17,9%	388 (%77,6)	104 (%20,8)	8 (%1,6)	p= 0,005	4,13 (1,5-10,7)	p= 0,004
Total hastalar	2796	100%	2346 (%83,9)	433 (%15,5)	17 (%0,6)			
(a): Basit lojistik regresyon.								

GA: Güven aralığı

4.5.2. Uyum analizi

TDT sonucuna ulaşılan 30 lenfopenik hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,262 (%70), 0,302 (%73,3) ve 0,400 (%80), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,262 (%70), 0,302 (%73,3) ve 0,400 (%80) saptandı.

TDT sonucuna ulaşılan lenfosit sayısı normal 95 hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,107 (%72,6), 0,150 (%74,7) ve 0,175 (%77), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,107 (%72,6), 0,150 (%74,7) ve 0,175 (%77) tespit edildi. QFT-Plus ve TDT'nin lenfopeni durumuna göre uyum analizi sonuçları tablo-12'de gösterildi.

Tablo 12. QFT-Plus ve TDT'nin lenfopeni durumuna göre uyum analizi

QFT-Plus ve TDT'nin lenfopeni durumuna göre uyum analizi													
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TDT-10mm ile korelasyon ve kategorik uyumu						TDT-15mm ile korelasyon ve kategorik uyumu					
		QFT-Plus		TB1 tüp		TB2 tüp		QFT-Plus		TB1 tüp		TB2 tüp	
		Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum
Lenfosit sayısı normal hastalar	95	0,107	%72,6 (69/95)	0,150	%74,7 (71/95)	0,175	%77 (73/95)	0,107	%70,5 (67/95)	0,150	%74,7 (71/95)	0,175	%77 (73/95)
Lenfopenik hastalar	30	0,262	%70 (21/30)	0,302	%73,3 (22/30)	0,400	%80 (24/30)	0,262	%70 (21/30)	0,302	%73,3 (22/30)	0,400	%80 (24/30)
Total hastalar	125	0,129	%72 (90/125)	0,128	%74,4 (93/125)	0,175	%77,6 (97/125)	0,054	%70,4 (88/125)	0,098	%74,4 (93/125)	0,14	%77,6 (97/125)

TDT: Tüberkülin deri testi

4.5.3 TB1 ve TB2'nin QFT-Plus pozitifliğe katkısı

QFT-Plus testi pozitif lenfopenik hastalarda (n=104) her iki tüpün (TB1 ve TB2), izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %61,5 (n=64), %21,2 (n=22) ve %17,3 (n=18) tespit edildi.

QFT-Plus testi pozitif lenfosit sayısı normal hastalarda (n=329) her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %63,8 (n=210), %19,5 (n=64) ve %16,7 (n=55) saptandı.

Her iki grup karşılaştırıldığında, lenfopenik hastalar ile lenfosit sayısı normal hasta grubu arasında izole TB1 ve TB2 pozitiflik oranlarında bir fark bulunmadı (p> 0,05). QFT-Plus pozitif hastalarda lenfopeni durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların lenfosit sayısı normal hasta grubu ile karşılaştırılması tablo-13'de gösterildi.

Tablo 13. QFT-Plus pozitif hastalarda lenfopeni durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların lenfosit sayısı normal hasta grubu ile karşılaştırılması

QFT-Plus pozitif hastalarda lenfopeni durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların lenfosit sayısı normal hasta grubu ile karşılaştırılması													
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TB1 ve TB2 pozitif		TB1 (+) TB2 (-)					TB1 (-) TB2 (+)				
		Hasta sayısı	Yüzde (satr %)	Hasta sayısı	Yüzde (satr %)	Pozitiflik oranlarının karşılaştırılması			Hasta sayısı	Yüzde (satr %)	Pozitiflik oranlarının karşılaştırılması		
						Ki-kare p değeri	Odds oranı ^(a) (95% GA)	Odds oranı p değeri			Ki-kare p değeri	Odds oranı ^(a) (95% GA)	Odds oranı p değeri
Lenfosit sayısı normal hastalar (Referans)	329	210	%63,8	64	%19,5	1	1	1	55	%16,7	1	1	1
Lenfopenik hastalar	104	64	%61,5	22	%21,2	p= 0,704	1,11 (0,64-1,91)	p= 0,705	18	%17,3	p= 0,888	1,04 (0,58-1,87)	p=0,889
Total hastalar	433	274	%63,3	86	%19,9				73	%16,9			
(a): Basit lojistik regresyon													

(a): Basit lojistik regresyon

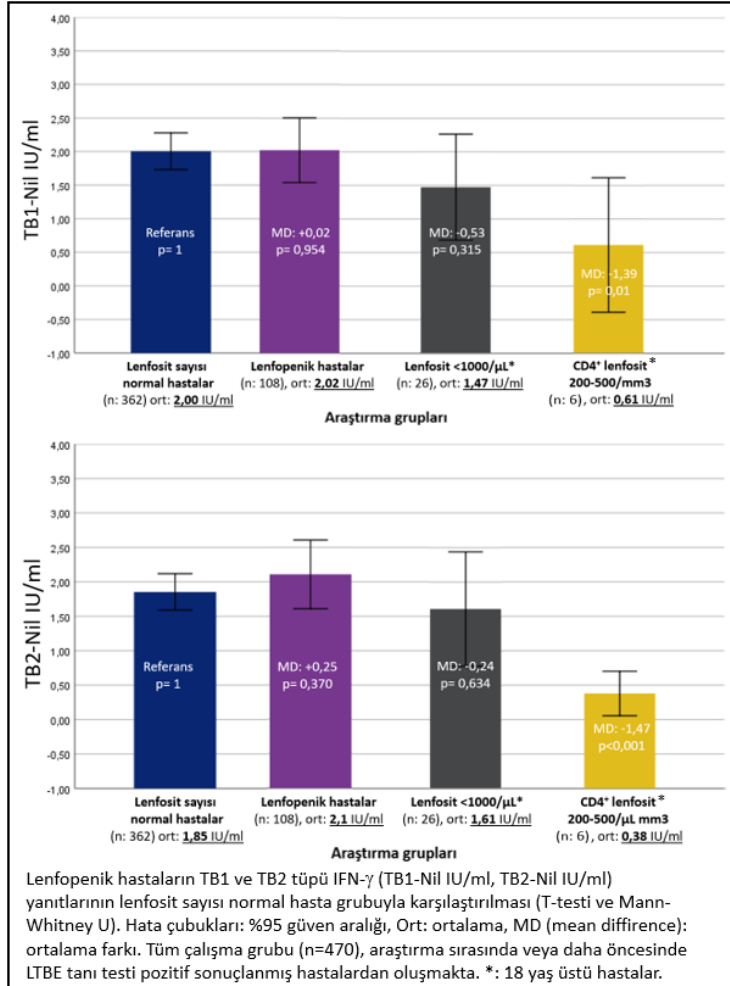
GA: Güven aralığı

4.5.4. İnterferon-γ yanıtının değerlendirilmesi

İnterferon-γ yanıtları hem TB1 hem TB2 tüpünden, Nil tüpündeki IFN-γ değeri çıkarılarak hesaplandı (TB1-Nil, TB2-Nil IU/ml). LTBE tanı testi pozitif sonuçlanmış (araştırma sürecinde veya daha öncesinde) lenfopenik hastaların (n=108) TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **2,02 IU/ml** (Std:±2,5; Sh:0,2) ve **2,10 IU/ml** (Std:±2,6; Sh:0,3) saptandı. Lenfosit sayısı normal hastaların ise TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **2,00 IU/ml** (Std:±2,6; Sh:0,1) ve **1,85 IU/ml** (Std:±2,6; Sh:0,1) tespit edildi. Lenfosit sayısı <1000/μl, 18 yaş üstü alt hasta grubunda da IFN-γ yanıtı araştırıldı. Bu grup içerisinde TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,47 IU/ml** (Std:±1,96; Sh:0,4) ve **1,61 IU/ml** (Std:±2,1; Sh:0,4) gözlemlendi. Bununla birlikte, HIV enfeksiyonu grubunda da ifade edilen, CD4⁺ lenfosit sayısı 200 ile 500/mm³ arasındaki hastalarda (n=6) IFN-γ yanıtı ortalaması ise sırasıyla **0,61 IU/ml** (Std: ±1), ve **0,38 IU/ml** (Std: ±0,3) saptandı.

Gruplar karşılaştırıldığında, lenfopenik hastaların hem TB1 hem TB2 tüpü IFN-γ yanıtı lenfosit sayısı normal hastalara yakın bulundu (ortalamaların farkı TB1’de +0,2 IU/ml [p=0,954], TB2’de +0,25 [p=0,370]). Lenfosit sayısı <1000/μl, 18 yaş üstü hastaların ise hem TB1 hem TB2 tüpü IFN-γ yanıtında azalma gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde fark saptanmadı (ortalamaların farkı TB1’de -0,53 IU/ml [p= 0,315], TB2’de -0,24 [p= 0,634]). Ancak CD4⁺ lenfosit sayısı 200 ile 500/mm³ arasındaki hastaların lenfosit sayısı normal hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) belirgin düşük bulundu (ortalamaların farkı TB1’de -1,39 IU/ml [p = **0,01**], TB2’de -1,47 IU/ml [p< **0,001**]). CD4⁺ T hücre sayısı

200/mm³'den az olan hasta ise bu analizde gözlemlenmedi. IFN- γ yanıtlarının ortalamaları ve analizleri şekil-14'de gösterildi.



Şekil 14. Lenfopenik hastaların TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının lenfosit sayısı normal hasta grubuyla karşılaştırılması

MD: Ortalama farkı, Ort: Ortalama

4.6. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı

4.6.1. Hasta grupları, QTF-Plus sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi

Çalışmada kültür pozitifliği olmayan 2796 kişinin %0,8'inde (n=23) KBY gözlemlenirken %99,2'inde (n=2773) KBY saptanmadı. Tüm KBY hastalarının (n=23) %4,3'ünde (n=1) QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken, herhangi bir belirsiz sonuç bulunmadı. Kronik böbrek yetmezliği olmayan hastaların ise %15,6'sında (n=432) QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken,

%0,6'sında (n=17) belirsiz sonuç tespit edildi. Belirsiz sonuç KBY hastalarında görülmediği için belirsizlik oranlarının sadece tanımlayıcı analizi yapıldı. Sonuçlar tablo-14'de gösterildi.

Tablo 14. QFT-Plus testinin KBY durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması

QFT-Plus testinin KBY durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması						
Araştırma grupları	Hasta sayısı	Toplam hastalar içerisindeki yüzdesi (sütun %)	Negatif (n, satır %)	Pozitif (n, satır %)	Belirsiz (n, satır %)	Belirsizlik oranlarının karşılaştırılması, p değeri ^(a)
KBY'si olmayan hastalar (Referans)	2773	99,2%	2324 (%83,8)	432 (%15,6)	17 (%0,6)	1
KBY hastaları	23	0,8%	22 (%95,7)	1 (%4,3)	0 (%0)	(Δ)
Total hastalar	2796	100%	2346 (%83,9)	433 (%15,5)	17 (%0,6)	
KBY: Kronik böbrek yetmezliği, (a): KBY'si olmayan hastalarla ki-kare testiyle karşılaştırılması, (Δ): Belirsizlik oranı %0 olduğu için karşılaştırma yapılamadı.						

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, GA: Güven aralığı

4.6.2. TB1 ve TB2'nin QFT-Plus pozitifliğe katkısı

TDT sonucuna ulaşılan sadece 1 KBY hastası vardı, hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm ve TDT-15mm arasında tam uyum saptandı (1/1; %100).

TDT sonucuna ulaşılan ve KBY'si olmayan 124 hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,127 (%71,8), 0,128 (%74,2) ve 0,173 (%77,4), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,124 (%70,2), 0,128 (%74,2) ve 0,173 (%77,4) tespit edildi.

QFT-Plus ve TDT'nin lenfopeni durumuna göre uyum analizi sonuçları tablo-15'de gösterildi.

Tablo 15. QFT-Plus ve TDT'nin KBY durumuna göre uyum analizi

QFT-Plus ve TDT'nin immün sistemdeki çeşitli klinik durumlara göre uyum analizi													
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TDT-10mm ile korelasyon ve kategorik uyumu						TDT-15mm ile korelasyon ve kategorik uyumu					
		QFT-Plus		TB1 tüp		TB2 tüp		QFT-Plus		TB1 tüp		TB2 tüp	
		Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum

KBY'si olmayan hastalar	124	0,127	%71,8 (89/124)	0,128	%74,2 (92/124)	0,173	%77,4 (96/124)	0,124	%70,2 (87/124)	0,128	%74,2 (92/124)	0,173	%77,4 (96/124)
KBY hastaları	1	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)	(Δ)	%100 (1/1)
Total hastalar	125	0,129	%72 (90/125)	0,128	%74,4 (93/125)	0,175	%77,6 (97/125)	0,054	%70,4 (88/125)	0,098	%74,4 (93/125)	0,14	%77,6 (97/125)

(Δ): Hasta sayısı sınırlı olduğu için Kappa analizi yapılmadı.

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

4.6.3. TB1 ve TB2'nin QFT-Plus pozitifliğe katkısı

QFT-Plus testi pozitif bir KBY hastası bulunurken, hastanın TB1 ve TB2 tüpü pozitif saptandı. QFT-Plus testi pozitif KBY'si olmayan hastalarda (n=432) her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %63,2 (n=273), %19,9 (n=86) ve %16,9 (n=73) tespit edildi. İzole TB1 ve izole TB2 pozitifliği KBY hastalarında görülmediği için TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranlarının sadece tanımlayıcı analizi yapıldı. Sonuçlar tablo-16'de gösterildi.

Tablo 16. QFT-Plus pozitif hastalarda KBY durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların KBY'si olmayan hasta grubu ile karşılaştırılması

QFT-Plus pozitif hastalarda KBY durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların KBY'si olmayan hasta grubu ile karşılaştırılması									
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TB1 ve TB2 pozitif		TB1 (+) TB2 (-)			TB1 (-) TB2 (+)		
		Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	p değeri ^(a)	Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	p değeri ^(a)
KBY'si olmayan hastalar (Referans)	432	273	%63,2	86	%19,9	1	73	%16,9	1
KBY hastaları	1	1	%100	0	%0	(Δ)	0	%0	(Δ)
Total hastalar	433	274	%63,3	86	%19,9		73	%16,9	

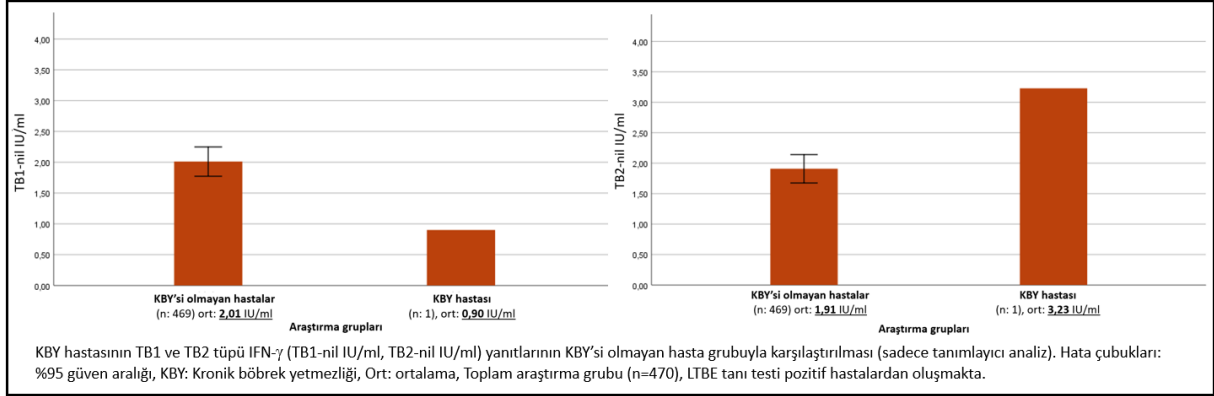
KBY: Kronik böbrek yetmezliği, (a): KBY'si olmayan hastalarla ki-kare testiyle karşılaştırılması, (Δ): Oran %0 olduğu için karşılaştırma yapılamadı.

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

4.6.4. İnterferon-γ yanıtının değerlendirilmesi

İnterferon-γ yanıtları hem TB1 hem TB2 tüpünden, Nil tüpündeki IFN-γ değeri çıkarılarak hesaplandı (TB1-Nil, TB2-Nil IU/ml). LTBE tanı testi pozitif sonuçlanmış (araştırma sürecinde veya daha öncesinde) tek bir KBY hastası vardı (n=1), hastanın TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı sırasıyla **0,90 IU/ml** ve **3,23 IU/ml** saptandı. KBY'si olmayan hastaların

(n=469) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması ise sırasıyla **2,01 IU/ml** (Std: $\pm$ 2,6; Sh:0,1) ve **1,91 IU/ml** (Std: $\pm$ 2,6; Sh:0,1) tespit edildi. Hasta sayısı KBY grubunda sınırlı olduğu için sadece tanımlayıcı analiz uygulandı. IFN- γ yanıtının analizleri şekil-15’de gösterildi.



Şekil 15. KBY hastasının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtının KBY’si olmayan hasta grubuyla karşılaştırılması

Ort: Ortalama

4.7. Yaş gruplarında (çocuk, erişkin, yaşlı) LTBE tanı testlerinin performansı

4.7.1. Hasta grupları, QTF-Plus sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi

Çalışmada kültür pozitifliği olmayan 2796 kişinin %13,5’i (n=378) çocuk, %57,7’si (n=1614) erişkin ve %28,8’i (n=804) yaşlı hasta grubuna dahil edildi. Çocuk hastaların (n=378) %5,6’sında (n=21) QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken, %0,3’ünde (n=1) belirsiz sonuç bulundu. Erişkin hastaların (n=1614) %13,4’ünde QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken, %0,3’ünde (n=3) belirsiz sonuç saptandı. Yaşlı hastaların (n=804) ise %24,2’sinde QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken, %1,4’ünde (n=11) belirsiz sonuç tespit edildi.

Belirsizlik oranlarının analizinde, erişkin hastaların belirsizlik oranı referans alındığında, çocuk hasta grubunda anlamlı bir fark bulunmazken (p=0,885), yaşlı hasta grubunun belirgin yüksek saptandı (p=0,002). Ek olarak yaşlı hastalarda belirsizlik oranının 4,46 kata kadar arttığı tespit edildi (%95 GA: 1,5-12,8). QFT-Plus testinin yaş gruplarına göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi tablo-17’de gösterildi.

Tablo 17. QFT-Plus testinin yaş gruplarına göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması

QFT-Plus testinin yaş gruplarına göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması.								
Araştırma grupları	Hasta sayısı	Toplam hastalar içerisindeki yüzdesi (sütun %)	Negatif (n, satır %)	Pozitif (n, satır %)	Belirsiz (n, satır %)	Belirsizlik oranlarının karşılaştırılması (b)		
						Ki-kare p değeri	Odds oranı (a) (95% GA)	Odds oranı p değeri
Çocuk	378	%13,5	356 (%94,2)	21 (%5,6)	1 (%0,3)	0,885	0,85 (0,09-7,32)	p= 0,885
Erişkin (Referans)	1614	%57,7	1392 (%86,2)	217 (%13,4)	5 (%0,3)	1	1	
Yaşlı	804	%28,8	598 (%74,4)	195 (%24,2)	11 (%1,4)	0,002	4,46 (1,54-12,8)	p= 0,006
Total hastalar	2796	%100	2346 (%83,9)	433 (%15,5)	17 (%0,6)			

(a): Basit lojistik regresyon, (b): Erişkin hasta grubu referans alındı

GA: Güven aralığı

4.7.2. Uyum analizi

TDT sonucuna ulaşılan 67 çocuk hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,129 (%79,1), 0,148 (%82,1) ve 0,180 (%85,1), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,116 (%77,6), 0,160 (%83,6) ve 0,160 (%83,6) saptandı.

TDT sonucuna ulaşılan 48 erişkin hastanın QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm arasındaki korelasyon kat sayıları (ve KU%) sırasıyla 0,128 (%64,6), 0,158 (%66,7) ve 0,176 (%70,8), TDT-15mm ile arasındaki sırasıyla 0,085 (%62,5), 0,115 (%64,6) ve 0,208 (%73) tespit edildi.

TDT sonucuna ulaşılan yaşlı hastalarda (n=10), bahsedilen korelasyon değerlerinin (ve KU%) hepsi 0,130 (%64,6) sonuçlandı. QFT-Plus ve TDT'nin yaş gruplarına göre uyum analizi sonuçları tablo-18'de gösterildi.

Tablo 18. QFT-Plus ve TDT'nin yaş gruplarına göre uyum analizi

QFT-Plus ve TDT'nin yaş gruplarına göre uyum analizi													
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TDT-10mm ile korelasyon ve kategorik uyumu						TDT-15mm ile korelasyon ve kategorik uyumu					
		QFT-Plus		TB1 tüp		TB2 tüp		QFT-Plus		TB1 tüp		TB2 tüp	
		Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum	Kappa korelasyonu	Kategorik uyum
Çocuk	67	0,129	%79,1 (53/67)	0,148	%82,1 (55/67)	0,180	%85,1 (57/67)	0,116	%77,6 (52/67)	0,160	%83,6 (56/67)	0,160	%83,6 (56/67)
Erişkin	48	0,128	%64,6 (31/48)	0,158	%66,7 (32/48)	0,176	%70,8 (34/48)	0,085	%62,5 (30/48)	0,115	%64,6 (31/48)	0,208	%73 (35/48)
Yaşlı	10	0,130	%60 (6/10)	0,130	%60 (6/10)	0,130	%60 (6/10)	0,130	%60 (6/10)	0,130	%60 (6/10)	0,130	%60 (6/10)

Total hastalar	125	0,129	%72 (90/125)	0,128	%74,4 (93/125)	0,175	%77,6 (97/125)	0,054	%70,4 (88/125)	0,098	%74,4 (93/125)	0,14	%77,6 (97/125)
----------------	-----	-------	-----------------	-------	-------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	-------	-------------------	------	-------------------

TDT: Tüberkülin deri testi

4.7.3. TB1 ve TB2'nin QFT-Plus pozitifliği katkısı

QFT-Plus testi pozitif çocuk hastalarda (n=21) her iki tüpün (TB1 ve TB2), izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %23,8 (n=5), %42,9 (n=9) ve %33,3 (n=7) tespit edildi.

QFT-Plus testi pozitif erişkin hastalarda (n=217) her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %58,5 (n=127), %25,3 (n=55) ve %16,1 (n=35) saptandı.

QFT-Plus testi pozitif yaşlı hastalarda (n=195) her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %72,8 (n=142), %11,3 (n=22) ve %15,9 (n=31) bulundu.

Gruplar karşılaştırılırken, erişkin hasta grubu referans kabul edildi. Referans gruba göre, çocuk hasta grubunun izole TB1 pozitiflik oranında anlamlı fark görülmezken (p=0,083), izole TB2 pozitiflik oranı belirgin bir şekilde yüksek saptandı (p=0,04). Ayrıca çocuk hastalarda izole TB2 pozitiflik oranının 2,6 kata kadar arttığı da bulundu (%95 GA: 0,98-6,90). Referans gruba göre, yaşlı hasta grubunun izole TB2 pozitiflik oranında anlamlı fark görülmezken (p=0,95), izole TB1 pozitiflik oranı belirgin bir şekilde düşük saptandı (p< 0,001). Ek olarak yaşlı hastalarda izole TB1 pozitiflik oranının 2,7 kata kadar azaldığı da tespit edildi (Odds oranı: 0,37; %95 GA: 0,98-6,90). QFT-Plus pozitif hastalarda yaş gruplarına göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların erişkin hasta grubu ile karşılaştırılması tablo-19'da gösterildi.

Tablo 19. QFT-Plus pozitif hastalarda yaş gruplarına göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların erişkin hasta grubu ile karşılaştırılması

QFT-Plus pozitif hastalarda yaş gruplarına göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların referans grup ile karşılaştırılması													
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TB1 ve TB2 pozitif		TB1 (+) TB2 (-)					TB1 (-) TB2 (+)				
		Hasta sayısı	Yüzde (sıtr %)	Hasta sayısı	Yüzde (sıtr %)	Pozitiflik oranlarının karşılaştırılması			Hasta sayısı	Yüzde (sıtr %)	Pozitiflik oranlarının karşılaştırılması		
						Ki-kare p değeri	Odds oranı ^(a) (95% GA)	Odds oranı p değeri			Ki-kare p değeri	Odds oranı ^(a) (95% GA)	Odds oranı p değeri
Çocuk	21	5	%23,8	9	%42,9	p= 0,083	2,20 (0,88-5,52)	0,09	7	%33,3	p= 0,04	2,60 (0,98-6,90)	p= 0,04
Erişkin (Referans)	217	127	%58,5	55	%25,3	1	1	1	35	%16,1	1	1	1
Yaşlı	195	142	%72,8	22	%11,3	p< 0,001	0,37 (0,22-0,64)	p< 0,001	31	%15,9	p= 0,95	1,101 (0,60-1,72)	p= 0,95

Total hastalar	433	274	%63,3	86	%19,9				73	%16,9			
(a): Basit lojistik regresyon.													

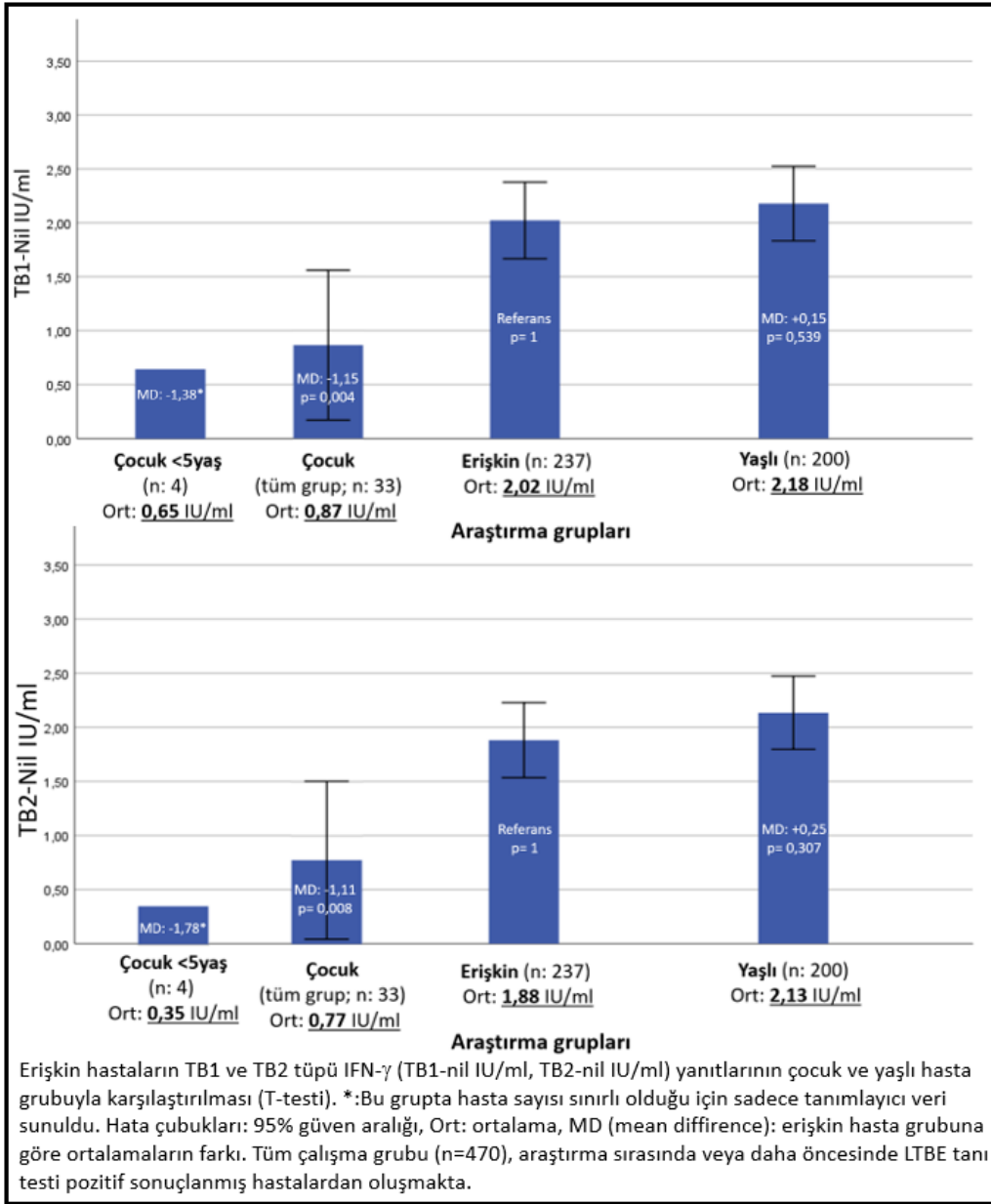
GA: Güven aralığı

4.7.4. İnterferon- γ yanıtının değerlendirilmesi

İnterferon- γ yanıtları hem TB1 hem TB2 tüpünden, Nil tüpündeki IFN- γ değeri çıkarılarak hesaplandı (TB1-Nil, TB2-Nil IU/ml). LTBE tanı testi pozitif sonuçlanmış (araştırma sürecinde veya daha öncesinde) hastalarda analiz uygulandı. Erişkin hastaların (n=237) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **2,02 IU/ml** (Std:±2,8; Sh:0,2) ve **1,88 IU/ml** (Std:±2,7; Sh:0,2) tespit edildi. Çocuk hastaların (n=33) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **0,87 IU/ml** (Std:±2; Sh:0,3) ve **0,77 IU/ml** (Std:±2; Sh:0,4) saptandı. Erişkin hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) -1,15 IU/ml (p=0,004) ve -1,11 IU/ml (p=0,008) gözlemlendi. Ayrıca 5 yaşından küçük çocuklarda da IFN- γ yanıtı da analiz edildi. Literatür kaynakları 5 yaşından küçük çocuklarda IGST yerine TDT'yi önerdiği için (bu yaş grubunda IGST'lerin hala soru işaretleri mevcut) bu gruba ait ayrı bir analiz uygulandı (76,77). Beş yaşından küçük çocuk hastaların (n=4) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **0,65 IU/ml** (Std:±0,9) ve **0,35 IU/ml** (Std:±0,7) saptandı. Hasta sayısı az olduğu için tanımlayıcı veri sunuldu.

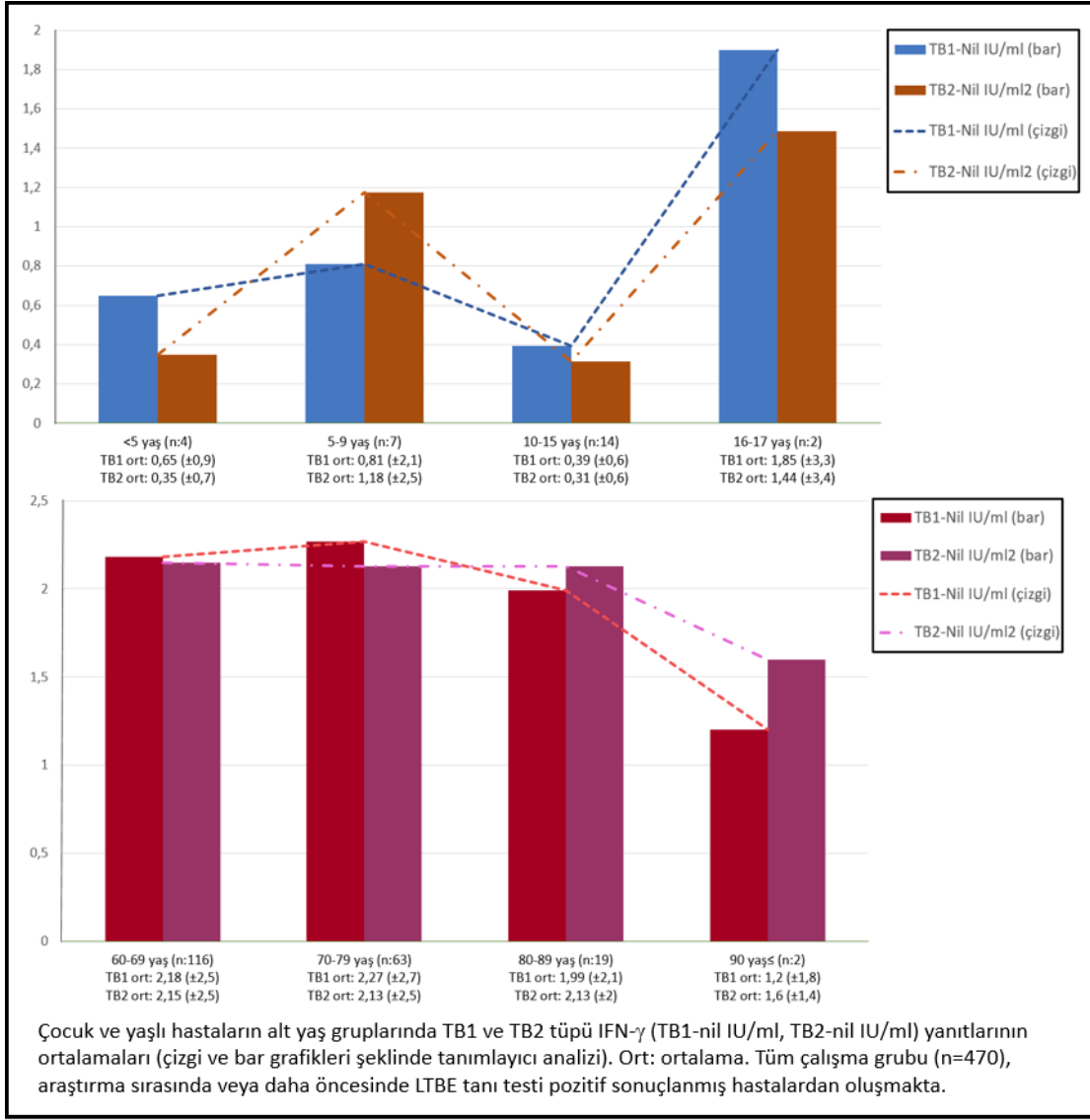
Yaşlı hastaların (n=200) TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalaması sırasıyla **2,18 IU/ml** (Std:±2,5; Sh:0,2) ve **2,13 IU/ml** (Std:±2,4; Sh:0,2) bulundu. Erişkin hasta grubuyla ortalama farkı ise (aynı sırayla) +0,15 IU/ml (p=0,539) ve +0,25 IU/ml (p=0,307) gözlemlendi.

Bunun sonucunda, yaşlı hasta grubu ile erişkin hasta grubu (referans) arasında, TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtının anlamlı bir farkı bulunmazken (p> 0,05), çocuk hasta grubunda (erişkin hastalara göre) belirgin azalma tespit edildi (p< 0,01). Yaş gruplarındaki IFN- γ yanıtlarının ortalamaları ve analizleri şekil-16'da gösterildi. Ek olarak alt yaş gruplarının IFN- γ yanıtları için tanımlayıcı analiz yapıldı (Şekil-17). Çocuklarda özellikle <5 yaş ve adölesan hastaların hem TB1 hem TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalamasının (çocuk grubunun) altında bulundu. Yaşlı hastalarda ise 90 yaş ≤ hastaların hem TB1 hem TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ortalamasının (yaşlı grubunun) altında tespit edildi (Şekil-17). IFN- γ yanıtının analizleri şekil-16 ve 17'de gösterildi.



Şekil 16. Erişkin hastaların TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-nil IU/ml, TB2-nil IU/ml) yanıtlarının çocuk ve yaşlı hasta grubuyla karşılaştırılması

MD: Ortalama farkı, Ort: Ortalama



Şekil 17. Çocuk ve yaşlı hastaların alt yaş gruplarının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-nil IU/ml, TB2-nil IU/ml) yanıtlarının ortalamaları

MD: Ortalama farkı, Ort: Ortalama

4.8. Özellikle enfeksiyon hastalıklarında (COVID-19, kızamık, HIV) LTBE tanı testlerinin performansı

Çalışmamızdaki hiçbir hastada kızamık enfeksiyonu saptanmadığı için analiz yapılamadı, HIV hastalarının sonuçları ise immüno Kompromize hasta grubu içerisinde sunuldu. Bu nedenle bu bölümde sadece COVID-19 hastalarının sonuçları sunuldu.

4.8.1. Hasta grupları, QTF-Plus sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi

Çalışmada kültür pozitifliği olmayan 2796 kişinin %2,5'u (n=70) COVID-19 hastalarından oluşurken %97,5'i COVID-19 olmayan hastalar grubuna dahil edildi. Tüm COVID-19 hastalarının %8,6'sında (n=6) QTF-Plus testi pozitif sonuçlanırken, %5,7'sinde

(n=4) belirsiz sonuç bulundu. COVID-19 olmayan hastaların ise %15,7'sinde (n=427) QFT-Plus testi pozitif sonuçlanırken, sadece %0,5'inde (n=13) belirsiz sonuç tespit edildi.

Belirsizlik oranlarının analizinde, COVID-19 hastalarının belirsiz sonuç oranı COVID-19 olmayan hastalardan belirgin yüksek bulundu ($p < 0,001$). Ek olarak COVID-19'da belirsizlik oranının 12,6 kata kadar artması dikkat çekici bulundu (%95 GA: 4-40). QFT-Plus testinin COVID-19 durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsiz sonuç oranlarının analizi tablo-20'de gösterildi.

Tablo 20. QFT-Plus testinin COVID-19 durumuna göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması

QFT-Plus testinin COVID-19'a göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması								
Araştırma grupları	Hasta sayısı	Toplam hastalar içerisindeki yüzdesi (sütun %)	Negatif (n, satır %)	Pozitif (n, satır %)	Belirsiz (n, satır %)	Belirsizlik oranlarının karşılaştırılması		
						Ki-kare p değeri	Odds oranı (a) (95% GA)	Odds oranı p değeri
COVID-19 olmayan hastalar (Referans)	2726	%97,5	2286 (%83,9)	427 (%15,7)	13 (%0,5)	1	1	1
COVID-19 hastaları	70	%2,5	60 (%85,7)	6 (%8,6)	4 (%5,7)	$p < 0,001$	12,6 (4,0-40,0)	$p < 0,001$
Total hastalar	2796	%100	2346 (%83,9)	433 (%15,5)	17 (%0,6)			
(a): Basit lojistik regresyon.								

GA: Güven aralığı

4.8.2. Uyum analizi

TDT uygulanan COVID-19 hastası saptanmadı.

4.8.3. TB1 ve TB2'nin QFT-Plus pozitifliğe katkısı

QFT-Plus testi pozitif COVID-19 hastalarında (n=6) her iki tüpün (TB1 ve TB2), izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %66,6 (n=4), %0 (n=0) ve %33,3 (n=2) tespit edildi. QFT-Plus testi pozitif COVID-19 olmayan hastalarda (n=427) her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %63,2 (n=270), %20,1 (n=86) ve %16,6 (n=71) bulundu. COVID-19 grubunda hasta sayısı az olduğu için pozitiflik oranlarının sadece tanımlayıcı analizi yapıldı. Sonuçlar tablo-21'de gösterildi.

Tablo 21. QFT-Plus pozitif hastalarda COVID-19 durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların COVID-19 olmayan hasta grubu ile karşılaştırılması

QFT-Plus pozitif hastalarda COVID-19 durumuna göre TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ve oranların COVID-19 olmayan hasta grubu ile karşılaştırılması

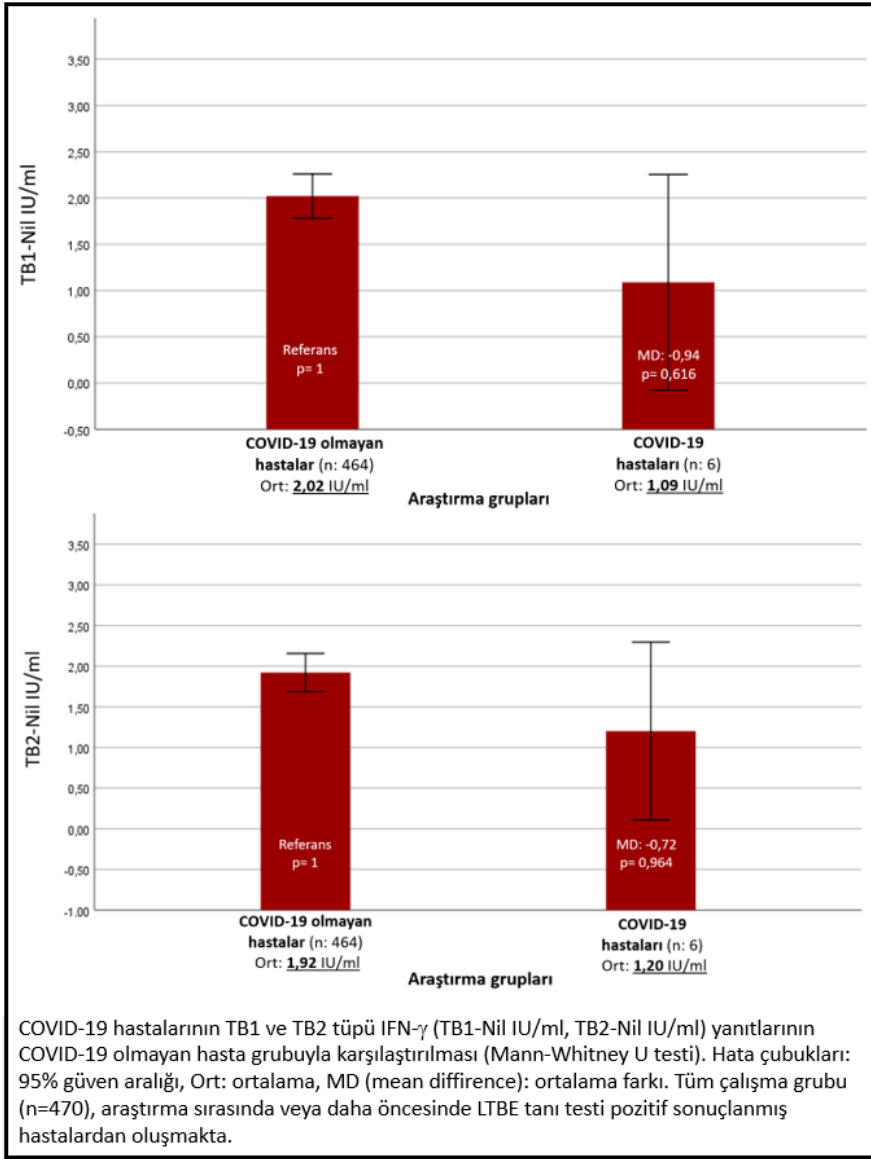
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TB1 ve TB2 pozitif		TB1 (+) TB2 (-)			TB1 (-) TB2 (+)		
		Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	p değeri ^(a)	Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	p değeri ^(a)
COVID-19 olmayan hastalar (Referans)	427	270	%63,2	86	%20,1	1	71	%16,6	1
COVID-19 hastaları	6	4	%66,6	0	%0	(Δ)	2	%33,3	(Δ)
Total hastalar	433	274	%63,3	86	%19,9		73	%16,9	

(a): COVID-19 olmayan hastalarla ki-kare testiyle karşılaştırılması, (Δ): Hasta sayısı sınırlı olduğu için analiz yapılamadı.

4.8.4. İnterferon-γ yanıtının değerlendirilmesi

İnterferon-γ yanıtları hem TB1 hem TB2 tüpünden, Nil tüpündeki IFN-γ değeri çıkarılarak hesaplandı (TB1-Nil, TB2-Nil IU/ml). LTBE tanı testi pozitif sonuçlanmış (araştırma sürecinde veya daha öncesinde) COVID-19 hastalarının (n=6) TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **1,09 IU/ml** (Std:±1,1) ve **1,2 IU/ml** (Std:±1) saptandı. COVID-19 olmayan hastaların ise TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **2,02 IU/ml** (Std:±2,6) ve **1,92 IU/ml** (Std:±2,6) tespit edildi.

COVID-19 hastalarının diğer grup ile arasındaki ortalama farkı TB1’de -0,94 IU/ml, TB2’de -0,72 IU/ml saptandı (p> 0,05). COVID-19 hasta sayısının az olması (n=6) analizin kısıtlılığı oldu. IFN-γ yanıtının ortalamaları ve analizleri şekil-18’da gösterildi.



Şekil 18. COVID-19 hastalarının TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ (TB1-Nil IU/ml & TB2-Nil IU/ml) yanıtlarının COVID-19 olmayan hasta grubuyla karşılaştırılması

4.9. Diğer biyolojik ajanların tedavisini alan hastalarda (IL-1 inhibitörü, IL-6 inhibitörü veya IL-12 inhibitörü) LTBE tanı testlerinin performansı

4.9.1. Hasta grupları, QTF-Plus sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi

Çalışmada kültür pozitifliği olmayan 2796 kişinin %0,14'ü (n=4) IL-1 inhibitörü, %0,50'si (n=14) IL-6 inhibitörü, %0,07'si IL-12 inhibitörü tedavisi aldığı gözlemlendi. QTF-Plus testi IL-1 inhibitörü kullanan hastaların (n=4) %50'sinde (n=2), IL-6 inhibitörü kullanan hastaların (n=14) %28,6'sında (n=4), IL-12 inhibitörü kullanan hastaların (n=2) hepsinde (n=2) pozitif saptanırken üç grupta da herhangi bir belirsiz sonuç saptanmadı (n=0). QTF-Plus testinin diğer biyolojik ajanlardan tedavi alan hastalara göre tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması tablo-22'de gösterildi.

Tablo 22. Diğer biyolojik ajanların (IL-1/6/12 inhibitörleri) tedavisini alan hastalara göre QFT-Plus testinin tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması

Diğer biyolojik ajanların (IL-1/6/12 inhibitörleri) tedavisini alan hastalara göre QFT-Plus testinin tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması									
Araştırma grupları	Hasta sayısı	Yaş ortalaması (±Std; min-max)	Cinsiyet (n, satır %)		Toplam hastalar içerisindeki yüzdesi (sütun %)	Negatif (n, satır %)	Pozitif (n, satır %)	Belirsiz (n, satır %)	Belirsizlik oranlarının analizi
IL-1 inhibitörü kullananlar (anakinra ve kanakinumab)	4	11,8 (±4,8; 6-17)	3 (75%)	1 (25%)	0,14%	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	(Δ)
IL-6 inhibitörü kullananlar (tocilizumab)	14	43,4 (±15,8; 17-64)	0 (0%)	14 (100%)	0,50%	10 (71,4%)	4 (28,6%)	0 (0%)	(Δ)
IL-12 inhibitörü kullananlar (ustekinumab)	2	43 (±25,5; 25-61)	1 (50%)	1 (50%)	0,07%	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	(Δ)
Tüm hastalar	2796	44,9 (±20,7; 0-95)	1345 (48,1%)	1451 (51,9%)	100%	2346 (83,9%)	433 (15,5%)	17 (0,6%)	

(Δ): Belirsizlik oranı %0 olduğu için herhangi bir grup ile karşılaştırma yapılmadı.

4.9.2. Uyum analizi

TDT uygulanan ve IL-1/6/12 inhibitörü kullanan hasta saptanmadı.

4.9.3. TB1 ve TB2'nin QFT-Plus pozitifliğe katkısı

QFT-Plus testi pozitif IL-1 inhibitörü kullanan hastalarda (n=2) her iki tüpün (TB1 ve TB2), izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %50% (n=1), %0% (n=0) ve %50% (n=1) tespit edildi.

QFT-Plus testi pozitif IL-6 inhibitörü kullanan hastaların (n=4) hepsinde her iki tüp (TB1 ve TB2) pozitif bulundu. IL-12 inhibitörü kullanan hastalarda (n=2) her iki tüpün (TB1 ve TB2), izole TB1 ve izole TB2'nin pozitiflik oranları sırasıyla %50 (n=1), %50 (n=1) ve %0 (n=0) saptandı. Hasta sayısı gruplarda sınırlı olduğu için sadece tanımlayıcı analiz yapıldı. Sonuçlar tablo-23'de gösterildi.

Tablo 23. QFT-Plus pozitif ve IL-1/6/12 inhibitörü tedavisi alan hastalarda TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları

QFT-Plus pozitif ve IL-1/6/12 inhibitörü tedavisi alan hastalarda TB1 ve TB2 tüplerinin pozitiflik oranları ^(a)							
Araştırma grupları	Hasta sayısı	TB1 ve TB2 pozitif		TB1 (+) TB2 (-)		TB1 (-) TB2 (+)	
		Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	Hasta sayısı	Yüzde (satır %)	Hasta sayısı	Yüzde (satır %)
IL-1 inhibitörü kullananlar (anakinra ve kanakinumab)	2	1	50%	0	0%	1	50%
IL-6 inhibitörü kullananlar (tocilizumab)	4	4	100%	0	0%	0	0%

IL-12 inhibitörü kullananlar (ustekinumab)	2	1	50%	1	50%	0	0%
Tüm hastalar	433	274	63,3%	86	19,9%	73	16,9%

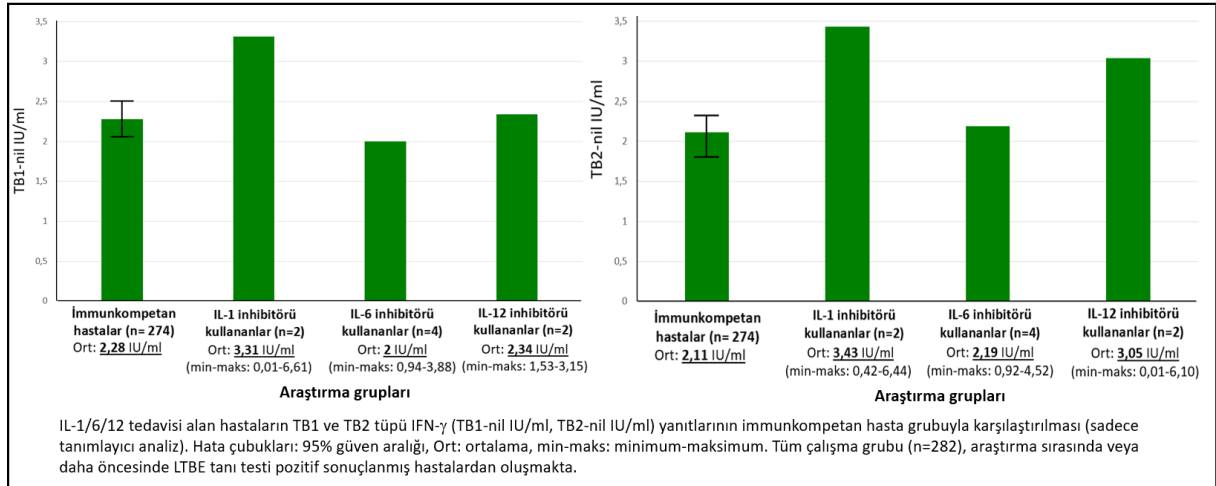
(a): Hasta sayısı sınırlı olduğu için herhangi bir grup ile ki-kare testi analizi yapılamadı.

IL-1/6/12: İnterlökin-1/6/12

4.9.4. İnterferon-γ yanıtının değerlendirilmesi

İnterferon-γ yanıtları hem TB1 hem TB2 tüpünden, Nil tüpündeki IFN-γ değeri çıkarılarak hesaplandı (TB1-Nil, TB2-Nil IU/ml). LTBE tanı testi pozitif sonuçlanmış (araştırma sürecinde veya daha öncesinde) hastalarda analiz uygulandı. IL-1 inhibitörü kullanan hastaların (n=2) TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **3,31 IU/ml** (minimum-maksimum [min-maks]: 0,01-6,61) ve **3,43 IU/ml** (min-maks: 0,42-6,44) tespit edildi. IL-6 inhibitörü kullanan hastaların (n=4) TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **2 IU/ml** (min-maks: 0,94-3,88) ve **2,19 IU/ml** (min-maks: 0,92-4,52) bulundu. IL-12 inhibitörü kullanan hastaların (n=2) TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ yanıtı ortalaması sırasıyla **2,34 IU/ml** (min-maks: 1,53-3,15) ve **3,05 IU/ml** (min-maks: 0,01-6,10) saptandı.

Gruplarda hasta sayısı sınırlı olduğu için sadece tanımlayıcı analiz uygulandı. IFN-γ yanıtının değerleri immüno kompetan hasta grubu ile birlikte şekil-19'da gösterildi.



Şekil 19. IL-1/6/12 tedavisi alan hastaların TB1 ve TB2 tüpü IFN-γ (TB1-nil IU/ml, TB2-nil IU/ml) yanıtlarının immüno kompetan hasta grubuyla karşılaştırılması (sadece tanımlayıcı analiz)

Ort: Ortalama, Min-maks: Minimum-maksimum

4.10. Test isteğinin yoğun olduğu hastalıklarda LTBE tanı testlerinin performansı

4.10.1. Hasta grupları, QTF-Plus sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi

Araştırmanın bu kısmında, QTF-Plus test isteğinin en çok uygulandığı ilk 5 hastalık grubunda analiz yapıldı. Bu gruptaki analizin amacı QTF-Plus testinin en sık istendiği hastalıkların gözlemlenmesi, testin bu hastalıklarda kullanılabilirliğinin değerlendirilmesidir. Bu nedenle sadece QTF-Plus testinin tanımlayıcı sonuçları ve testin belirsizlik oranları incelendi.

Araştırmanın yapıldığı 2796 hasta içerisinde QTF-Plus test isteğinin en çok olduğu ilk 5 hastalık yüksek orandan düşüğe doğru, %36,3 (n=1014) romatolojik hastalıklar, %11,8 (n=330) DPAH, %4,9 (n=138) enflamatuvar bağırsak hastalıkları, %1,8 (n=49) pemfigus vulgaris, %1,1 (n=30) multiple skleroz şeklinde saptandı.

Romatolojik hastalıklar grubunun (n=1014) %35,1'i erkek (n=356), %64,9'u (n=658) kadın, yaş ortalaması 43,7 ($\pm 18,9$; 1-90) bulundu. Hastaların %14,6'sında (n=148) QTF-Plus testi pozitif saptanırken, %0,2'si (n=2) belirsiz sonuçlandı.

DPAH grubunun (n=330) %48,8'i erkek (n=161), %51,2'u (n=169) kadın, yaş ortalaması 59,2 ($\pm 14,8$; 12-86) tespit edildi. Hastaların %25,5'inde (n=84) QTF-Plus testi pozitif saptanırken, %0,3'ü (n=1) belirsiz sonuçlandı.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları grubunun (n=138) %64,5'i erkek (n=89), %35,5'i (n=49) kadın, yaş ortalaması 42,1 ($\pm 16,8$; 8-80) saptandı. Hastaların %11,6'sında (n=16) QTF-Plus testi pozitif saptanırken, %1,4'ü (n=2) belirsiz sonuçlandı.

Pemfigus vulgaris grubunun (n=49) %44,9'u erkek (n=22), %55,1'i (n=27) kadın, yaş ortalaması 54,8 ($\pm 15,8$; 15-80) bulundu. Hastaların %26,5'inde (n=13) QTF-Plus testi pozitif saptanırken herhangi bir belirsiz sonuç saptanmadı.

Multiple skleroz grubunun (n=30) %43,3'ü erkek (n=13), %56,7'si (n=17) kadın, yaş ortalaması 40,4 ($\pm 8,6$; 26-56) tespit edildi. Hastaların %16,7'sinde (n=5) QTF-Plus testi pozitif saptanırken herhangi bir belirsiz sonuç saptanmadı.

Belirsizlik oranlarının analizinde, belirsizlik oranı belirgin yüksek ($p < 0,05$) bir grup gözlemlenmedi. Hatta romatolojik hastalıklar grubunun daha düşük bulundu. Bununla birlikte DPAH ve pemfigus vulgaris gruplarında QTF-Plus pozitiflik oranı belirgin yüksek tespit edildi ($p < 0,05$). Ayrıca yaş ortalamaları da sadece bu iki grupta fark edilir bir şekilde yüksek bulundu ($p < 0,05$). QTF-Plus testinin bu gruplardaki tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının analizi tablo-24'de gösterildi.

Tablo 24. QFT-Plus test isteğinin yoğun olduğu hastalık gruplarında testin tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması

QFT-Plus test isteğinin yoğun olduğu hastalık gruplarına göre testin tanımlayıcı sonuçları ve belirsizlik oranlarının karşılaştırılması												
Araştırma grupları		Hasta sayısı	Toplam hastalar içerisindeki yüzdesi (sütun %)	Yaş ortalaması ^(a) (±Std; min-max)	Cinsiyet (n, satır %)		Negatif (n, satır %)	Pozitif ^(a) (n, satır %)	Belirsiz (n, satır %)	Belirsizlik oranlarının karşılaştırılması		
					Erkek	Kadın				Ki-kare p değeri	Odds oranı ^(b) (95% GA)	Odds oranı p değeri
Romatolojik hastalık	Var	1014	%36,3%	43,7 (±18,9; 1-90)	356 (%35,1)	658 (%64,9)	864 (%85,2)	148 (%14,6)	2 (%0,2)	p= 0,035	0,23 (0,05-1,02)	p= 0,053
	Yok	1782	%63,7%	45,6 (±21,7; 0-95)	989 (%55,5)	793 (%44,5)	1482 (%83,2)	285 (%16)	15 (%0,8)	1	1	1
Diffüz parankimal akciğer hastalıkları	Var	330	%11,8%	59,2 (±14,8; 12-86)	161 (%48,8)	169 (%51,2)	245 (%74,2)	84 (%25,5)	1 (%0,3)	0,448	0,46 (0,06-3,52)	p= 0,459
	Yok	2466	%88,2%	43 (±20,7; 0-95)	1184 (%48)	1282 (%52)	2101 (%85,2)	349 (%14,2)	16 (%0,6)	1	1	1
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Var	138	%4,9%	42,1 (±16,8; 8-80)	89 (%64,5)	49 (%35,5)	120 (%87)	16 (%11,6)	2 (%1,4)	p= 0,192	2,59 (0,59-11,44)	p= 0,209
	Yok	2658	%95,1%	45,1 (±20,9; 0-95)	1256 (%47,3)	1402 (%52,7)	2226 (%83,7)	417 (%15,7)	15 (%0,6)	1	1	1
Pemfigus vulgaris	Var	49	1,8%	54,8 (±15,8; 15-80)	22 (%44,9)	27 (%55,1)	36 (%73,5)	13 (%26,5)	0 (%0)	(Δ)		
	Yok	2747	98,2%	44,8 (±20,8; 0-95)	1323 (%48,2)	1424 (%51,8)	2310 (%84,1)	420 (%15,3)	17 (%0,6)	1	1	1
Multiple skleroz	Var	30	1,1%	40,4 (±8,6; 26-56)	13 (%43,3)	17 (%56,7)	25 (%83,3)	5 (%16,7)	0 (%0)	(Δ)		
	Yok	2766	98,9%	45 (±20,8; 0-95)	1332 (%48,2)	1434 (%51,8)	2321 (%83,9)	428 (%15,5)	17 (%0,6)	1	1	1
Tüm hastalar		2796	100%	44,9 (±20,7; 0-95)	1345 (%48,1)	1451 (%51,9)	2346 (%83,9)	433 (%15,5)	17 (%0,6)			

(a): Yaş ortalamaları ve QFT-Plus pozitiflik oranı sadece diffüz parankimal akciğer hastalıkları ile pemfigus vulgaris gruplarında anlamlı yüksek bulundu (p<0,05; T-testi ve ki-kare), (b): Multinomial lojistik regresyon, (Δ): Belirsizlik oranı %0 olduğu için karşılaştırma yapılmadı.

GA: Güven aralığı

Yaş farkının anlamlı olduğu bu iki grupta (DPAH ve pemfigus vulgaris), aynı analiz yaş gruplarına bölünerek tekrarlandı. Erişkin ve yaşlı hasta grubu içerisinde pemfigus vulgaris hastalarının QFT-Plus pozitiflik oranı anlamlı bir fark oluşturmadı (p> 0,05), çocuk hasta sayısı ise kısıtlıydı (n=1). DPAH'ın QFT-Plus pozitiflik oranı yaşlı hasta grubu içerisinde anlamlı bir fark oluşturmazken, erişkin hasta grubu içerisinde belirgin yüksek bulundu (p=0,04). Çocuk hasta sayısı ise kısıtlıydı (n=2). Elde edilen sonuçlar tablo-25'de sunuldu.

Tablo 25. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ve pemfigus vulgarisin yaş grupları içerisindeki QFT-Plus sonuçları

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları ve pemfigus vulgarisin yaş grupları içerisindeki QFT-Plus sonuçları										
Araştırma grupları	Yaş grubu	Araştırılan hastalık	Hasta sayısı	Yaş ortalaması (±Std)	Cinsiyet (n, satır %)		Negatif (n, satır %)	Belirsiz (n, satır %)	Pozitif (n, satır %)	Pozitiflik oranlarının karşılaştırılması
					Erkek	Kadın				Ki-kare p değeri
Diffüz parankimal akciğer hastalıkları	Çocuk	Var	2	14,5 (±3,5)	1 (%50)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	1 (%50)	(Δ)
		Yok	376	10,5 (±4,9)	184 (%48,9)	192 (%51,1)	355 (%94,4)	1 (%0,3)	20 (%5,3)	
	Erişkin	Var	132	45,1 (±10,6)	59 (%44,7)	73 (%55,3)	105 (%79,5)	0 (%0)	27 (%20,5)	p=0,04
		Yok	1482	40,7 (±11,7)	728 (%49,1)	754 (%50,9)	1287 (%86,8)	5 (%0,3)	190 (%12,8)	
	Yaşlı	Var	196	69,2 (±6,1)	101 (%51,5)	95 (%48,5)	139 (%70,9)	1 (%0,5)	56 (%28,6)	p=0,149
		Yok								

		Yok	608	68,9 (±7,1)	272 (%44,7)	336 (%55,3)	459 (%75,5)	10 (%1,6)	139 (%22,9)	
Pemfigus vulgaris	Çocuk	Var	1	15 (tek hasta)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	(Δ)
		Yok	377	10,5 (±4,9)	185 (%49,1)	192 (%50,9)	355 (%94,2)	1 (%0,3)	21 (%5,6)	
	Erişkin	Var	24	43,9 (±11,2)	12 (%50)	12 (%50)	20 (%83,3)	0 (%0)	4 (%16,7)	p=0,866
		Yok	1590	41 (±11,6)	775 (%48,7)	815 (%51,3)	1372 (%86,3)	5 (%0,3)	213 (%13,4)	
	Yaşlı	Var	24	67,3 (±6)	10 (%41,7)	14 (%58,3)	15 (%62,5)	0 (%0)	9 (%37,5)	p=0,273
		Yok	780	69 (±7)	363 (%46,5)	417 (%53,5)	583 (%74,7)	11 (%1,4)	186 (%23,8)	
Tüm hastalar			2796	44,9 (±20,7; 0-95)	1345 (%48,1)	1451 (%51,9)	2346 (%83,9)	17 (%0,6)	433 (%15,5)	
(Δ): Hasta sayısı sınırlı olduğu için karşılaştırma yapılamadı.										

5. TARTIŞMA

LTBE, hücreyel immün yanıtın biyobelirteçlerinden faydalandığı, patojenik değil operasyonel bir tanıdır. Tanısı ise çalışma prensibi bu biyobelirteçler üzerinden olan IGST ve TDT'lerin pozitifliği aracılığıyla yapılmaktadır. IGST ve TDT'ler LTBE tanısının merkezinde yer aldığı için yalancı pozitifliği ayırt edebilecek veya testlerin performansını karşılaştırılabilecek kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. LTBE'nin kesin tanısı olmadığı için de araştırmalar ve analizler bu operasyonel tanım (IGST veya TDT pozitifliği) üzerinden yapılmaktadır. Bununla beraber, *M. tuberculosis* kültürü pozitif hastalar, basil ile karşılaştığı kanıtlanmış hasta grubu olduğu için duyarlılık analizleri bu grup içerisinde uygulanabilmektedir. Çalışmamızda da LTBE tanısında yaşanan bu tür kısıtlılıkları en aza indirmek için testlerin genel performans özellikleri (tanımlayıcı bulgular, QFT-Plus testinin belirsizlik oranı, TB1 ve TB2 tüpü pozitifliği, IFN- γ yanıtı ve TDT ile uyumu) kültür pozitifliği olmayan (aktif tüberküloz enfeksiyonu bulunmayan) hastalarda (n=2796) değerlendirilirken, QFT-Plus ve TDT'nin duyarlılığı kültür pozitif (n=84) hastalarda analiz edilmiştir (2,38,78).

Bununla birlikte DSÖ'nün tüberküloza yönelik hedeflerine ulaşabilmek için aktif tüberküloz hastalarının tedavi edilmesi, yüksek riskli bireylerin taranması ve aktif tüberküloza ilerleme riski olan hastalara önleyici ilaç tedavisinin sağlanması büyük önem arz etmektedir. IFN- γ gibi immün elementlerin araştırılması ise, kimlerin tüberküloz riski altında olduğunun ön görülmesi için değerlidir. Dolayısıyla bu çalışmada LTBE tanı testlerinin performansı geniş bir hasta kitlesinde (n=2796) ve çok çeşitli klinik hastalıklarda araştırılmış, tüberküloza özgü IFN- γ yanıtına yönelik kapsamlı veri elde edilmiştir. LTBE tanısıyla ilgili elde edilen verilerin literatüre değerli katkıları olacaktır. Bulguların sunulduğu sıraya paralel olarak analiz sonuçları yazının devamında tartışılmıştır (2,38).

Araştırma gruplarının özellikleri

Çalışmamızda, Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında, rutin işleyiş sırasında QFT-Plus testi uygulanan, kültür pozitifliği olmayan toplam 2796 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %48,1'i (n=1345) erkek, %51,9'u (n=1453) kadın bulunmuştur. Araştırmamızın genelinde erkek ve kadın oranı birbirine yakın saptanmış ($p > 0,05$), test isteği cinsiyete göre homojen dağılmıştır. Her bir araştırma grubunun kendi düzeyinde geniş kapsamda olması (örneğin 132 HIV enfeksiyonu, 26 primer immün yetmezlik, 24 kök hücre nakli, 48 solid organ nakli, 23 KBY, 330 DPAH gibi) çalışmaya özgün değer katmıştır. İmmünkompromize hastalar QFT-Plus test isteğinin önemli bir bölümünü oluşturmuştur (%41,3). Tüberküloz reaktivasyonu için riskli olmaları test isteğini bu grupta yoğunlaştırmıştır.

LTBE tanı testlerinin çalışma prensibinde lenfositlerin sayısı kritik rol almaktadır. Çalışmamızdan daha önce yapılmış araştırmalarda lenfosit sayısının QFT-G (eski IGST

yöntemi) ve ELISPOT performansını etkilediği saptanmış. (79,80). Bu çalışmada ise güncel bir IGST metodu olan QFT-Plus testinin 500 (hastaların %17,9'u) lenfopeni hastasındaki performansı değerlendirilmiştir.

Bununla birlikte hastanemizde (EÜTF) 2013-2015 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, 2 yıl içerisinde 1455 QFT-G testi çalışılmışken hastaların %18,4'ünün (n=268) TDT sonucuna ulaşılmış, araştırmamızda ise yaklaşık 1.5 yıl içerisinde 2880 QFT-Plus testi (84'ü kültür pozitif hasta) çalışılmışken hastaların %4,4'ünün (n=128; 3'ü kültür pozitif hasta) TDT sonucuna ulaşılmıştır (78). EÜTF'de zaman içerisinde LTBE tanı testi olarak IGST yönünde yoğunlaşma varken, TDT tercihi çarpıcı bir şekilde azalmıştır. TDT'nin zahmetli olması ve ikinci kez hasta görüşmesi gerektirmesi, yeni nesil IGST metotlarının ise kolaylığı ve eş zamanlı birden çok hastada çalışılabilmesi test tercihini etkileyen önemli faktörler olabilir. Ek olarak araştırmamızdaki çocuk hastaların %17,7'sinin TDT sonucuna ulaşılmıştır, oranın bu grupta daha yüksek seyretmesi ve eski (2013-2015) yıllardaki orana daha yakın olması IGST'nin çocuk hastalarda kullanımına yönelik klinik sahada hala belirli çekincelerin olduğunu göstermiştir. Kan almadaki zorluklar ve testin çocuk yaş grubundaki duyarlılığına yönelik kısıtlılıklar altta yatan etmenler olabilir (81). Yine bununla uyumlu bir şekilde erişkin ve yaşlı hasta grubunda QFT-Plus testi daha fazla sayıda istenmiştir (Tablo-6).

Araştırmanın COVID-19 pandemisi ile eş zamanlı başlamış olması, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında QFT-Plus testi uygulanan 70 hastanın analiz edilmesini sağlamıştır. SARS-CoV-2'nin, konağın immün sisteminde çöküşe neden olabileceği bilinmekle birlikte yapılan bir araştırmada COVID-19 hastalarında mononükleer hücrelerden IFN- γ ve TNF- α salınımının %50 azaldığı saptanmış (68). Fiziopatolojik süreçteki bu olaylar göz önünde bulundurularak QFT-Plus testinin performansı COVID-19 hastalarında da ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir.

Bunlara ek olarak Ocak 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında red edilen 18 örneğin %88,9'u (n=16) QFT-Plus testine spesifik olan tüplerin haricinde başka tüplerde gönderilmiş kan örnekleriydi, %11,1'i (n=2) ise kan dışındaki numunelerdi. Bu da göstermektedir ki QFT-Plus testinde yapılan en çok hata testin serolojik kan tüpleriyle karıştırılmasıdır. QFT-Plus testindeki tüplerin duvarı özel antijenler içerdiği için standart serolojik tüpler alternatif olarak kullanılamaz. İkinci yapılan hata da kan dışında solunum, idrar ve bosa gibi kan dışı numunelerden testin çalışılabilmesi kanısındır. Araştırmamızda EÜTF'nin QFT-Plus testi red oranı %1'in altında saptanmıştır. QFT-Plus testi gibi IGST hizmeti sunan hastanelerde hata oranının düşük tutulması için klinik sahada hizmet veren tüm sağlık çalışanlarının metodun prensibi hakkında bilgilendirilmesi gereklidir. Kan alan hemşire veya sağlık çalışanının uygun hangi tüpü seçeceğini, kan aldıktan sonra antijenlerin kana dağılması için tüplerin mutlaka ters

düz edilmesi gerektiğini bilmesi gerekir. Tetkiği isteyen doktor testin endikasyonlarına hakim olmalıdır (tedavi takibi veya yetişkinde aktif tüberküloz tanısı için kullanılamayacağı gibi). Örneği taşıyan personelin, ekibin örneği uzun süre bekletmemesi, dondurmaması gerektiğini bilmesi lazımdır. Aynı şekilde örneği kabul eden ve çalışan laboratuvar ekibinin de testin prensiplerine hakim olması elzemdir. Özellikle rutin seroloji tetkiklerinden farklı olarak bu özel tüplerin etüvde inkübe edildiği ardından işlemlerin uygulandığı atlanılmamalıdır (55).

Tüberküloz prevalansı

Dünya genelinde LTBE olgu sayısı 1990 yılında 1.599.070.892 iken 2019'da 1.799.195.771'e yükselmiş, lakin LTBE prevalansı 1990'da %30,66 iken 2019'da %23,67'e düşmüştür (4). Ülkemizde ise LTBE olgu sayısı 1990'da 19.941.454 iken 2019'da 14.694.116'ya azalmış, LTBE prevalansı ise 1990'da %34,27 iken 2019'da %21,96'a düşmüştür (4). Çalışmamızda ise 2020-2021 yıllarında QFT-Plus testinin pozitiflik oranı %15,5, TDT-10mm'nin %15,2, TDT-15mm'nin %13,6 bulunmuştur. *Ding ve ark.*'lerinin yaptığı bir araştırmada (4) ise 2019'da gelişmiş ülkelerin prevalansları Birleşik krallık'da %8,14, Almanya'da %7,85, Fransa'da %7,29 saptanmıştır. Görülmektedir ki Türkiye'de LTBE prevalansı 1990 yılında dünya ortalamasının üzerinde sonuçlanmışken, 2019-2021 yılına kadar azalış trendini sürdürmüş (Şekil-3'deki tüberküloz hızından da yola çıkarak) ve nihayetinde dünya ortalamasının altında seyretmiştir. Ancak göz ardı edilmemelidir ki gelişmiş ülkeler ile kıyaslandığında Türkiye'nin prevalansı hala uzak bir konumda yer almıştır (4,20).

Çalışmamızda aynı zamanda QFT-Plus testi pozitiflik oranı erkeklerde (%17,8) kadınlardan (%13,4) belirgin yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Bu durum, DSÖ raporlarında belirtilen tüberküloz oranının erkekler arasında daha yüksek olması ve tüberkülozun erkekleri daha fazla etkilemesiyle örtüşmektedir. Tüberküloz insidans oranlarındaki cinsiyet farklılıklarını araştıran bir çalışmada erkeklerin insidans oranı net bir şekilde yüksek saptanmış ve bunun olası sebepleri kısmen davranışsal ve kültürel farklılıklarla açıklanmıştır (82). Sosyal temastaki farklılıklar, tüberküloza yakalanma riski ile ilişkilendirilen alkol ve sigara tüketimi gibi faktörler ön plana çıkmıştır (1,82).

Bununla birlikte bu araştırmamızda çocuktan yaşlıya doğru QFT-Plus testinin pozitiflik oranında belirgin artış saptanmıştır (çocuk, erişkin ve yaşlı tüm karşılaştırmalarda $p<0,001$). QFT-Plus testinin pozitifliği çocuklarda %5,6, erişkinlerde %13,4, yaşlılarda %24,2 tespit edilmiştir (Tablo-6). Bu durum Türkiye ve İzmir'de tüberküloz olgu hızının yaş ile birlikte artışıyla uyumlu bulundu (Şekil-10). Yapılan araştırmalarda da LTBE'nin 20-79 yaş arasında yoğunlaştığı bulunmuştur (4).

Tüberküloz olgu hızı ve insidansı

Ding ve ark.'ların yürüttüğü bir araştırmaya (4) göre dünya genelinde 2015-2020 yılları arasında tüberküloz insidansı yılda yaklaşık %2 oranında azalsa da toplam biriken azalma %11 (DSÖ'nün %20'lik hedefinin sadece yarısı) olmuştur. DSÖ 2023 tüberküloz raporuna göre, 2022 yılı tahmini tüberküloz insidansı ise 133 (yılda 100.000 nüfus başına yeni vaka) bulunmuştur. İnsidans 2022 yılında 2015'e kıyasla %8,7 oranında azalmıştır (1). Bu oran DSÖ 2025 hedefinin çok uzağındadır (%50 azalma hedefi). Tüberküloz tanı ve tedavi süreci özellikle COVID-19 salgını nedeniyle ciddi darbe almıştır. Pandemide hastaların sağlık hizmetine ulaşımı zorlaşmış, tanı testleri ve tüberküloz bildirimlerinde önemli aksaklıklar yaşanmıştır. Bunun sonucunda da DSÖ'nün 2020 ve 2024 hedeflerine uzak kalınmıştır. Bu sebeple 2023 yılında üst düzey bir toplantı ihtiyacı doğmuş yeni 2027 hedefleri belirlenmiştir. COVID-19'un bu etkilerini hafifletmek için olgu raporlama süreçlerinin iyileştirilmesi, maliyet etkin tarama stratejilerinin geliştirilmesi, aşılama kapsamının (SARS-CoV-2 ve BCG) artırılması gerekli görülmüştür (1,4).

Bunun yanında çalışmamızda ulusal olgu hızı (2018), İzmir olgu hızı ve QFT-Plus pozitifliği yaş grupları boyunca (0-4, 5-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, ≥ 65 yaş) birbirine paralel grafikler oluşturmuştur (şekil-10). Bu da ülkemizde tüberkülozun yaşa göre eğilimini göstermektedir. Ek olarak 2018 ulusal olgu hızı (ortalama: 14,4/yüz binde) 2020-2021 İzmir olgu hızından (ortalama: 10,5/yüz binde) tüm yaş gruplarında daha yüksek oranda bulunmuştur (Şekil-10). Aradaki farkın nedenleri, tüberküloz olgu hızının yıllardır azalma trendinde olması (Şekil-3), pandemi döneminde tanı ve bildirimlerin kısıtlanması ve İzmir'in Türkiye'de gelişmiş büyük bir şehir olması olabilir. Son T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Raporu'nda (2020) olgu hızı 2018'e kadar olduğu için çalışmamızdaki bulgular kısmen pandemi dönemine ait ulusal veriye katkı sağlamıştır. Ayrıca TDT ise iki olgu hızı grafiğine de paralel olmayan bir eğim izlemiştir (Şekil-10). Tüberküloz olgu hızı grafiklerine QFT-Plus'ın TDT'den daha belirgin bir paralellik göstermesi, pearson korelasyon katsayısının çarpıcı şekilde yüksek olması (QFT-Plus'ın 0,943 iken, TDT-10mm'in 0,644 ve TDT-15mm'in 0,661) LTBE tanı yöntemi olarak QFT-Plus'ın daha iyi performans gösterdiğine işaret etmiştir.

Tanı testlerinin duyarlılığı

LTBE tanı testlerinin duyarlılıkları ancak referans standartlar kullanılarak tahmin edilebilir. Duyarlılık analizi için önerilen referans standart ise kültürle doğrulanmış tüberküloz olgularında duyarlılığın değerlendirilmesidir (2). Geçmişteki araştırmalarda olduğu gibi bu çalışmada da kültür pozitifliği olan (tüberküloz ile karşılaştığının kesin kanıtı olan; n=84) hasta grubunda duyarlılık analizi uygulanmıştır (83). Tüberküloz hastalarında erkek oranının belirgin yüksek olması ise (erkek:%59,5, kadın: %40,5; $p < 0,001$) LTBE prevalansında bahsedilen cinsiyetler arasındaki farklılık ile uyumlu bulunmuştur.

Araştırmamızda QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları (kültür pozitif hastalarda) sırasıyla %76,2, %72,6 ve %71,4 gözlemlenmiştir, TDT uygulanan üç hasta ise negatif bulunmuştur. Bir sistematik derlemede eski IGST metodu QFT-G'nin duyarlılığını %70, TDT'nin %77 (havuzlanmış veri) saptamıştır (84). Aynı derlemede QFT-G ile QFT-Plus arasında ise %94 uyum ($\kappa=0,81$) tespit edilmiştir (84). Başka bir meta-analizde ise QFT-Plus testinin duyarlılığı %94 (havuzlanmış veri), TB1 ve TB2 duyarlılıkları ise sırasıyla %91 ile %95 (havuzlanmış veri) bulunmuştur (83). Çalışmamızdaki sonuçlar sistemik derleme ve meta-analizler ile birlikte değerlendirildiğinde, QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları derlemedeki QFT-G seviyesinin üzerinde ancak diğer meta-analizdeki QFT-Plus düzeyinin altında sonuçlanmıştır. Araştırmamızda hem immüno Kompromize hasta oranının yoğun olması (%31) hem de immüno Kompromize hastalarda QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıklarının sırasıyla %65,4, %65,4 ve %61,5 oranlarında düşük düzeyde seyretmesi etkili faktörler olabilir. Ancak immüno kompetan hastalarda ise QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları sırasıyla %81, %75,9 ve %75,9 saptanmıştır. Bu değerler derleme içerisindeki diğer duyarlılık sonuçları ile benzer bulunmuştur (84). QFT-Plus duyarlılığı immüno Kompromizasyon durumunda yaklaşık %15,5 azalsa da ki-kare testinde iki grubun oranları birbirine yakın bulundu ($p=0,119$). Bu da QFT-Plus duyarlılığının immüno Kompromizasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturacak kadar azalmadığını göstermiştir. TDT testi ise hem hastanemizde artık fazla tercih edilmediğinden hem de pandemi döneminde oluşturduğu temas riskinden dolayı sadece üç hastada uygulanmıştır. Üç hastanın da negatif sonuçlanması TDT duyarlılığına yönelik olumsuz bir durum olsa da araştırdığımız gruplarda TDT uygulanmış hasta sayısının daha fazla olduğu analizlere ihtiyaç vardır.

Ek olarak çalışmamızda çeşitli klinik durumlarda da QFT-Plus testinin duyarlılığını analiz edilmiştir. Lenfopenik hastaların QFT-Plus duyarlılığı lenfosit sayısı normal hastalara yakın bulunmuştur (Tablo-7). Ayrıca kültür pozitif sadece üç KBY, iki HIV hastasının TDT sonucuna ulaşılmış olması da çalışmadaki kısıtlılık olmuştur. Bu üç KBY ve iki HIV hastasının QFT-Plus testinin pozitif sonuçlanması olumlu olsa da daha fazla hasta sayısı ile duyarlılık analizinin yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur.

Araştırmamızda yaş grupları değerlendirildiğinde; çocuk, erişkin, yaşlı gruplarında QFT-Plus testinin duyarlılığı sırasıyla %66,7 ($n=3$), %77,7 ($n=40$) ve %75,6 ($n=41$) değerlendirilmiştir. Yaşlı hastalarda duyarlılık erişkin hastalara yakın bulunmuştur ($p=0,84$). Aynı durum TB1 ve TB2 tüplerinde de gözlemlenmiştir. Yaşlı hastalarda klasik tüberküloz semptomları bulunmayabilir, klinik ve radyolojik bulgular görülmeyebilir, ek olarak da birçok eşlik eden komorbiditeler tüberküloz tanı ve tedavisini zorlaştırabilir. Bu nedenle yaşlı hasta grubunda LTBE tanı testlerinin iyi performans gösterebilmesi önemlidir (65). Duyarlılık

analizinde erişkin hasta grubu ile fark oluşturmamaları bu açıdan olumlu bulunmuştur. Çocuk hastaların analizi, sayılarının sınırlı olması nedeniyle kısıtlanmıştır. Ancak *Buonsenso ve ark.*(77)'lerinin hazırladığı bir incelemede çocuk hastalarda QFT-Plus testinin duyarlılığı %54,5-%87,3 arasında saptamıştır. *Nguyen ve ark.* (81)'lerinin yaptığı bir araştırmada ise çocuk hastalarda QFT-Plus testinin genel duyarlılığı %54,5, akciğer ve akciğer dışı tüberküloz enfeksiyonunda (ADTB) ise sırasıyla %82,4 ve %14,3 bulunmuştur. Çalışmamızdaki çocuk hastaların QFT-Plus testi duyarlılığı (%66,7) bu araştırmaların çıkarımlarını desteklemiştir. Ayrıca hastaların üçünün de ATDB (lenfadenit, peritonit ve psoas absesi) olması duyarlılığın bu düzeyde seyretmesine ek bir katkı sağlamış olabilir. Daha fazla hasta sayısı ile immunolojik kapsamda yapılabilecek çalışmalar ATDB ile akciğer tüberkülozu arasında gözlemlenen farkın aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Ek olarak, TB1 ve TB2 tüplerinin duyarlılıkları ile QFT-Plus testi duyarlılığı arasında hem tüm hastaların genelinde hem de araştırma gruplarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Tüplerin izole duyarlılıkları herhangi bir klinik faktör nedeniyle değişmemiştir.

İmmüno-kompromize hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı

İmmüno-kompromize hastalarda tüberküloz riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda tüberkülozun erken tanısı ve hızlı tedavisi, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından önemlidir (85).

Ancak IGST'lerin önemli bir dezavantajı, tüberküloza özgü antijenlere verilen immun yanıtın, belirsiz sonuç varlığında yorumlanamaması ve LTBE tanısını engellemesidir. Belirsiz sonuçlar iki nedenden dolayı ortaya çıkabilir: mitojen tüpte düşük IFN- γ üretiminin veya Nil'de herhangi bir uyarıcı antijen bulunmaz iken yüksek IFN- γ seviyelerinin saptanmasıdır. Geçmiş IGST çalışmalarında (eski metotlarda), özellikle düşük mitojen yanıtından dolayı immüno-kompromize hastalarda belirsiz oranı belirgin yüksek saptanmıştır. Belirsizliğin herhangi bir durumda artışı o hasta grubunun LTBE açısından yönetimini zorlaştırır, alternatif kullanılabilecek LTBE tanı testine ihtiyacı artırır (86,87). Çalışmamızda ise hastaların genelinde, immüno-kompromize ve immüno-kompetan hastalarda belirsizlik oranı sırasıyla %0,6 (n=17), %0,3 (n=4), %0,8 (n=13) tespit edilmiştir. Belirsiz sonuçların %76,5'inde (n=13) düşük mitojen yanıt, %17,6'sında (n=3) yüksek Nil tüpü yanıtı, %5,9'unda (n=1) hem düşük mitojen yanıt hem yüksek Nil tüpü yanıtı gözlenmiştir. Belirsiz sonuçlanan immüno-kompromize hastaların (n=4) ise %75'inde (n=3) düşük mitojen yanıt bulunmuştur. Ayrıca iki grup (immüno-kompromize ile immüno-kompetan) arasında belirsizlik oranında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,128$; Tablo-8). Hastanemizde QFT-G ile yapılan eski bir araştırmada belirsizlik oranı hastaların genelinde %8,2 iken immüno-kompromize hastalarda %13,5 gözlemlenmiştir (78). Araştırmamızda QFT-Plus'ın belirsizlik oranı hem daha düşük oranlarda

sonuçlanmış hem de immünoompromize hastalarda belirgin bir fark oluşturmamıştır. Yeni nesil IGST yöntemi olan QFT-Plus bu açıdan önemli bir başarı göstermiştir. Aksi takdirde %13,5 gibi bir oran yaklaşık her 7 immünoompromize hastadan birinde LTBE tanısı için karar vermede zorluk yaşanması demektir. Ek olarak testin tekrarı ek maliyete sebep olmakta, yeniden kan alınması hasta konforunu etkilemekte, hatta anemik hastalarda (örneğin hematolojik maligniteli) anemi tedavisine zarar vermektedir.

Ayrıca primer immün yetmezlik, kök hücre nakli, solid organ nakli, hematolojik malignite ve HIV hastalarında QFT-Plus testi belirsiz sonuç vermemiştir. Benzer şekilde, immünoompresyonun ciddi seyrettiğin bu hasta gruplarında da QFT-Plus testi LTBE yönetimini kolaylaştırmıştır. Özellikle kronik granümatöz hastalarında (n=9), IFN- γ kullanımına bağlı Nil tüpünde belirgin artış veya hücresele immün yanıt defektinden kaynaklı mitojen tüpünde düşük yanıt (Nil veya mitojene bağlı belirsiz sonuç) saptanmaması dikkat çekici bulunmuştur.

LTBE tanı testlerinin uyumu değerlendirildiğinde, çalışmamızın genelinde QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm ve TDT-15mm arasındaki korelasyon kat sayısı 0-0.2 aralığında saptanmışken KU%'si %70-80 arasında bulunmuştur. Her iki testin uyumu genel olarak çok düşük seviyede gözlemlenmiştir. *Venkatappa ve ark.*'ların yaptığı bir çalışmada da (88) QFT-Plus'ın TDT ile KU%'si %77, korelasyon katsayısı (0,46) orta düzeyde tespit edilmiştir. *Ayubi ve ark.*'larının hazırladıkları bir sistemik derlemede (89) ise QFT-G'nin TDT ile korelasyon kat sayısı (havuzlanmış) 0.40 (GA: 0.34-0.45) gözlemlenmiştir. Hem eski IGST metodunun hem QFT-Plus'ın TDT ile genel olarak iyi düzeylerde uyumu bulunmamaktadır. Araştırmamızda QFT-Plus ile TDT arasında çok düşük korelasyon bulunmuş ve QFT-Plus olgu hızlarına karşı daha yüksek korelasyon göstermiştir (0,943). Bu durum LTBE tanı testi olarak QFT-Plus'ın daha uygun bir tetkik olduğuna işaret etmiştir. TDT'nin özellikle izole değil ikinci bir LTBE tanı testi ile kombine kullanılması gerektiğini göstermiştir. Bunlara ek olarak TB1 ve TB2 arasında ise neredeyse tam uyum (kappa: 0.754) gözlemlenmiştir.

Bununla birlikte immünoompromize hastalarda QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm ve TDT-15mm arasındaki korelasyon kat sayısı 0.1-0.21 aralığında saptanmışken KU%'si %70-80 arasında bulunmuştur. İmmünoompetan hastalarda ise korelasyon kat sayısı 0-0.2 aralığında saptanmışken KU%'si %60-80 arasında bulunmuştur. İmmünoompromizasyon olsun veya olmasın tüm hastaların genelinde olduğu gibi QFT-Plus ile TDT arasında düşük düzeyde uyum saptanmıştır. Özellikle primer immün yetmezlik hastalarında ise KU%'si %57,1 düzeylerine kadar azalmıştır. HIV (n=1), solid organ nakli (n=3) ve kanser kemoterapisi alan (n=1) hasta gruplarında sonuçların tam uyumu (%100) olumlu bulunsada hasta sayısının daha fazla olduğu analizlere ihtiyaç duyulmuştur. Aynı durum hematolojik maligniteli hastanın (n=1) uyumsuz sonuçları (tüm korelasyonlar 0/1) için de gözlemlenmiştir. İmmünoompromize grupta

sonuç olarak tüm hasta geneline benzer düşük düzey uyum analizi değerleri elde edilmiştir. Olgu hızı ile düşük düzey uyum gösteren TDT'nin immünkompromize hastalarda da ikinci bir tanı testi ile kombine edilmesi gerekmektedir.

QFT-G'den sonra eklenen TB2 tüpünün testin pozitifliğine katkısı, QFT-Plus testi pozitif hastalarda (n=433), her iki tüpün, izole TB1 ve izole TB2'nin pozitifliği analiz edilerek değerlendirilmiştir. Herhangi bir araştırma grubunda izole TB2 oranının belirgin yüksek olması TB1 pozitif hasta (her iki tüp pozitif ve izole TB1 pozitif) oranının o grupta düşük olduğunu kanıtlamaktadır. Bu da o grupta TB2'nin QFT-Plus pozitifliğine ek katkı sağladığını ispatlamaktadır. Aynı şekilde izole TB1 pozitifliğinin düşük olması ise TB2 pozitif hasta (her iki tüp pozitif ve izole TB2 pozitif) oranının o grupta yüksek olduğunu kanıtlamaktadır. Bu durum da o grupta TB2'nin QFT-Plus pozitifliğine ek katkı sağladığını ispatlamaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlar incelendiğinde (Tablo-10), tüm hastaların (n=433) %16,9'u (n=73) TB2 tüpünün varlığı sayesinde (izole TB2 pozitif) tespit edilmiştir. İmmünkompromize hastalarda ise izole TB2 pozitifliği %21,8 oranıyla immünkompetan hastalardan (%13,7) belirgin yüksek (p=0,028) saptanmıştır. Hatta immünkompromize hastalarda TB2 tüpü, QFT-Plus pozitifliğine 1,75 kat (GA: 1,05-2,91) kadar katkı sağlamıştır. Tüm bu veriler LTBE tanısı için eklenen TB2 tüpünün immünkompromize hastalardaki önemini göstermiştir. Ayrıca kare ve lojistik regresyon analizi yapılamayan primer immün yetmezlikli hastaların %33,3'ünün (n=1), kök hücre nakillilerin %40%'ının (n=2), hematolojik malignitesi olanların %29,4'ünün (n=5), kanser kemoterapisi alanların %55,6%'sının (n=5), HIV hastalarının %30,8'inin (n=4) TB2 tüpü sayesinde pozitif (izole TB2 pozitif) saptanması dikkat çekici bulunmuştur. İmmünkompromize kronik enflamatuvar hastalıklar grubunda ise izole TB2 pozitiflik oranı (%19,4) immünkompetan gruba yakın (p=0,138) gözlemlenmiştir.

Bunlara ek olarak, araştırmamızda IFN- γ yanıtı çeşitli klinik durumlar için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İnterferon-gama, intrasellüler basillerin öldürülmesi için TNF- α ile sinerjik etki gösterir, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin enfeksiyon bölgesine göç etmesini sağlar, makrofajlarda MHC-2 regülasyonunu artırır ve antimikrobiyal etkili metabolitlerin gen transkripsiyonunu indükler. Bu nedenle IFN- γ yanıtının etkilendiği faktörleri bilmek tüberküloz açısından riskli bireylerin tanımlanması için önemlidir. Unutulmamalıdır ki LTBE'de tarama ve tedavi kararı, hastanın taşıdığı risk derecesine göre belirlenmektedir. Bunun için bu risk faktörlerine yönelik elde edilen her bilgi hasta yönetimi için değerlidir (35,58). İlk olarak immünkompromize hastaların IFN- γ yanıtı immünkompetan gruba göre hem TB1 (ortalama farkı: -0,65; p=0,006) hem TB2'de (ortalama farkı: -0,49; p=0,041) belirgin düşük saptanmıştır. İmmünkompromize alt hasta gruplarının hepsinde TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı azalış yönünde olsa da en net azalma (p< 0,05) primer immün yetmezlik, kök hücre nakli ve HIV

enfeksiyonu hastalarında tespit edilmiştir (Şekil-12; hem TB1 hem TB2). Hatta CD4⁺ T hücre sayısı 200 ile 500/mm³ arasındaki HIV hastalarında TB1 ve TB2 IFN- γ yanıtı sırasıyla 0,61 IU/ml ve 0,38 IU/ml düzeylerine kadar düşmüştür. İmmünkompromize kronik enflamatuvar hastalarda ise TB1'deki azalma anlamlı iken ($p < 0,05$) TB2'deki azalma belirgin bulunmamıştır ($p=0,149$). Ancak bu grup içerisinde de özellikle anti TNF- α kullanan hastaların IFN- γ yanıtı belirgin düşük gözlemlenmiştir (Şekil-13; $p < 0,01$). İmmünkompromize hastaların tüberküloz riski taşıdığı bilindiği için (57), IFN- γ yanıtının düşük olması beklenen bir durumdu ancak sonuçlarımız, özellikle primer immün yetmezlik, kemik iliği nakli, HIV ve anti TNF- α kullanan hasta gruplarının daha da yüksek risk taşıdığına işaret etmiştir. Pozitif bir LTBE tanı testi değerlendirilirken bahsedilen bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalar belirgin bir şekilde düşük IFN- γ salınımı göstermiştir.

Sonuç olarak immünkompromize hasta grubunda LTBE tanı testi performansı şu şekilde özetlenebilir: IFN- γ yanıtlarında azalma olsa da QFT-Plus belirsiz sonuç oranında belirgin bir artış veya testin duyarlılığında anlamlı bir azalma gözlemlenmemiştir. Bu durum testin immüsuprese hastalarda kullanılabilirliği için önemli bir avantajdır. Ayrıca eklenen TB2 tüpü QFT-Plus'ın pozitifliğine anlamlı katkı sağlamıştır. TDT'nin ise hem çalışma genelinde hem immünkompromizeler hastalarda QFT-Plus ile korelasyonu çok düşük bulunmuştur. Araştırmamızda olgu hızı ile de düşük uyum gösteren TDT'nin kombine kullanılması önerilmiştir.

Lenfopenik hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı

Çalışmamızda hastaların %17,9'unda ($n=500$) lenfopeni gözlemlenmiştir. Lenfopenik hastaların belirsiz sonuç oranı ise lenfosit sayısı normal hastalardan belirgin yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Ek olarak lenfopeni durumunda belirsizlik oranının 4,13 kata kadar arttığı saptanmıştır (%95 GA: 1,3-10,7). Gruptaki belirsiz sonuçların hepsi ($n=8$) düşük mitojen yanıtına bağlı olduğu tespit edilmiştir. *Jeong ve ark.*'lerinin yaptığı bir araştırmada da QFT-G belirsiz sonuçların lenfosit sayısı ile test orantılı olduğu saptanmış (90). Benzer şekilde belirsiz hastaların mitojen tüplerinde düşük IFN- γ yanıtı gözlemlenmiş (90). LTBE tanısının kritik olduğu bir lenfopeni hastasında belirsiz sonuç nedeniyle zaman kaybı yaşanmaması adına imkan halinde QFT-Plus testinin ikinci bir LTBE tanı testi ile kombine edilmesi önerilir.

Bununla birlikte lenfopenik hastalarda QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm ve TDT-15mm arasındaki korelasyon kat sayısı 0.2-0.41 aralığında saptanmışken KU%'si %70-81 arasında bulunmuştur. Lenfopeni olsun veya olmasın tüm hastaların genelinde olduğu gibi QFT-Plus ile TDT arasında düşük düzeyde uyum saptanmıştır (Tablo-12).

Tablo-13'deki sonuçlar incelendiğinde, lenfopenik hastalar ile lenfosit sayısı normal hasta grubu arasında izole TB1 ve TB2 pozitiflik oranlarında bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak QFT-Plus testi pozitif lenfopenik hastaların ($n=104$) %17,3'ü ($n=18$) TB2 tüpünün varlığı sayesinde (izole TB2 pozitif) tespit edilmiştir. TB2, lenfopenik hastalar için ek bir katkı sağlamamıştır. Ancak tüm hastalarda olduğu gibi (%16,9), lenfopenik hastaların önemli bir kısmında da (%17,3) LTBE tanısına izole bir şekilde aracılık etmiştir.

Lenfopenik hastaların IFN- γ yanıtı lenfosit sayısı normal hasta grubuna göre hem TB1 (ortalama farkı: +0,02; $p=0,954$) hem TB2'de (ortalama farkı: +0,25; $p=0,370$) birbirine yakın saptanmıştır. Lenfosit sayısı $<1000/\mu\text{l}$ (18 yaş üstü) hasta grubunda ise tam tersine IFN- γ yanıtı azalma yönünde sonuçlanmış fakat fark belirgin bulunmamıştır (ortalamaların farkı TB1'de -0,53 IU/ml [$p=0,315$], TB2'de -0,24 [$p=0,634$]). Ancak CD4^+ T hücre düzeyi 200 ile $500/\text{mm}^3$ arasında olan hastalarda IFN- γ yanıtı ortalaması hem TB1 hem TB2'de belirgin azalmıştır (ortalamaların farkı TB1'de -1,39 IU/ml [$p=0,01$], TB2'de -1,47 IU/ml [$p < 0,001$]). Bu grubun hastalarında HIV enfeksiyonu bulunsa da *Al-Aska* ve *ark.*'lerinin yaptığı bir araştırmada (91) tüberkülozun HIV'den bağımsız CD4^+ T hücre lenfopenisi ile de ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak lenfopenik hastalarda QFT-Plus testinin belirsizlik oranı 4,13 kata kadar artmıştır, kritik hastalarda bu nedenle QFT-Plus testi ikinci bir LTBE tanı testi ile kombine edilebilir. QFT-Plus'ın TDT ile uyumu çalışma genelinde olduğu gibi düşük düzeyde sonuçlanmıştır. QFT-Plus testi, lenfopenik hastaların %17,3'ünde ($n=18$) TB2 tüpünün varlığı sayesinde pozitif bulunmuştur ancak TB2'nin bu hasta grubuna özel ek bir katkısı olmamıştır. Bunlara ek olarak toplam lenfosit sayısı azalırken IFN- γ yanıtında belirgin bir düşüş ($p < 0,05$) olmamıştır ancak CD4^+ T hücre sayısındaki azalma IFN- γ yanıtını çarpıcı bir şekilde etkilemiştir. Bu da lenfopeni ile birlikte etkilenen hücre tipinin de önemini göstermiştir. LTBE tanı testi pozitif sonuçlanmış lenfopenik bir hastada tüberküloz reaktivasyon riski hesaplanırken CD4^+ lenfosit sayısı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda LTBE tanı testlerinin performansı

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) immüno Kompromize hastalarda olduğu gibi KBY hastalarında da LTBE tanı testlerinin uygulanmasını önermiştir (92). Çünkü üremi bozulmuş bağışıklık sistemi ile ilişkilendirilmiş, KBY hastalarının LTBE aktivasyonu açısından yüksek risk altında (sağlıklı bir insandan 2,4 kat daha yüksek) oldukları saptanmış (57).

Çalışmamızda hastaların %0,8'inde ($n=23$) KBY gözlemlenmiştir. Belirsiz QFT-Plus testi sonucu KBY hastalarında saptanmamıştır. *Jeong ve ark.*'lerinin QFT-G için yaptıkları bir araştırmada KBY hastalarında belirsizlik oranının 2,84 kata kadar arttığı (oran: %21,6) tespit

edilmiştir (90). Shu ve ark.'larının hazırladıkları bir araştırmada ise belirsizlik oranının hemodiyaliz hastalarında 10.5 kata kadar arttığı bulunmuştur (93).

Belirsiz sonuç LTBE tanısı için karar vermede zorluk yaşanması demektir, LTBE tanı testinin tekrarlanması da ek maliyete sebep olmaktadır. Çalışmamızda KBY hastalarında QFT-Plus testi ile böyle bir sorun yaşanmamıştır. Güncel IGST metodu olan QFT-Plus ile KBY'deki belirsiz sonuç sorunu azalmış olabilir. Yapılacak yeni çalışmalar daha geniş bir perspektif sunacaktır.

Bunlara ek olarak *Redelman-Sidi ve ark.*'lerinin hazırladığı bir makalede (57) QFT-G ile TDT arasında zayıf-orta düzey uyum gözlemlenmiştir. Araştırmamızda ise tek bir KBY hastasının TDT sonucuna ulaşılmış ve sonuç QFT-Plus ile uyumlu bulunmuştur. Aynı şekilde sadece bu hastanın QFT-Plus'ı pozitif sonuçlanmış, hem TB1 hem TB2 tüpü pozitif tespit edilmiştir. Hastanın TB1 ve TB2 tüpü IFN- γ yanıtı ise iki ayrı yönde (KBY'si olmayan hastaların ortalamasının altında ve üzerinde) sonuçlanmıştır. Hasta sayısı kısıtlılığı olduğu için elde edilen sonuçların sadece tanımlayıcı analizi sunulabilmiştir, verilerin yorumlanabilmesi için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç duyulmuştur.

Yaş gruplarında (çocuk, erişkin, yaşlı) LTBE tanı testlerinin performansı

Dünya çapında tüberküloz kontrol programları yetişkin hastalarda salgını kontrol etmek için sayısız çaba sarfederken, çocuk hasta grubu yeterince ilgi görmemiştir. Bu nedenle çocuklarda tüberküloz, tüm vakaların %10-11'ini temsil eden halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Çocukluk çağında tüberküloz tanısı, özgün belirti ve semptomların bulunmaması, uygun balgam örneği alınamaması nedeniyle zordur. Çocuklarda tüberküloz tedavisini zorlaştıran faktörler arasında ise tedaviye uyumsuzluk, ilaçların toksik etkileri ve pediatrik formülasyonlarının bulunmaması gibi engeller gözlemlenmiştir (81). Tüberkülozun ilerleme riski de çocuklarda yetişkinlere göre çok daha yüksek bulunmuştur (81).

Bununla birlikte yaşlı hastaların ise birçok bulaşıcı hastalığa karşı zayıf kaldığı, artan yaşla birlikte immün sistemdeki değişikliklerin enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Yaşlılık da tüberküloz gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür, tüberküloza bağlı ölümlerin yarısından fazlası 50 yaş ve üzerinde meydana gelmektedir (94).

Bu nedenlerden dolayı tüberkülozu erken tespit edebilen doğru tanı testi, çocuk ve yaşlılarda tüberküloz hastalığının kontrolünde etkili araç olacaktır. Çalışmamızda, bu amaç doğrultusunda, LTBE tanı testlerinin performansı çocuk ve yaşlı hastalarda da analiz edilmiştir.

QFT-Plus testinin belirsizlik oranında çocuk hastalar (%0,3) ile erişkin hastalar (%0,3) arasında fark tespit edilmemiştir ($p=0,885$). *Topic ve ark.*'lerinin (95) QFT-G ile yaptığı bir çalışmada da testin belirsizlik oranı çocuk hastalarda benzer şekilde %0,46 saptanmıştır. IGST testlerinin bu performansı çocuk hastaların LTBE tanısına olumlu bir katkı sağlamıştır.

Araştırmamızda yaşlı hastaların belirsiz sonuç oranı (%1,4) erişkin hastalardan (%0,3) belirgin yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Hatta yaşlı hastalarda belirsiz sonuç oranı 4,4 kata kadar arttığı tespit edilmiştir. *Yang ve ark.*'lerinin hazırladığı bir araştırmada da (96), yaşlılarda daha yüksek IGST belirsiz sonuç oranları (%5-40) bulunmuştur. Ayrıca aynı araştırmada sadece düşük mitojen yanıt değil yüksek bazal inflamasyon nedeniyle de belirsiz sonuç yaşlılarda daha fazla gözlemlenmiştir (96). Bizim çalışmamızda da 17 belirsiz sonuç içerisinde yüksek Nil tüpü IFN- γ yanıtı dört hastada görülmüş, bu dört hasta da yaşlı hasta grubu içerisinde tespit edilmiştir. Bu nedenle LTBE tanısının kritik olduğu yaşlı hastalarda zaman kaybı yaşanmaması adına ikinci bir LTBE tanı testi kullanılması (bulgularımız doğrultusunda) önerilir.

Bununla beraber çocuk hastalarda QFT-Plus, TB1 ve TB2 tüpleri ile TDT-10mm ve TDT-15mm arasındaki korelasyon kat sayıları 0.1-0.21 aralığında saptanmışken KU%'si %77,5-83,7 arasında bulunmuştur. Erişkin ve yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında bu iki grupta da korelasyon kat sayıları çok düşük düzeylerde saptanmış ancak özellikle KU%'si yaşlı gruba doğru giderek azalmıştır (Tablo-18; erişkin: %62-73; yaşlı: hepsi %60). *Yang ve ark.*'lerinin yaptığı bir araştırmada (96), yaşlı insanlarda IGST'lerin TDT ile uyumu erişkinler ile karşılaştırıldığında daha zayıf bulunmuş, ciltteki immün yanıtın azalması nedeniyle TDT pozitifliğinin azaldığı ifade edilmiştir. Araştırmamızdaki çocuktan yaşlı hasta grubuna doğru kategorik uyumdaki azalma (Tablo-18) buna bağlı olabilir. Yine benzer şekilde *Ayubi ve ark.*'ları da (89), QFT-G ile TDT arasında, çocuklarda (orta düzey kappa) yetişkinlere (düşük düzey kappa) kıyasla daha yüksek uyum gözlemlemiştir.

Bununla birlikte çocuk hastalarda izole TB2 pozitifliği oranı (%33,3) erişkin hastalardan (%16,1) belirgin yüksek ($p=0,028$) saptanmıştır. Hatta çocuklarda TB2 tüpü, QFT-Plus pozitifliğine 2,6 kat (GA: 0,98-6,90) kadar katkı sağlamıştır. Yaşlılarda ise izole TB2 pozitifliği oranı erişkinlere yakın saptanmıştır ($p=0,95$) ancak izole TB1 oranı (yaşlılar: %11,3, erişkin: %25,3) 2,7 kata kadar azalmıştır. Çocuklarda izole TB2 oranının belirgin yüksek (aynı zamanda TB1 pozitif hasta oranı da düşük demek), yaşlılarda ise izole TB1 pozitifliğinin belirgin düşük olması (TB2 pozitif hasta oranı da yüksek demek), TB2 tüpünün QFT-Plus pozitifliğine çocuk ve yaşlılarda önemli katkı sağladığını göstermiştir.

Ek olarak, çocuklarda IFN- γ yanıtı erişkinlere göre hem TB1 (ortalama farkı: -1,15; $p=0,004$) hem TB2'de (ortalama farkı: -1,11; $p=0,008$) belirgin azalmıştır (Şekil-16). Özellikle 5 yaş altı ve adölesan yaş gruplarının (10-15 yaş) hem TB1 hem TB2 IFN- γ yanıtı ortalamasının (çocuk grubu) altında kalmıştır (Şekil-17). *Thomas ve ark.*'ları (97) ile *Seddon ve ark.*'lerinin (98) yaptıkları araştırmalarda da 5 yaş altı ve adölesan dönemde tüberküloz progresyon riski yüksek bulunmuştur. Hatta 5-9 yaş aralığında risk belirgin düşük saptanmış ve tüberküloz açısından “harika yıllar” şeklinde ifade edilmiştir. Yine aynı makalelerde 5 yaş altı grubun

yaygın tüberküloz enfeksiyonuna, adölesan grubun ise yetişkin tip enfeksiyona yatkınlığının arttığı belirtilmiştir (98). Bu durumun olası nedenleri ise bir çok faktör ile açıklanmaya çalışılmıştır. Beş yaş altındaki çocuklarda immün sistem daha az gelişir, monosit ve dendritik hücreler ilk bir yılda olgunlaşır, doğal öldürücü hücre (NK) fonksiyonu 5 yaş civarında normalleşir, Th1 yanıtı tam olarak gelişmez, Th2/Th17 ve IL-10 üretimi ise daha yüksek bulunur. Gözlemlenen bu hücresel immün yanıtın aşağı regülasyonu, beş yaş altında invazif enfeksiyonu açıklayan hipotez olmuştur. Adölesan dönemde ise baskın hücre tipi lenfositlerden nötrofillere geçmiştir, seks hormonları hücresel immün yanıtı derinden etkilemiştir. Özellikle dihidrotestosteron (DHT) ve testosteron dahil androjenler Th2/Th17 yanıtlarını baskılar, progesteron IFN- γ üretimini ve makrofajların mikrobial aktivitesini azaltır. Bu dönemde nötrofillerin fagositoz yeteneği ve dendritik hücre sayısı azalır. İmmün yanıtındaki değişikliklerin yanında artan sosyalleşme ve tüberküloz maruziyeti de tüberkülozun ilerlemesine katkıda bulunur. Sonuç olarak hormonlar ve diğer faktörler adölesan dönemi tüberkülozunu birçok mekanizma yoluyla etkilemiştir. Kesin bir sebebe bağlanamasa da adölesan dönemde artan riskler bu hipotezler ile açıklanmaya çalışılmıştır (97,98). Bizim çalışmamızda da beş yaş altı ve adölesan dönemde IFN- γ yanıtı ortalamasının (çocuk grubu) altında kalmıştır. Olası benzer mekanizmalar bunun altta yatan nedeni olabilir. Bu iki döneme yönelik immunpatogenezi aydınlatacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İlaveten hücresel immün yanıtı yönelik araştırmalarda elde edilen her veri yapılacak aşı çalışmaları ve tedavi planları için büyük önem arz etmektedir, hangi tür aşının hangi yaşlarda uygulanması gerektiğine de yol göstermektedir.

Yaşlıların IFN- γ yanıtı ise erişkinlere göre hem TB1 (ortalama farkı: +0,15; **p=0,539**) hem TB2'de (ortalama farkı: +0,25; **p=0,307**) birbirine yakın saptanmıştır. Alt yaş gruplarından ise özellikle 90 yaş ve üstünün hem TB1 hem TB2 IFN- γ yanıtı ortalamasının (yaşlı grubu) altında kalmıştır (Şekil-17). Doksan yaşa kadar TB2 IFN- γ yanıtı erişkin grubu ortalamasının üzerinde seyretmiştir. *Piergallini ve ark.*'lerinin yaptığı bir araştırmada (94) yaşlıların bazal inflamasyonunda artış olduğu saptanmış, ayrıca tüberkülozun tüm sürecinde bu bazal inflamasyonun daha da arttığı, bunun sonucunda doku kaybı, invazyon ve sistemik semptomların eşlik ettiği aşırı inflamasyonun oluştuğu düşünülmüş. Bu süreç ise yaşlıların tüberküloza daha duyarlı olmalarının bir nedeni olarak görülmüş (94). Araştırmamızda da yaşlı hastaların IFN- γ yanıtı benzer sebeplerden dolayı (artan bazal inflamasyon ve tüberkülozda aşırı inflamasyon) erişkin ortalamasının üzerinde seyretmiş olabilir (94). Doksan yaş ve üzeri hasta grubunun ise sayısı (n=2) kısıtlı olduğu için immunpatogenezi aydınlatacak (90 yaş $\leq$) daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmuştur.

Sonuç olarak, erişkin hastalar referans alındığında, belirsiz sonuç oranı çocuk hastalarinkine yakın bulunmuş ancak yaşlılarda oran 4,4 kata kadar artmıştır. Yaşlılarda düşük mitojen yanıtının yanında yüksek Nil tüpü yanıtı da belirsiz sonuca neden olmuştur. Tüm yaş gruplarında QFT-Plus'ın TDT ile uyumu çok düşük bulunmuş ancak özellikle kategorik uyum çocuktan yaşlıya doğru azalmıştır. Bununla birlikte TB2 tüpü hem çocuk hem yaşlı hasta grubunda QFT-Plus testi pozitifliğine önemli katkı sağlamıştır. Çocuklarda IFN- γ yanıtı ise erişkin hastalara kıyasla belirgin düşük saptanmıştır. Çocuk hasta grubu içerisinde ise özellikle 5 yaş altı ve adolesan dönemde IFN- γ yanıtı, ortalamanın (çocuk grubu) altında seyretmiştir. İmmün sistemde bahsedilen değişiklikler (hücresel yanıt ve hormonal etkiler gibi) bu durumun olası nedenleri olarak düşünülmüştür. Yaşlıların ise IFN- γ yanıtı erişkin hastalara yakın saptanmıştır. Ayrıca TB2 tüpünün IFN- γ yanıtı 90 yaşa kadar erişkin grubu ortalamasının üzerinde seyretmiştir. Bu bulgu, *Piergallini ve ark'*larının (94) teorisi ile (yaşlılarda bazal inflamasyonun tüberküloz sürecinde daha da arttığı) uyumlu bulunmuştur. Doksan yaş ve üzeri hasta grubu için ise yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19 hastalarında LTBE tanı testlerinin performansı

COVID-19 hastalarında hiperinflamasyon ve sitokin teorisine dayanarak enflamatuvar kaskadı inhibe eden çeşitli ilaç tedavileri uygulanmaktadır (68). Bu nedenle immünsüpresif tedaviye başlamadan önce IGST yapılması tavsiye edilmektedir (99). Ancak *Remy ve ark.'*lerinin yaptığı bir çalışmada (68) COVID-19'da hiperinflamasyondan ziyade immünsupresyonun ön planda olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle enflamatuvar yanıtı inhibe etme yaklaşımı, zaten zayıflamış olan koruyucu immün yanıtın daha da bozulmasına ve klinik gidişatın daha da kötüleşmesine neden olabileceği düşünülmüştür (68). *Shier ve ark'*larının yaptığı bir araştırmada ise (99), COVID-19 hastalarında immün yanıtın Th2'e doğru kaydığı, Th1'den ise uzaklaştığı ifade edilmiştir.

Çalışmamızda ise 70 COVID-19 pnömonisi hastası tespit edilmiştir. Hastaların belirsizlik oranı (%5,7; n=4) referans gruptan (COVID-19'u olmayan grup; belirsiz sonuç oranı %0,5) belirgin yüksek saptanmıştır. Hatta COVID-19'da belirsiz sonuç ihtimalinin 12,6'a kata kadar arttığı göze çarpmıştır (GA: 4-40). QFT-pozitif hastaların %33,3'ü ise sadece TB2 tüpünün (izole TB2) pozitifliği ile tespit edilmiştir. Çocuk hasta grubu ile aynı olan bu oran (Tablo-19) TB2 tüpünün COVID-19 hastalarında LTBE tanısı için önemli olabileceğini göstermiştir.

*Shier ve ark'*larının hazırladığı araştırmada da (99), IGST'lerde belirsiz sonuç oranının immünsüpresif ilaçlar ve lenfopeniden bağımsız olarak arttığı tespit edilmiştir. Oranın %35,4 ile %36,4'e kadar arttığı çalışmalardan bahsedilmiştir. Özellikle mitojen tüplerde IFN- γ yanıtında azalma gözlemlenmiştir. Araştırmamızda da belirsiz sonuçların %75'inde (3/4)

mitojen tüpünde düşük IFN- γ yanıtı bulunmuştur. Bununla beraber COVID-19 hastalarının referans grup ile arasındaki IFN- γ ortalama farkı TB1’de -0,94 IU/ml, TB2’de -0,72 IU/ml saptanmış ancak hasta sayısının az olmasının da etkisiyle (n=6) istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ancak COVID-19 hastalarının IFN- γ düzeyi (TB1 ort: 1,09; TB2 ort: 1,20) aynı zamanda immüno-compromize hastaların ortalamasından da (TB1 ve TB2 ort: 1,63) küçük bulunmuştur. *Remy ve ark.*’larının yaptığı araştırmada (68), COVID-19’da CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin ciddi düzeyde tükendiği, yalnızca immün hücre sayısı kaybının değil aynı zamanda kalan lenfosit ve monositlerin immün yanıt yeteneğinde de bozulduğu ve T hücrelerinden IFN- γ ve monositlerin TNF- α üretiminin baskılandığı saptanmıştır. Bizim araştırmamızda da belirsiz sonuçların çoğunluğunda azalan mitojen yanıt tespit edilmesi ve IFN- γ yanıtının immüno-compromize hasta düzeyinin altında saptanması *Remy ve ark.*’larının makalesi (68) ile uyumlu bulunmuştur. Bu sebeple COVID-19 hasta grubunda da tüberküloz reaktivasyonu açısından dikkat edilmelidir. Gerek immün sistemdeki değişiklikler gerek immünsüpresif tedavi ihtiyacı tüberküloz aktivasyonu için risk teşkil edebilir. Belirsiz sonuç ihtimalinin COVID-19’da artması ve TDT gibi temas gerektiren tetkiklerin tercih edilememesi kritik hastalarda ikinci bir alternatif LTBE tanı testine ihtiyacı arttırmıştır. Belirsiz sonuç durumunda hastanın risk faktörleriyle birlikte klinik semptom ve belirtilerinin bütüncül değerlendirilmesi gerekecektir.

Diğer biyolojik ajanların tedavisini alan hastalarda (IL-1 inhibitörü, IL-6 inhibitörü veya IL-12 inhibitörü) LTBE tanı testlerinin performansı

Araştırmamızda IL-1 inhibitörü (n=4), IL-6 inhibitörü (n=14) veya IL-12 inhibitörü (n=2) kullanan hastalarda QFT-Plus belirsiz sonuç gözlemlenmemiştir. Bu tür biyolojik ajan tedavilerinde QFT-Plus olumlu performans göstermiştir. IL-1 tedavisi alan bir hasta (hastaların %50’si; Tablo-23), sadece TB2 tüpü aracılığı ile QFT-Plus pozitif saptanmıştır (izole TB2 pozitif). IL-6 tedavisi alan hastaların IFN- γ yanıtı IL-12 ve IL-1 tedavisi alan hastaların ortalamasının altında seyretmiş ancak hasta sayısı kısıtlı olduğu için tanımlayıcı bulgular sunulmuştur. Biyolojik ajanlar arasındaki farkın aydınlatılması için daha geniş hasta gruplarına ihtiyaç duyulmuştur.

Test isteğinin yoğun olduğu hastalıklarda LTBE tanı testlerinin performansı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane 1900 yatak kapasitesi ile Türkiye’nin en yoğun hasta sirkülasyonuna sahip hastanelerinden biri olarak hizmet vermektedir. Hastanemizde QFT-Plus test isteğinin en çok olduğu ilk 5 hastalık yüksek orandan düşüğe doğru, %36,3 (n=1014) romatolojik hastalıklar, %11,8 (n=330) DPAH, %4,9 (n=138) enflamatuvar bağırsak hastalıkları, %1,8 (n=49) pemfigus vulgaris, %1,1 (n=30) multiple skleroz şeklinde saptanmıştır. İmmünomodülatör ve biyolojik ajan tedavileri özellikle bu

hastalıklarda yoğun kullanıldığı için test istem oranı en çok bu beş hastalıkta toplanmış olabilir. Bu beş hastalık grubu içerisinde QTF-Plus belirsiz sonuç oranında belirgin bir yükselme gözlemlenmemiştir. LTBE tanı testi sirkülasyonunun yoğun olduğu hastalık gruplarında QTF-Plus bu açıdan başarılı bir performans göstermiştir.

Bununla birlikte DPAH ve pemfigus vulgaris gruplarının hem yaş ortalamaları hem pozitif QFT-Plus oranları referans gruplara göre (hastalığın olmadığı) belirgin yüksek bulunmuştur (Tablo-25). Çalışmamızda QFT-Plus pozitiflik oranı yaşla birlikte arttığı için (Şekil-10) bu iki hastalık yaş gruplarına ayrılarak da analiz edilmiştir. Böylelikle yaş faktörünün etkisi azaltılarak QFT-Plus pozitifliği bu iki grupta tekrar değerlendirilmiştir. Pemfigus vulgaris için erişkin ve yaşlı hasta grubu içerisinde pozitiflik oranında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$), tek bir çocuk hastanın sonucu ise negatif bulunmuştur. Dolayısıyla pemfigus vulgaris grubunun genelinde QFT-Plus pozitiflik oranı yaş faktörü kaynaklı yüksek saptanmıştır. Ancak DPAH’de yaşlı grubu içerisinde anlamlı bir fark yok iken, erişkin hasta grubunda QFT-Plus pozitifliği anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,04$; Tablo-25). *Chung ve ark.*’lerinin yaptığı bir araştırmada da (100), idiyatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarında tüberküloz insidansı genel popülasyona göre dört kat daha fazla saptanmıştır. Benzer şekilde *Vyas ve ark.*’lerinin araştırmasında da (101) sarkoidoz hastalarının %25’inde QFT-G pozitif tespit edilmiştir.

DPAH patolojisi başlangıçta interstisyel fibrozis ve inflamasyon ile karakterizedir. Sonrasında kistik değişiklikler, bronşiektazi ve akciğerde bal peteği şeklinde hasarlar meydana gelir (102). *Park ve ark.*’ları (102), bu yapısal değişiklikler sonucu lokal immün yanıtta gerçekleşen bozulmaların, tüberküloza karşı artan duyarlılıkla ilişkili olabileceğini ifade etmiştir. Araştırmamızda ve literatürde, DPAH’de saptanan yüksek insidans akciğer yapısında gerçekleşen hasar ve tüberküloza karşı artan duyarlılık kaynaklı olabilir (100,101). Bu hasta grubu için pozitif LTBE tanı testi sonucunun dikkatli değerlendirilmesi önerilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırmamızda LTBE tanı testlerinin genel performans özellikleri (tanımlayıcı bulgular, QFT-Plus testinin belirsizlik oranı, TB1 ve TB2 tüpü pozitifliği, IFN- γ yanıtı ve TDT ile uyumu) kültür pozitifliği olmayan hastalarda (n=2796), QFT-Plus ve TDT'nin duyarlılığı kültür pozitif (n=84) hastalarda analiz edilmiştir. Zaman içerisinde hastanemizin LTBE tanı yöntemi tercihi IGST'lere yoğunlaşmıştır. Hastanemizde QFT-Plus testi red oranı %1'in altında saptanmıştır. QFT-Plus testi gibi IGST hizmeti sunan hastanelerde hata oranının düşük tutulması için klinik sahada hizmet veren tüm sağlık çalışanlarının metodun prensibi hakkında bilgilendirilmesi gereklidir. Unutulmamalıdır ki QFT-Plus çok basamaklı bir testtir, her aşaması uygun sonuç elde edilebilmesi için önemlidir.

Türkiye'nin LTBE prevalansı veya çalışmamızdaki pozitif QFT-Plus veya TDT oranı gelişmiş ülkelerin prevalans oranından hala uzak bir konumda yer almıştır. Bu nedenle aktif ve latent tüberküloz ile mücadele, hiçbir yaş grubunu ihmal etmeden, kararlılıkla devam etmelidir.

LTBE tanı testlerinin performansı önemli birçok araştırma grubunda değerlendirilmiştir. İyi bir LTBE tanı testi hücrel immün yanıtı etkileyen faktörlere rağmen doğru sonuç verebiliyor olmalıdır. Çalışmamızda QFT-Plus'ın %76,2 oranındaki duyarlılığı araştırılan klinik faktörlerden etkilenmemiştir. Bu durum testin kullanılabilirliği açısından büyük bir avantaj sağlamıştır.

Araştırmamızda immünkompromize hasta grubunda LTBE tanı testi performansına yönelik önemli sonuçlar elde edilmiştir. İmmünkompromize hastaların QFT-Plus belirsizlik oranında belirgin bir artış veya testin duyarlılığında anlamlı bir düşüş gözlemlenmemiştir. Bu durum testin immünsuprese hastalarda kullanılabilirliği için önemli bir avantajdır. Ek olarak immünkompromize hastaların IFN- γ yanıtı belirgin düşük saptanmıştır. İmmünkompromize hastaların tüberküloz reaktivasyon riski taşıdığı bilindiği için (57) IFN- γ yanıtının düşük olması beklenen bir durumdu ancak sonuçlarımız, özellikle primer immün yetmezlik, kemik iliği nakli, HIV ve anti TNF- α kullanan hasta gruplarının daha da yüksek risk taşıdığına işaret etmiştir. Pozitif bir LTBE tanı testi değerlendirilirken bahsedilen bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca eklenen TB2 tüpü QFT-Plus'ın pozitifliğine anlamlı katkı sağlamıştır.

Lenfopenik hastalarda ise QFT-Plus testinin belirsizlik oranı 4,13 kata kadar artmıştır, testin TDT ile uyumu çalışma genelinde olduğu gibi düşük düzeyde sonuçlanmıştır. QFT-Plus testi lenfopenik hastaların %17,3'ünde (n=18) TB2 tüpünün varlığı sayesinde pozitif bulunmuştur ancak TB2'nin bu hasta grubuna özel ek bir katkısı olmamıştır. Bunlara ek olarak toplam lenfosit sayısı azalırken IFN- γ yanıtında belirgin bir düşüş ($p < 0,05$) olmamıştır ancak

CD4⁺ T hücre sayısındaki azalma IFN- γ yanıtını çarpıcı bir şekilde etkilemiştir. Bu da lenfopeni ile birlikte etkilenen hücre tipinin de önemini göstermiştir. LTBE tanı testi pozitif sonuçlanmış lenfopenik bir hastada tüberküloz reaktivasyon riski hesaplanırken CD4⁺ lenfosit sayısı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda QFT-Plus testi ile belirsiz sonuç nedenli sorun yaşanmamıştır. Güncel IGST metodu olan QFT-Plus ile KBY'deki belirsiz sonuç sorunu azalmış olabilir.

Yaş gruplarında ise, erişkin hastalar referans alındığında, belirsiz sonuç oranı yaşlılarda 4,4 kata kadar artmıştır. Yaşlılarda düşük mitojen yanıtının yanında yüksek Nil tüpü yanıtı da belirsiz sonuca neden olmuştur. Tüm yaş gruplarında QFT-Plus'ın TDT ile uyumu çok düşük bulunmuş ancak özellikle kategorik uyum çocuktan yaşlıya doğru azalmıştır. Bununla birlikte TB2 tüpü hem çocuk hem yaşlı hasta grubunda QFT-Plus testi pozitifliğine önemli katkı sağlamıştır. Çocuklarda IFN- γ yanıtı ise erişkin hastalara kıyasla belirgin düşük saptanmıştır. Çocuk hasta grubu içerisinde ise özellikle 5 yaş altı ve adolesan dönemde IFN- γ yanıtı, ortalamanın (çocuk grubu) altında seyretmiştir. İmmün sistemde bahsedilen değişiklikler (hücresel yanıt ve hormonal etkiler gibi) bu durumun olası nedenleri olarak düşünülmüştür. Yaşlıların ise IFN- γ erişkin hastalar yakın saptanmıştır. Ayrıca TB2 tüpünün IFN- γ yanıtı 90 yaşa kadar erişkin grubu ortalamasının üzerinde seyretmiştir. Bu bulgu, *Piergallini ve ark'*larının (94) teorisi ile (yaşlılarda bazal inflamasyonun tüberküloz sürecinde daha da arttığı) uyumlu bulunmuştur. Doksan yaş ve üzeri hasta grubu için ise yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamız pandemi döneminde gerçekleştirilmiş ve COVID-19 hastalarını da analiz etme fırsatı doğmuştur. Çalışmamızda ise 70 COVID-19 pnömonisi hastası tespit edilmiştir. Hastaların belirsizlik oranı (%5,7; n=4) referans gruptan (COVID-19'u olmayan grup; belirsiz sonuç oranı %0,5) belirgin yüksek saptanmıştır. Hatta COVID-19'da belirsiz sonuç ihtimalinin 12,6'a kata kadar arttığı göze çarpmıştır (GA: 4-40). Belirsiz sonuçların %75'inde (3/4) mitojen tüpünde düşük IFN- γ yanıtı bulunmuştur. QFT-pozitif hastaların %33,3'ü ise sadece TB2 tüpünün (izole TB2) pozitifliği ile tespit edilmiştir. Çocuk hasta grubu ile aynı olan bu oran (Tablo-19) TB2 tüpünün COVID-19 hastalarında LTBE tanısı için önemli olabileceğini göstermiştir. Bununla beraber COVID-19 hastalarının referans grup ile arasındaki IFN- γ ortalama farkı TB1'de -0,94 IU/ml, TB2'de -0,72 IU/ml saptanmış ancak hasta sayısını az olmasının da etkisiyle (n=6) istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ancak COVID-19 hastalarının IFN- γ düzeyi (TB1 ort: 1,09; TB2 ort: 1,20) aynı zamanda immünkompromize hastaların ortalamasının da (TB1 ve TB2 ort: 1,63) altında gözlemlenmiştir. Bu sebeple COVID-19 hasta grubunda da tüberküloz reaktivasyonu açısından dikkat edilmelidir. Gerek

immun sistemdeki değişiklikler gerek immünsüpresif tedavi ihtiyacı tüberküloz aktivasyonu için risk teşkil edebilir. Belirsiz sonuç ihtimalinin COVID-19’da artması ve TDT gibi temas gerektiren tetkiklerin tercih edilememesi kritik hastalarda ikinci bir alternatif LTBE tanı testine ihtiyacı arttırmıştır. Belirsiz sonuç durumunda hastanın risk faktörleriyle birlikte klinik semptom ve belirtilerinin bütüncül değerlendirilmesi gerekecektir.

Araştırmamızda IL-1 inhibitörü (n=4), IL-6 inhibitörü (n=14) veya IL-12 inhibitörü (n=2) kullanan hastalarda QFT-Plus belirsiz sonuç gözlemlenmemiştir. Bu tür biyolojik ajan tedavilerinde QFT-Plus olumlu performans göstermiştir. Ancak hasta sayısı kısıtlı olduğu için kalan diğer analizler tanımlayıcı bulgular ile sunulmuştur. Yapılacak ek çalışmalar biyolojik ajanların etkisini ve aralarındaki farkını daha net aydınlatacaktır.

Çalışmamızın genelinde QFT-Plus iyi bir performans göstermiştir. Daha başarılı, ucuz ve kolay bir alternatif test geliştirilene kadar LTBE tanısı için en uygun test QFT-Plus kabul edilebilir. TDT ise hastanemizde özellikle çocuk hastalarda tercih edilmeye devam etmektedir. TDT’nin tüm yaşı gruplarındaki düşük performansı (özellikle olgu hızı ve QFT-Plus ile yetersiz uyumu), ikinci bir LTBE tanı testi ile birlikte kullanılması gerektiğini göstermiştir. Tek başına kullanılması ise elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda önerilmemiştir.

Son olarak hastanemizde QTF-Plus test isteğinin en çok olduğu ilk 5 hastalık yüksek orandan düşüğe doğru, %36,3 (n=1014) romatolojik hastalıklar, %11,8 (n=330) DPAH, %4,9 (n=138) enflamatuvar bağırsak hastalıkları, %1,8 (n=49) pemfigus vulgaris, %1,1 (n=30) multiple skleroz şeklinde saptanmıştır. Bu beş hastalık grubu içerisinde QTF-Plus belirsiz sonuç oranında belirgin bir yükselme gözlemlenmemiştir. LTBE tanı testi sirkülasyonunun yoğun olduğu hastalık gruplarında QFT-Plus bu açıdan başarılı bir performans göstermiştir. Bununla birlikte DPAH’de pozitif QFT-Plus oranı referans gruba göre (hastalığın olmadığı) belirgin yüksek bulunmuştur (Tablo-25). Araştırmamızda ve literatürde DPAH’de saptanan yüksek insidans, akciğer yapısında gerçekleşen hasar ve tüberküloza karşı artan duyarlılık kaynaklı olabilir (100,101). Bu hasta grubu için pozitif LTBE tanı testi sonucunun dikkatli değerlendirilmesi önerilir.

7. KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851> (Accessed on November 08, 2023).
2. Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Journal of Clinical Investigation*. 2021 Feb 1;131(3):e136222.
3. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2023 Nov 17]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/260233>
4. Ding C, Hu M, Guo W, Hu W, Li X, Wang S, et al. Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990–2019. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Sep;122:46–62.
5. Campbell JR, Pease C, Daley P, Pai M, Menzies D. Chapter 4: Diagnosis of tuberculosis infection. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2022 Mar 24;6(sup1):49–65.
6. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2020 Jul;67(3):295–311.
7. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg*. 2017 Mar;58(1):E9–12.
8. LUCA S, MIHAESCU T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur)*. 2013 Mar;8(1):53–8.
9. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, et al. A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Mar 19;99(6):3684–9.
10. Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ. TUBERCULOSIS IN ANCIENT EGYPT. *Am Rev Respir Dis*. 1964 Oct;90:524–41.
11. Zimmerman MR. Pulmonary and osseous tuberculosis in an Egyptian mummy. *Bull N Y Acad Med*. 1979 Jun;55(6):604–8.
12. Identification of Mycobacterium tuberculosis DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy - PubMed [Internet]. [cited 2023 Nov 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8134354/>
13. Saeed BW. Malignant tuberculosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006;18(3):1–2.
14. Barış YI. Osmanlı'da Tüberküloz. *Toraks Dergisi*. 2002;3(3):335–7.
15. JMVH [Internet]. [cited 2023 Nov 8]. History of Tuberculosis. Part 1 - Phthisis, consumption and the White Plague. Available from: <https://jmvh.org/article/history-of-tuberculosis-part-1-phthisis-consumption-and-the-white-plague/>
16. Bryder L. Pioneers in medicine and their impact on tuberculosis. *Med Hist*. 2002 Apr;46(2):294–5.
17. Houston M. The White Death: A History of Tuberculosis. *BMJ*. 1999 Jun 19;318(7199):1705.

18. Daniel TM. Hermann Brehmer and the origins of tuberculosis sanatoria. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Feb;15(2):161–2, i.
19. Gradmann C. Robert Koch and the pressures of scientific research: tuberculosis and tuberculin. *Med Hist.* 2001 Jan;45(1):1–32.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı, Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi, 2nd Edition Ankara– 2019 (in Turkish). Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz-yayinlar/tuberkuloz-db-rehberler.html/>. (Date of access: 11th Nov 2023).
21. Percival SL, Williams DW. *Mycobacterium*. In: *Microbiology of Waterborne Diseases* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2023 Nov 12]. p. 177–207. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124158467000093>
22. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford)*. 2020 Jan 1;2020:baaa062.
23. Van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, Boeree MJ, Simeone R, Brosch R, et al. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* Complex Subspecies. *Emerg Infect Dis.* 2012 Apr;18(4):653–5.
24. Aslan G, Yapıcı G. Tuberculosis Immunology; the Ambivalence of the Ancient Disease Continues to Amaze. *TJI.* 2022 Dec 29;10(3):121–33.
25. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis.* 2003 Feb;83(1–3):91–7.
26. Jacobo-Delgado YM, Rodríguez-Carlos A, Serrano CJ, Rivas-Santiago B. *Mycobacterium tuberculosis* cell-wall and antimicrobial peptides: a mission impossible? *Front Immunol.* 2023 May 17;14:1194923.
27. Wanger A, Chavez V, Huang RSP, Wahed A, Actor JK, Dasgupta A. Biochemical Tests and Staining Techniques for Microbial Identification. In: *Microbiology and Molecular Diagnosis in Pathology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2023 Nov 12]. p. 61–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128053515000053>
28. Raghavendra T, Patil S, Mukherjee R. Peptidoglycan in *Mycobacteria*: chemistry, biology and intervention. *Glycoconj J.* 2018 Oct;35(5):421–32.
29. Correia-Neves M, Sundling C, Cooper A, Källénus G. Lipoarabinomannan in Active and Passive Protection Against Tuberculosis. *Front Immunol.* 2019 Sep 11;10:1968.
30. Yuan C, Qu ZL, Tang XL, Liu Q, Luo W, Huang C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Mannose-Capped Lipoarabinomannan Induces IL-10-Producing B Cells and Hinders CD4+Th1 Immunity. *iScience.* 2019 Jan;11:13–30.
31. Turner J, Torrelles JB. Mannose-capped lipoarabinomannan in *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. *Pathogens and Disease* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Nov 13];76(4). Available from: <https://academic.oup.com/femspd/article/doi/10.1093/femspd/fty026/4953419>
32. Mishra AK, Driessen NN, Appelmeik BJ, Besra GS. Lipoarabinomannan and related glycoconjugates: structure, biogenesis and role in *Mycobacterium tuberculosis* physiology and host–pathogen interaction. *FEMS Microbiol Rev.* 2011 Nov;35(6):1126–57.
33. Schelle MW, Bertozzi CR. Sulfate Metabolism in *Mycobacteria*. *ChemBioChem.* 2006 Oct 6;7(10):1516–24.

34. White RG, Jolles P, Samour D, Lederer E. CORRELATION OF ADJUVANT ACTIVITY AND CHEMICAL STRUCTURE OF WAX D FRACTIONS OF MYCOBACTERIA. *Immunology*. 1964 Mar;7(2):158–71.
35. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;2011.
36. Das C, Ghosh TS, Mande SS. Computational Analysis of the ESX-1 Region of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights into the Mechanism of Type VII Secretion System. Ahmed N, editor. *PLoS ONE*. 2011 Nov 30;6(11):e27980.
37. Van Pinxteren LAH, Cassidy JP, Smedegaard BHC, Agger EM, Andersen P. Control of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection is dependent on CD8 T cells. *Eur J Immunol*. 2000;30(12):3689–98.
38. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Oct;31(4):e00021-18.
39. Delgado BJ, Bajaj T. Ghon Complex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551706/>
40. Ryndak MB, Laal S. *Mycobacterium tuberculosis* Primary Infection and Dissemination: A Critical Role for Alveolar Epithelial Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Aug 21;9:299.
41. Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, Jain SK, Bishai WR. Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Jun;20(6):e117–28.
42. Treatment of Tuberculosis: Guidelines [Internet]. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2023 Nov 17]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138748/>
43. Golub JE, Mohan CI, Comstock GW, Chaisson RE. Active case finding of tuberculosis: historical perspective and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Nov;9(11):1183–203.
44. Corbett EL, Bandason T, Duong T, Dauya E, Makamure B, Churchyard GJ, et al. Comparison of two active case-finding strategies for community-based diagnosis of symptomatic smear-positive tuberculosis and control of infectious tuberculosis in Harare, Zimbabwe (DETECTB): a cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2010 Oct;376(9748):1244–53.
45. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi 2014 (in Turkish). Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Rehberler/0_TuberkulozRehberi_UTTR.pdf. (Date of access: 11th Nov 2023).
46. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clinical Microbiology and Infection*. 2011 Jun;17(6):806–14.
47. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A COMPARISON IN THE UNITED STATES OF AMERICA OF TWO TUBERCULINS, PPD-S AND RT 23. *Bull World Health Organ*. 1964;31(2):161–70.

48. Behr MA, Kaufmann E, Duffin J, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Latent Tuberculosis: Two Centuries of Confusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jul 15;204(2):142–8.
49. Duboczy BO, Brown BT. Multiple readings and determination of maximal intensity of tuberculin reaction. *Am Rev Respir Dis*. 1961 Jul;84:60–8.
50. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jan 15;64(2):111–5.
51. Pieterman ED, Liqui Lung FG, Verbon A, Bax HI, Ang CW, Berkhout J, et al. A multicentre verification study of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay. *Tuberculosis*. 2018 Jan;108:136–42.
52. Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, Mahmoudi S. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon-γ release assays: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Medical Sciences*. 2019 Sep;64(2):437–43.
53. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, et al. Interferon-γ Release Assays for Active Pulmonary Tuberculosis Diagnosis in Adults in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011 Nov 15;204(suppl_4):S1120–9.
54. Ma Y, Li R, Shen J, He L, Li Y, Zhang N, et al. Clinical effect of T-SPOT.TB test for the diagnosis of tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2019 Dec;19(1):993.
55. QIAGEN. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA package insert. 2017.
56. Pai M, Denking CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):3–20.
57. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN-γ Release Assays in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection among Immunocompromised Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug 15;188(4):422–31.
58. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Bauman L, Davidson KW, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Sep 6;316(9):962.
59. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection: This Official Statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This Statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this Statement as it relates to infants and children were endorsed by the American Academy of Pediatrics (AAP), August 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr 1;161(supplement_3):S221–47.
60. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin — past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Dec;66(3):273–80.
61. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Feb 1;58(3):e44–100.

62. the Nine-i Investigators, Azoulay E, Russell L, Van De Louw A, Metaxa V, Bauer P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):298–314.
63. Long SS, Vodzak J, Storch GA. Use of Common Clinical Laboratory Tests to Assess Infectious and Inflammatory Diseases. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier; 2023 [cited 2023 Nov 27]. p. 1484-1498.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323756082002883>
64. Régent A, Kluger N, Bérezné A, Lassoued K, Mouthon L. Démarche diagnostique devant une lymphopénie : quand penser à la lymphopénie CD4+ idiopathique ? *La Revue de Médecine Interne.* 2012 Nov;33(11):628–34.
65. Vishnu Sharma M, Arora VK, Anupama N. Challenges in diagnosis and treatment of tuberculosis in elderly. *Indian Journal of Tuberculosis.* 2022;69:S205–8.
66. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. *Acta Paediatrica.* 2012 Feb;101(2):120–7.
67. Yon Y, Mikton CR, Gassoumis ZD, Wilber KH. Elder abuse prevalence in community settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health.* 2017 Feb;5(2):e147–56.
68. Remy KE, Mazer M, Striker DA, Ellebedy AH, Walton AH, Unsinger J, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight.* 2020 Sep 3;5(17):e140329.
69. Sutherland JS, Young JM, Peterson KL, Sanneh B, Whittle HC, Rowland-Jones SL, et al. Polyfunctional CD4+ and CD8+ T Cell Responses to Tuberculosis Antigens in HIV-1–Infected Patients before and after Anti-Retroviral Treatment. *The Journal of Immunology.* 2010 Jun 1;184(11):6537–44.
70. Mutascio S, Mota T, Franchitti L, Sharma AA, Willemse A, Bergstresser SN, et al. CD8+ T cells promote HIV latency by remodeling CD4+ T cell metabolism to enhance their survival, quiescence, and stemness. *Immunity.* 2023 May;56(5):1132-1147.e6.
71. Laksono BM, De Vries RD, Verburgh RJ, Visser EG, De Jong A, Fraaij PLA, et al. Studies into the mechanism of measles-associated immune suppression during a measles outbreak in the Netherlands. *Nat Commun.* 2018 Nov 23;9(1):4944.
72. Ben-Sasson SZ, Hu-Li J, Quiel J, Cauchetaux S, Ratner M, Shapira I, et al. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Apr 28;106(17):7119–24.
73. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003 Feb;3(2):133–46.
74. Dienz O, Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clinical Immunology.* 2009 Jan;130(1):27–33.
75. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye’de Verem Savaşı Raporu 2020 (in Turkish). Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2020_Raporu.pdf (Date of access: 13th Nov 2023).
76. Ho CS, Feng PJI, Narita M, Stout JE, Chen M, Pascopella L, et al. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2022 Jan;22(1):85–96.

77. Buonsenso D, Seddon JA, Esposito S, Barcellini L. QuantiFERON-TB Gold Plus Performance in Children: A Narrative Review. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023 May;42(5):e158–65.
78. Çavuşoğlu C, Yaşar-Duman M, Sezai Taşbakan M, Işıkgöz-Taşbakan M, Nurullah Orman M. Evaluation of the performance of QuantiFERON®-TB Gold plus test in active tuberculosis patients. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2021 May;23:100223.
79. Igari H, Ishikawa S, Nakazawa T, Oya Y, Futami H, Tsuyuzaki M, et al. Lymphocyte subset analysis in QuantiFERON-TB Gold Plus and T-Spot.TB for latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018 Feb;24(2):110–6.
80. Komiya K, Ariga H, Nagai H, Teramoto S, Kurashima A, Shoji S, et al. Impact of Peripheral Lymphocyte Count on the Sensitivity of 2 IFN- γ Release Assays, QFT-G and ELISPOT, in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Intern Med*. 2010;49(17):1849–55.
81. Nguyen DT, Phan H, Trinh T, Nguyen H, Doan H, Pham N, et al. Sensitivity and characteristics associated with positive QuantiFERON-TB Gold-Plus assay in children with confirmed tuberculosis. Goletti D, editor. *PLoS ONE*. 2019 Mar 4;14(3):e0213304.
82. Peer V, Schwartz N, Green MS. Gender differences in tuberculosis incidence rates—A pooled analysis of data from seven high-income countries by age group and time period. *Front Public Health*. 2023 Jan 10;10:997025.
83. Sotgiu G, Sadler L, Petruccioli E, Aliberti S, Piana A, Petrone L, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2019 Nov;79(5):444–53.
84. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5;149(3):177–84.
85. Jung JY, Lim JE, Lee H jeong, Kim YM, Cho SN, Kim SK, et al. Questionable role of interferon- γ assays for smear-negative pulmonary TB in immunocompromised patients. *Journal of Infection*. 2012 Feb;64(2):188–96.
86. Peng W, Wu S, Chen W, Zhang Y, Fu J, Qiu L, et al. Indeterminate results of QuantiFERON-TB Gold in-tube due to high nil concentration and methodological exploration and improvement. *Clinica Chimica Acta*. 2022 Aug;533:8–14.
87. Kim EY, Lim JE, Jung JY, Son JY, Lee KJ, Yoon YW, et al. Performance of the tuberculin skin test and interferon- γ release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. *BMC Infect Dis*. 2009 Dec;9(1):207.
88. Venkatappa TK, Punnoose R, Katz DJ, Higgins MP, Banaei N, Graviss EA, et al. Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with Other Tests To Diagnose Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Clin Microbiol*. 2019 Nov;57(11):e00985-19.
89. Ayubi E, Doosti-Irani A, Mostafavi E. Do the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold in-tube test agree in detecting latent tuberculosis among high-risk contacts? A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2015 Oct 3;37:e2015043.
90. Jeong SJ, Han SH, Kim CO, Baek J hyeon, Jin SJ, Ku NS, et al. Predictive factors for indeterminate result on the QuantiFERON test in an intermediate tuberculosis-burden country. *Journal of Infection*. 2011 May;62(5):347–54.

91. Al-Aska A, Al-Anazi A, Al-Subaei S, Al-Hedaithy M, Barry M, Somily A, et al. CD4+ T-Lymphopenia in HIV negative tuberculous patients at king khalid university hospital in riyadh, saudi arabia. *Eur J Med Res*. 2011;16(6):285.
92. Ariga H, Nagai H, Kurashima A, Hoshino Y, Shoji S, Nakajima Y. Stratified Threshold Values of QuantiFERON Assay for Diagnosing Tuberculosis Infection in Immunocompromised Populations. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2011;2011:1–9.
93. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Pan SC, Lai TS, Wang JY, et al. Predictors and Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Patients Receiving Long-Term Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. Burdmann EA, editor. *PLoS ONE*. 2012 Aug 20;7(8):e42592.
94. Piergallini TJ, Turner J. Tuberculosis in the elderly: Why inflammation matters. *Experimental Gerontology*. 2018 May;105:32–9.
95. Zrinski Topić R, Zoričić-Letoja I, Pavić I, Dodig S. Indeterminate Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Nonimmunosuppressed Children. *Archives of Medical Research*. 2011 Feb;42(2):138–43.
96. Yang Y, Wang HJ, Hu WL, Bai GN, Hua CZ. Diagnostic Value of Interferon-Gamma Release Assays for Tuberculosis in the Immunocompromised Population. *Diagnostics*. 2022 Feb 10;12(2):453.
97. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 2017 Aug;64(4):893–909.
98. Seddon JA, Chiang SS, Esmail H, Coussens AK. The Wonder Years: What Can Primary School Children Teach Us About Immunity to Mycobacterium tuberculosis? *Front Immunol*. 2018 Dec 13;9:2946.
99. Shier KL. Elevated Rates of Indeterminate Results on QuantiFERON-TB Gold Plus in COVID-19 Patients. Tang YW, editor. *J Clin Microbiol*. 2021 Sep 20;59(10):e01414-21.
100. Chung MJ, Goo JM, Im JG. Pulmonary tuberculosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Journal of Radiology*. 2004 Nov;52(2):175–9.
101. Vyas S, Thangakunam B, Gupta R, Michael J, Christopher D. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. *Lung India*. 2015;32(1):91.
102. Park SW, Song JW, Shim TS, Park MS, Lee HL, Uh ST, et al. Mycobacterial Pulmonary Infections in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):896.

8. EKLER

1. Etik kurul onay belgesi

Ege Univ. Evrak Tarih ve Sayısı: 17.09.2021-E.316757



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :E-99166796-050.06.04-316757-**916**
Konu :Onay Kararı 21-9T/24

Prof. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "**Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında Quantiferon-TB Gold Plus ve tüberkülin deri testinin retrospektif olarak değerlendirilmesi**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımınızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :BSMRF07272
Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/eg-universitesi-ebys>

2. Gönüllü onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (18 yaş ve üzeri erişkin hastalar için)
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında Quantiferon-TB Gold Plus ve tüberkülin deri testinin retrospektif olarak değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne? Bu çalışmada 2020-2021 yıllarında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde QFT-PLUS testi çalışılmış olgu grubunda (2880 olgu), hastane arşivi üzerinden, geriye dönük olarak QFT-PLUS testi ve tüberkülin deri testi (TDT)'nin duyarlılığının ve uyumunun karşılaştırılması, belirsiz QFT-PLUS sonuçlarının sebeplerinin incelenmesi, QFT-PLUS testinin duyarlılığını etkileyebilen etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilen veriler hekimlere tüberküloz hastasının tanı ve tedavisi konusunda da yardımcı olacaktır.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Çalışma arşiv bilgileri üzerinden olup size herhangi bir uygulama yapılmayacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? <i>Bu araştırma için gerekli değildir.</i>
Ne kadar zamanınızı alacaktır? Size zaman alacak herhangi bir işlem veya takip yapılmayacak, çalışma geçmişte yapılmış olan QFT-Plus ve Tüberküloz deri testlerinin hastane arşivimizde bulunan sonuçları üzerinden olacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Bu çalışma 2020-2021 yıllarında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde QFT-PLUS testi çalışılmış 2880 olgu üzerinden yapılacaktır.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Tanı ve tedavi sürecinizde zaten bakılmış olan QFT-plus, Tüberküloz deri testi sonuçları ve klinik bilgileriniz (yaş, cinsiyet, tanıli hastalık, lenfosit sayısı, mikrobiyoloji kültürleriniz, klinik seyir, aldığınız ilaçlar gibi) arşiv üzerinden kullanılacak. Bu çalışmada kişisel ve önemli kimlik bilgileriniz (isim, soyisim, TC numarası gibi) asla kullanılmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Size herhangi bir işlem yapılmayacaktır. QFT-plus ve Tüberküloz deri testi sonuçları ile çalışmaya katılmanız dışında sizden bir beklentimiz veya bir sorumluluğunuz yoktur.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır? Tüberküloz enfeksiyonu gerçekleşmiş hastaların tanı ve tedavisini kolaylaştırmak için veri sağlayacak bilimsel bir çalışmaya katkıda bulunmak.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?

Çalışmaya katılmak istemez iseniz katılımınız sona erdirilecektir. Bunun dışında sonra erdirilmesi gerektirecek bir durum yoktur.		
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Hastanemizde kayıtlı arşiv bilgileri üzerinde çalışılacağı için size herhangi bir zararı olmayacaktır		
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Hiçbir şey olmayacaktır.		
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Yoktur		
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Herhangi bir ücret ödenmeyecektir.		
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.		
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.		
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: 2- Ulaşılabilir telefon numarası: 3- Görev yeri:		
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.		
GÖNÜLLÜNÜN		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZA
ADI & SOYADI		
ADRESİ		

TELEFONU			
TARİH			
Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZA	
ADI & SOYADI			
ADRESİ			
TELEFONU			
TARİH			

3. Olgu rapor formu

“ Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında Quantiferon-TB Gold Plus ve tüberkülin deri testinin retrospektif olarak değerlendirilmesi “

OLGU RAPOR FORMU

Hasta no:

Yaş-Cinsiyet:

Komorbodite:

Yattığı klinik ve yatış süresi:

Yatış sürecinde klinik seyir:

QFT-Plus ve tüberkülin deri testi sonucu:

Lenfosit sayısı, CD4-CD8 oranı:

Mikrobiyoloji örnek kültürlerinin sonucu ve tarihleri:

Üreyen etkenlerin mikrobiyolojik ve antibiogram özellikleri:

Kullandığı ilaçlar:

4. Benzeřim raporu sonucu

Ege Ünv. Evrak Tarih ve Sayısı: 24.01.2024-E.1680960



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Asistan Bürosu



Sayı : E-71437136-774.06-1680960
Konu : Dr. Muhammed Alper ÖZARSLAN

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : 23.01.2024 tarihli ve 1676849 sayılı yazı.

Anabilim Dalınızda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmakta olan Dr. Muhammed Alper ÖZARSLAN'ın "Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında Quantiferon-tb Gold Plus ve Tüberkülin Deri Testinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi "konulu tezi, Tez Çalışması Benzerlik Tespit Yazılım Programında incelenmiş olup tez savunma sınavına girmesi, Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Rüçhan SERTÖZ
Dekan V.

Ek:Tez Benzeřim Raporu

Dağıtım:
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Sayın Prof. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS53391V9KP

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ego-universitesi-ebys>