

TÜBERKÜLOZLU HASTALAR, YAKIN TEMASLILARI, SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE TÜBERKÜLOZ LABORATUVARI PERSONELİNDE QUANTİFERON-TB GOLD VE TÜBERKÜLİN CİLT TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

EVALUATION OF QUANTİFERON-TB GOLD AND TUBERCULIN SKIN TEST IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS, CLOSE CONTACT OF PATIENTS, HEALTH CARE WORKERS AND TUBERCULOSIS LABORATORY PERSONNEL

Salih CESUR¹, Nevin Taci HOCA², Gülnur TARHAN¹, Filiz ÇİMEN², İsmail CEYHAN¹, Ali Nihat ANNAKAYA³, Turan ASLAN⁴, Serhat BİRENGEL⁵

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara. (scesur89@yahoo.com)

² Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

³ Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümü, Düzce.

⁴ Bezmi Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi, İstanbul.

⁵ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Tüberkülin cilt testi (TCT), uzun bir süredir duyarlılık ve özgüllük değerlerindeki sınırlamalara rağmen etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Aktif tüberkülozu olmaksızın TCT pozitif olan hastalar, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak tanımlanır. LTBE olan hastaların TCT ile tanımlanması, hastalığın kontrolünde önemli bir aşamadır. Plazma interferon gamma (IFN- γ) düzeyini belirleyen Quantiferon-TB Gold Testi (QTG, Cellestis, Austuralya) latent tüberküloz (TB) enfeksiyonu tanısında TCT'ye göre avantajları olan in vitro tanısal bir testtir. Bu test *Mycobacterium tuberculosis*'e özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerini içerir. Bu çalışmanın amacı, TB'li hastalar, yakın temaslıları, sağlık çalışanları ve TB laboratuvarı personelinde QTG ve TCT testi sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya, 26 aktif akciğer TB'li hasta, 6 hasta yakını, 11 hasta teması olan sağlık çalışanı ve 8 TB laboratuvarı personeli dahil edilmiştir. TCT uygulanmadan önce QTG testi için kan örnekleri alınmıştır. Tüm bireyler BCG aşılması yönünden sorgulanmış ve BCG skarı yönünden incelenmiştir. Çalışmaya katılanların tümünde BCG aşılması öyküsü ve muayenede BCG skarı tespit edilmiştir. QTG testi plazma örneklerinde üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

* Bu çalışma "26th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology" (26-29 June 2005, İstanbul)'de poster olarak sunulmuştur.

TCT ile QTG testi arasındaki uyum kappa istatistiği ile ölçülmüştür. Aktif TB'li hastalarda (gerçek enfekte bireyler) TCT (PPD) pozitifliği %34.6 (9/26), QTG pozitifliği %65.3 (17/26) olarak belirlenmiş; pozitiflik oranı QTG testinde daha yüksek tespit edilmiş olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.001$). Diğer çalışma gruplarına bakıldığında; sağlık çalışanları, TB'li hastanın yakın temaslıları ve TB laboratuvarı çalışanlarında TCT ve QTG pozitiflik oranları sırasıyla; %36 (4/11) ve %27 (3/11); %16.6 (1/6) ve %83 (5/6); %37.5 (3/8) ve %75 (6/8) olarak tespit edilmiştir. PPD testi sonucu, QTG negatif grupta ortalama 11 mm iken, QTG pozitif grupta ortalama 14 mm olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). QTG pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ($p \geq 0.05$) ve cinsiyet ($p < 0.001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. QTG testi, latent ve aktif TB enfeksiyonunu saptamada BCG aşısından etkilenmemesi, TB dışı (atipik) mikobakterilere bağlı yanıtları ayırt etmesi ve TCT'nin uygulanması ve değerlendirilmesiyle ilişkili değişkenlik ve bireysel farklılıklardan etkilenmemesi nedeniyle TCT'den üstündür. Ayrıca, QTG testinin değerlendirilmesi için hastanın sağlık merkezine tekrar gelme zorunluluğu olmaması ve sonuçların daha erken alınabilmesi de avantajları arasındadır. Buna karşın TCT'den daha pahalı olması, test için özel ekipmanlara ve iyi yetmiş laboratuvar personeline gereksinim duyulması, QTG testinin dezavantajları arasında sayılabilir.

Anahtar sözcükler: Aktif tüberküloz, latent tüberküloz, tüberkülin cilt testi, Quantiferon TB Gold test.

ABSTRACT

Tuberculin skin test (TST) has been used effectively for a long time, despite inherent sensitivity and specificity limitations. Patients with a positive TST without active tuberculosis are identified as having latent tuberculosis infection. Identifying patients with latent tuberculosis infection with this test is an important part of control of the disease. A whole-blood interferon gamma (IFN- γ) assay, the Quantiferon TB Gold test (QTG; Cellestis, Australia) which is a promising in vitro diagnostic test for the identification of latent tuberculosis infection (LTBI), has potential advantages over the TST. This test includes *Mycobacterium tuberculosis* specific ESAT-6 and CFP-10 antigens. The aim of this study was to compare the results obtained by QTG and TST in active tuberculosis (TB) patients, close contacts of patients, health care workers and tuberculosis laboratory personnel. Twenty-six patients with active pulmonary TB, 6 close contacts of those patients, 11 health care workers with contact to TB patients and 8 TB reference laboratory personnel were included in the study. Prior to administration of the TST, blood samples were drawn from each participant for QTG test. All subjects were asked for BCG vaccination history and examined for a BCG scar. All individuals had a BCG scar. The QTG assay was performed in whole blood samples according to manufacturer's instructions. The agreement between TST and QTG was measured with kappa statistical analysis. In active TB patients (true-infected cases) TST (PPD) positivity was found 34.6% (9/26) while QTG positivity was 65.3% (17/26). Although the positivity rate was higher in QTG test, this difference was not found statistically significant ($p > 0.001$). TST and QTG positivity rates for health care workers, close house contact of TB patients and TB laboratory staff were as follows, respectively; 36% (4/11) and 27% (3/11); 16.6% (1/6) and 83% (5/6); 37.5% (3/8) and 75% (6/8). The mean PPD diameter was 11 mm in QTG negative group and 14 mm in QTG positive group with a statistically significant difference ($p < 0.001$). However, there was no statistical significance between QTG positive and negative groups by means of age ($p \geq 0.05$) and gender ($p < 0.001$). In conclusion, QTG assay was superior to TST in its ability to detect LTBI and active TB infection, not to be affected with BCG vaccination, to discriminate responses due to non-tuberculous mycobacteria, and to avoid variability and subjectivity associated with application and reading the TST. Besides, QTG assay needs only one visit to the test unit. However, its being expensive than TST and requirement for special equipments and skilled laboratory personnel, are among the disadvantages of QTG assay.

Key words: Active tuberculosis, latent tuberculosis, tuberculin skin test, Quantiferon TB Gold test.

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) tüm dünyada ve Türkiye’de önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü, dünya nüfusunun 1/3’ünün TB ile enfekte olduğunu bildirmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde her yıl 8 milyon yeni olgunun görüldüğü rapor edilmektedir¹. TB olgularının saptanması ve izlenmesi tüberkülozun kontrolü için hayati öneme sahiptir. Aktif TB enfeksiyonu olmaksızın pozitif tüberkülin cilt testi (TCT) olan hastalar latent TB enfeksiyonu olarak tanımlanır²⁻⁵. TBC, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE)’nin tanısında tüm dünyada ve Türkiye’de yaygın olarak kullanılmaktadır^{2,5}.

TCT’nin yaygın olarak kullanılmasına ve LTBE için “altın standart” olmasına rağmen, yorumlanmasındaki farklılıklar nedeniyle yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik gösterebilir. Pürifiye protein derivesi (PPD) solüsyonunun uygulanması ve daha sonra testin yorumlanması için bireylerin sağlık merkezine tekrar gelme zorunlulukları TCT’nin kullanımıyla ilişkili başlıca problemlerdir. Bunun yanı sıra, çevresel mikobakteriler, atipik mikrobakteriyel enfeksiyonlar ve BCG aşısının sıklıkla yanlış TCT (PPD) pozitifliğine neden olması, testin dezavantajları arasında yer alır²⁻⁵.

Quantiferon-TB Gold (QTG) testi, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunda hücrel immün yanıtın, plazma interferon-gama (IFN- γ) düzeyinin belirlenmesiyle tanınmasını sağlayan ELISA esaslı bir testtir. QTG testinde *M.tuberculosis*’e özgül antijenler olan ESAT-6 ve CFP-10 antijenleri kullanılmaktadır. Bu antijenler BCG aşı suşları ve tüberküloz dışı bakterilerde bulunmaz^{2,6-10}. Bu antijenlerin TB ile enfekte farelerde efektör T hücrelerinden IFN- γ salınımını güçlü şekilde uyardığı gösterilmiştir¹¹. Bu çalışmanın amacı, TB’li hastalar, yakın temaslıları, sağlık çalışanları ve TB laboratuvarı personelinde QTG testi ve TCT sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmaya Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesinde yatan 26 aktif akciğer TB’li hasta (26 erkek, yaş ortalaması: 43.07 yıl), 6 hastanın yakın temaslısı (2 erkek, 4 kadın, yaş ortalaması: 31.8 yıl), 11 sağlık çalışanı (6 erkek, yaş ortalaması 31.3; 5 kadın, yaş ortalaması: 42.1 yıl) ve sekiz tüberküloz laboratuvarı personeli (5 erkek, yaş ortalaması; 38.2; 3 kadın, yaş ortalaması; 35.6 yıl) dahil edildi.

Çalışmaya katılanlar TB’li hasta ile temas, daha önceden TB tedavisi, BCG ile aşılanma ve bir yıl öncesinde TCT uygulanması yönünden sorgulandı. BCG skarı yönünden muayene edildi. Tüm bireylerden çalışma için onam formu alındı. Çalışma Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm bireylerin daha önceden BCG ile aşılandığı ve hiçbirinin önceki bir yıl içinde TCT yaptırmadığı öğrenildi.

QTG Testi ve TCT’nin Uygulanması

TCT uygulanmadan önce, çalışmaya katılanlardan lityum heparinli tüplere 5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri QTG testi için en geç 2 saat içinde işleme alındı. Heparinli

kan örnekleri doku kültür plaklarına her bir hasta için toplam 4 ml olacak şekilde 4 kuyucuğa 1'er ml konuldu. Üzerlerine ESAT-6, CFP-10 antijenleri ilave edildi. Doku kültür plakları nemli ortamda etüvde 18-24 saat bekletildikten sonra plazma kısımları endorf tüplere kondu. Test çalışılınca kadar plazma örnekleri -40°C'de derin dondurucuda saklandı. QTG testi üretici firmanın (Cellestis Limited, Australya) önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Tüberkülin Cilt Testi

PPD solüsyonu 0.1 ml (5 üniteye eşdeğer) olacak şekilde intradermal yolla ön kola uygulandı. Test sonucu uygulamadan 72 saat sonra deneyimli sağlık personeli tarafından Türk Toraks Cemiyeti ve Sağlık Bakanlığı Rehberine göre değerlendirildi⁵. Pozitif tüberkülin testi için, BCG aşıli bireylerde 15 mm ve üzeri, aşısız bireylerde ise 10 mm ve üzeri endürasyon pozitif tüberkülin testi olarak kabul edildi⁵.

İstatistiksel Değerlendirme

TCT ile QTG testi arasındaki uyum kappa istatistiği ile değerlendirildi. $p < 0.001$ ve $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Aktif akciğer TB'li hastalarda (gerçek enfekte bireyler) TCT pozitifliği %34.6 (9/26) iken, QTG pozitifliği %65.3 (17/26) olarak belirlenmiştir. Pozitiflik oranı QTG testinde daha yüksek tespit edilmiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.001$).

Ortalama PPD değeri QTG negatif grupta 11 mm, QTG pozitif grupta ise 14 mm olarak belirlenmiş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Buna karşın, QTG pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ($p \geq 0.05$) ve cinsiyet ($p < 0.001$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışma gruplarının QTB ve TCT sonuçları, Tablo I-IV'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

M.tuberculosis ile enfekte olan bireylerin yaklaşık %30'unda LTBE gelişmektedir. Enfeksiyon gelişen bu olguların %5'inde 1-2 yıl içinde primer TB hastalığı ortaya çıkmaktadır. Geriye kalan %95'lik olgu grubunun %5'inde yaşamın herhangi bir döneminde reaktivasyon tüberkülozu gelişirken, %90'ı ise ömür boyu tüberküloz basilini taşımaya devam etmektedir.

Tablo I. Aktif Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda TCT ve QTG Testi Sonuçları (n= 26)

		TCT sonucu		
		Negatif	Pozitif	Toplam
QTG sonucu	Negatif	9	0	9
	Pozitif	8	9	17
	Toplam	17	9	26

TCT: Tüberkülin cilt testi, QTG: Quantiferon-TB Gold.

Tablo II. Hasta Yakınlarının TCT ve QTG Testi Sonuçları (n= 6)

		TCT sonucu		
		Negatif	Pozitif	Toplam
QTG sonucu	Negatif	1	0	1
	Pozitif	4	1	5
	Toplam	5	1	6

TCT: Tüberkülin cilt testi, QTG: Quantiferon-TB Gold.

Tablo III. Sağlık Çalışanlarında TCT ve QTG Testi Sonuçları (n= 11)

		TCT sonucu		
		Negatif	Pozitif	Toplam
QTG sonucu	Negatif	6	2	8
	Pozitif	1	2	3
	Toplam	7	4	11

TCT: Tüberkülin cilt testi, QTG: Quantiferon-TB Gold.

Tablo IV. Tüberküloz Laboratuvarı Çalışanlarında TCT ve QTG Testi Sonuçları (n= 8)

		TCT sonucu		
		Negatif	Pozitif	Toplam
QTG sonucu	Negatif	1	1	2
	Pozitif	4	2	6
	Toplam	5	3	8

TCT: Tüberkülin cilt testi, QTG: Quantiferon-TB Gold.

LTBE, tüberküloz basiline maruz kalmış, TCT pozitif olan, klinik ve radyolojik olarak bulgusu olmayan olgu olarak tanımlanır. TB hastalığının kontrolünde hem aktif hastalığa hem de LTBE'ye sahip olguların, tanılarının konulup tedavi edilmeleri hem bulaşın önlenmesi hem de ilerde hastalık gelişme riskinin ortadan kalkması açısından önem taşımaktadır^{2,4,6}.

Günümüzde LTBE tanısında halen rutinde kullanılan TCT'nin pek çok dezavantajı vardır. Bunlar; BCG ile aşılanmış bireylerde ve tüberküloz dışı mikobakteri (atipik mikobakteri) enfeksiyonu geçirenlerde yalancı pozitif; bağışıklığı baskılanmış olgularda, çocuklarda ve yaşlılarda yeterli immünolojik yanıt oluşmadığı için yalancı negatif sonuçlar elde edilmesidir^{2,4-10}.

M.tuberculosis ile enfekte olguların aktive olmuş T lenfositleri, in vitro ortamda bu özgül antijenlerle karşılaştırıldıkları zaman IFN- γ salgılamaktadır. Son yıllarda IFN- γ salgılayan T hücrelerini ve salgılanan IFN- γ miktarını değerlendiren testler geliştirilmiştir. Bu

testler *M.tuberculosis* enfeksiyonu tanısında daha özgündür^{2,4-18}. Bunlardan biri olan QTB testinde, özgül antijenler olan ESAT-6 ve CFP-10 ile inkübe edilen tam kan süpernatantında, T lenfositlerin salgıladığı IFN- γ konsantrasyonu ölçülmektedir⁶⁻⁸. QTG testi latent ve aktif TB enfeksiyonunu saptamada BCG aşısından etkilenmemesi, tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı yanıtları ayırt etmesi ve TCT'nin uygulanması ve değerlendirilmesiyle ilişkili değişkenlik ve bireysel farklılıklardan etkilenmemesi nedeniyle TCT'den üstündür⁶⁻¹².

Mori ve arkadaşları⁸, BCG aşısı olmuş ve tüberküloz basiline maruziyet riski düşük 216 olgu ile kültürle doğrulanmış 118 aktif TB hastasında QTG testinin duyarlılık ve özgüllük oranını araştırmışlar; maruziyet riski düşük grupta QTG testinin özgüllüğünü %98.1 olarak belirlerken, olguların %64.6'sında TCT ile 10 mm üzerinde reaksiyon saptamışlardır. Aktif TB'li hastalarda ise duyarlılık %89 olarak saptanmış ve olguların %64'ünde TCT ile 10 mm üzerinde reaksiyon saptanmıştır. Çalışmada QTG testinin BCG aşısından etkilenmediği ve aktif TB olgularında yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir⁸. Kang ve arkadaşlarının¹³ Güney Kore'de TB kuşkusu olan 144 olguda QTG testi ile yaptıkları bir çalışmada, aktif TB tanısı alan 67 olguda QTG testinin duyarlılığı %89, TCT'nin duyarlılığı ise %68 olarak bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, QTG testinin aktif TB'li hastaları saptamada yüksek duyarlılığa; BCG ile aşılanmış düşük risk grubunda ise yüksek özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, LTBE'yi saptamada yüksek duyarlılığa sahip olduğu da rapor edilmiştir^{2,6-9}. Higuchia ve arkadaşları¹⁵, aktif TB olgusuyla temaslı, BCG aşısı olmuş 172 olguda QTG testi pozitifliğini %64.5 olarak bildirmişlerdir. Gerogranni ve arkadaşlarının¹⁶ Yunanistan'da yaptıkları çalışmada, TB ön tanılı 191 olguya QTG testi uygulamış; aktif TB tanısı alan 27 olgunun 23 (%85)'ünde test sonucu pozitif bulunurken, TB olmayan olgularda testin pozitiflik oranı %40 olarak saptanmıştır. Didel ve arkadaşları¹⁷ Almanya'da yaptıkları çalışmada, aktif TB'li hastayla temaslı 601 olguda QTG testini 66 (%11) olguda pozitif olarak belirlerken, TCT'yi 243 (%40) olguda 5 mm üzerinde bildirmişlerdir. Brock ve arkadaşlarının⁶ TB enfeksiyonu açısından düşük endemik bölgede yer alan Danimarka'da yaptıkları çalışmada, 40'ı BCG aşısı olmuş 125 TB temaslı olguya, QTG, Quantiferon-TB (ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerini içermeyen) ve TCT uygulanmıştır. Bu araştırmacılar, Quantiferon-TB testi ve TCT sonuçlarının BCG aşısından etkilendiğini, QTG testinde ise özgül antijenler (ESAT-6, CFP-10) kullanıldığı için LTBE taramasında BCG aşısından etkilenmediğini ifade etmişlerdir⁶. Lee ve arkadaşları¹⁸ TB'li hastayla temaslı 39 sağlık çalışanında TCT için %85 oranında pozitiflik, QTG testi içinse %10 oranında pozitiflik oranı bildirmişlerdir.

Ülkemizde Çiçek ve arkadaşları¹⁰, özgül antijen içermeyen Quantiferon-TB testini, 21 aktif TB olgusu, TCT > 15 mm olan 20 LTBE olgusu ve TCT < 5 mm olan 11 sağlıklı olguda değerlendirmiştir. Çalışmada, aktif TB olgularının sadece 7 (%33.3)'sinde Quantiferon-TB testi pozitif saptanmış, LTBE ve sağlıklı bireylerden elde edilen sonuçlar ise TCT ile uyumlu bulunmuştur¹⁰. QTG testinin ilk versiyonu olan ve *M.tuberculosis*'e özgül antijenler (ESAT-6 ve CFP-10) içermeyen Quantiferon-TB testi ile yaptığımız bir çalışmada,

aktif TB'li 23 hastanın 22 (%95.6)'sinde Quantiferon-TB testi pozitif iken, sağlıklı kontrol grubunda yer alan 34 kişinin 17 (%50)'sinde test pozitif saptanmıştır¹⁴. Hasta ve kontrol grubunda (57 kişi) testin duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla; %95.6 ve %50 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda BCG aşılı bireylerde testin özgüllüğü düşük bulunmuş; aşılardan etkilenmesi nedeniyle latent TB tanısında bu testin kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır¹⁴.

Sunduğumuz bu çalışmada, aktif akciğer TB'li hastalarda TCT pozitiflik oranı %34.6 iken, QTG pozitifliği %65.3 olarak belirlenmiş; QTG ile elde edilen pozitiflik oranının daha yüksek olduğu izlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer çalışma gruplarına bakıldığında; sağlık çalışanları, TB'li hastanın yakın temaslıları ve TB laboratuvarı çalışanlarında TCT ve QTG pozitiflik oranları sırasıyla; %36 (4/11) ve %27 (3/11); %16.6 (1/6) ve %83 (5/6); %37.5 (3/8) ve %75 (6/8) olarak tespit edilmiştir. PPD testi sonucu, QTG negatif grupta ortalama 11 mm iken, QTG pozitif grupta ortalama 14 mm olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

M.tuberculosis'e özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerinin kullanıldığı, IFN- γ salınımına dayalı testlerin TCT'ye göre daha duyarlı ve özgül olduğu ve BCG aşısının rutin uygulandığı ve TB için yüksek endemik ülkelerde, temaslı ve LTBE taramasında bu testlerin daha değerli olduğu bildirilmektedir; ancak bu testler aktif TB hastalığı ile LTBE ayrımı yapamamaktadır²⁻⁶⁻⁹. QTG testinin avantajları arasında; değerlendirme için hastanın tekrar gelme zorunluluğu olmaması, yorumlanmasının TCT'de olduğu gibi kişisel farklılıklar göstermemesi, BCG aşısı ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarından etkilenmemesi ve sonuçların daha erken alınabilmesi gibi özellikleri sayılabilir. Ancak bu testin, maliyet açısından TCT'den daha pahalı olması ve testin uygulanması için özel ekipman ve iyi yetişmiş laboratuvar personeli gereksinimi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Sonuç olarak, bu testlerin aktif ve latent TB tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün belirlenebilmesinde, TCT ile kıyaslamalı daha çok sayıda TB'li hasta ve enfeksiyon açısından yüksek risk (TB'li hastanın yakın temaslı aile bireyleri, sağlık personeli) ve düşük risk grubunda (TB'li hasta ile teması olmayan bireyler) yer alan bireylerin karşılaştırıldığı randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı kit sağlayarak destekleyen Kaan Medikal (İstanbul, Türkiye) firmasına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Cesur S. Türkiye'de ve dünyada tüberkülozun epidemiyolojisi. Mikrobiyol Bul 2004; 38: 461-9.
2. Tasbakan MS, Sayiner A. Tüberküloz hastalığı ve enfeksiyonunda interferon gamma testlerinin yeri. Enfeksiyon Derg 2008; 22: 179-84.
3. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17: 968-75.
4. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002; 347: 1860-6.
5. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Verem Savaş Daire Başkanlığı: Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı, s: 55-7. 2003, Rekrmay, Ankara.

6. Brock I, Weldingh K, Lilebaek T, Follmann F, Anderson P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 65-9.
7. Harada N, Nakajima Y, Higuchi K, et al. Screening for tuberculosis infection using whole blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 442-8.
8. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
9. Lavani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131: 1898-906.
10. Çiçek C, Çok G, Özhan M, Yaygın YE, Bilgiç A. Latent ve aktif tüberkülozu olan hastalarda tüberkülin deri testi ile Quantiferon-TB testinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20: 15-8.
11. Andersen P, Andersen AB, Sorensen AL, Nagai S. Recall of long lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J Immunol* 1995; 154: 3359-72.
12. Carvalho AC, Pezzoli MC, El-Hamad I, et al. QuantiFERON-TB Gold test in the identification of latent tuberculosis infection in immigrants. *J Infect* 2007; 55: 164-8.
13. Kang YA, Lee HW, Hwang SS, et al. Usefulness of whole-blood interferon- γ assay and interferon- γ enzyme-linked immunospot assay in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Chest* 2007; 132: 959-65.
14. Cesur S, Saka D, Tarhan G, Ceyhan İ, Çalışır H, Öğretensoy M. Aktif tüberkülozlu hastalar ve aşıli sağlıklı bireylerde interferon gamma düzeylerinin saptanmasında ticari bir enzim immün yöntemin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39: 73-8.
15. Higuchia K, Harada N, Fukazawa K, Mori T. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis* 2008; 88: 244-8.
16. Gerogianni I, Papala M, Klapsa D, Zinzaras E, Petinaki E, Gourgoulialis KI. Whole-blood interferon- γ assay for the diagnosis of tuberculosis infection in an unselected Greek population. *Respirology* 2008; 13: 270-4.
17. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN- γ assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164-70.
18. Lee SS, Liu YL, Huang T, et al. Comparison of the interferon- γ release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 373-80.