

## LATENT VE AKTİF TÜBERKÜLOZU OLAN HASTALARDA TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ İLE QUANTİFERON-TB TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

### COMPARISON OF A QUANTIFERON-TB TEST WITH TUBERCULIN SKIN TEST IN PATIENTS OF LATENT AND ACTIVE TUBERCULOSIS INFECTION

Candan ÇİÇEK<sup>1</sup>  
Altınay BİLGİÇ<sup>1</sup>

Gürsel ÇOK<sup>2</sup>

Mustafa ÖZHAN<sup>2</sup>

Y. Engin YAYGIN<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

<sup>1</sup> Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Anahtar Sözcükler:** Tüberküloz, aktif tüberküloz, latent tüberkülin, tüberküloz deri testi, QuantiFERON-TB testi

**Keywords:** Tuberculosis, active tuberculosis, latent tuberculosis, tuberculin skin test, QuantiFERON-TB test

Geliş: 20 Kasım 2005

Kabul: 27 Kasım 2005

## ÖZET

Tüberkülin deri testi, latent tüberküloz infeksiyonun tanısında yıllardır kullanılmaktadır. Bu çalışmada, aktif ve latent tüberkülozlu kişilerde tüberkülin deri testi ile QuantiFERON-TB testinin etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır. Elli üç kişi değerlendirmeye alınmıştır. Grup I, primer aktif tüberkülozlu 21 hastadan oluşmaktadır. Grup II tüberkülin deri testi pozitif olan (TDT>15 mm) 20 kişiden ve Grup III ise tüberkülin deri testi negatif (TDT< 5 mm) olan 11 kişiden oluşmaktadır. Hastaların tümüne tüberkülin deri testi ve QuantiFERON-TB testi uygulanmıştır. Grup I'de QuantiFERON-TB testi ile yedi hasta pozitif, iki hasta negatif olarak bulunmuş ve 12 hastada mitojen uyarımı izlenmemiştir. QuantiFERON-TB testi Grup II'deki hastaların biri hariç tümünde pozitif, Grup III'deki hastaların biri hariç tümünde de negatif bulunmuştur. QuantiFERON-TB testinin aktif tüberkülozlu hastaların çoğunluğunda mitojen uyarımı olmaması nedeniyle başarısız olduğu izlenmiştir. Ancak latent tüberkülozlu olan ve tüberkülin deri testi negatif olan kişilerde QuantiFERON-TB testi sonuçları TDT ile eşdeğer bulunmuştur.

## SUMMARY

Tuberculin skin test has been used for many years for the diagnosis of latent tuberculosis infection. The aim of this study was to compare the effectiveness of tuberculin skin test (TST) and QuantiFERON-TB (QFT) in diagnosing latent and active tuberculosis. A total of 53 patients were evaluated in this study. Group I consisted of 21 patients with primary active tuberculosis. Group II consisted of 20 patients who were TST positive (TST>15mm) and Group III consisted of 12 patients who were TST negative (TST<5 mm). TST and QFT were applied to all patients. The QFT test showed positive result in seven, negative in two and no mitogen stimulus in 12 of patients with active tuberculosis (Group I). In Group II, all patients but one showed positive QFT test. QFT test was found as negative in 11 of 12 patients with TST negative (Group III). The QFT test was of no use in the majority of patients with active tuberculosis as they failed to demonstrate mitogen stimulus. However, in other patients, the QFT test results were found to be comparable with TST.

## GİRİŞ

Tüberkülin deri testi (TDT) latent tüberküloz infeksiyonun tanısında yıllardır kullanılmaktadır. Bu yöntem yeni veya

asemptomatik *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonun saptanmasında tarama testi olarak kullanılmakta ve "altın standart" olarak kabul edilmektedir (1). Türkiye'de de

yaygın olarak kullanılmasına karşın TDT testinin kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Tüberkülin deri testi, *in-vivo* uygulanan, tek bir antijene karşı duyarlılığın ölçüldüğü, kalıcı antijenik etki bırakan, uygulandığında ve 72 saat sonra hastanın iki kez görülmesini gerektiren ve değerlendiren kişiye göre sonuçların değişebildiği subjektif bir testtir (2). QuantiFERON-TB (QFT), hastanın tam kan örneğine çoklu antijen uyarımı yapılarak 24 saat içinde immün efektör hücrelerden tüberküloza özgül gama interferon (IFN- $\gamma$ ) salınımının miktarını ELISA ile ölçen bir testtir (3, 4).

Bu çalışmada, sağlıklı gönüllülerde, latent tüberkülozu ve reaktivasyon tüberkülozu olan hastalarda QFT ve TDT testi arasındaki uyum araştırılmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, yaş ortalamaları 37.9 olan 16'sı erkek, 37'si kadın toplam 53 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalar üç grup halinde incelendi. Grup I (reaktivasyon tüberkülozu olan hastalar, n=21), Kinyoun boyama ve kültür sonuçları pozitif, akciğer radyogramında aktif tüberküloz kavernaleri olan 20 hastadan oluşuyordu. Bu gruba alınan hastaların bir tanesi tüberküloz adenit tanısı ile izleniyordu. Reaktivasyon tüberkülozu olan hastalara, Kinyoun boyamalarında örnekte bulunan basil miktarına göre (+)'den (++++)'e kadar değer verildi. Tüberküloz tedavisi başlanmadan önce bu hastalardan QFT testi için tam kan örnekleri alındı, Daha sonra TDT uygulandı. Grup II, latent tüberküloz enfeksiyonu olan ve TDT'leri 15 mm'in üzerinde 20 kişiden, Grup III ise TDT'si negatif olan (<5 mm) 11 kişiden (sağlıklı gönüllü) oluşuyordu. Grup II ve III'e dahil olan hastaların önce QFT testi için tam kan örnekleri alındı, daha sonra TDT sonuçlarına göre sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin tümü Türkiye'de uygulanan şema ile BCG aşılılarını yaptırmışlardı.

Hastaların tümünden 5 ml venöz kan örneği heparinli tüplere alındı ve QFT (QuantiFERON-TB, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Avustralya) testinde uygulanmak üzere aynı gün içinde 12 saat limiti aşılmadan kullanıldı. Heparinize tam kan örneği V tabanlı plaklara 1'er ml olacak şekilde dört kuyucuğa dağıtıldı. Test içeriğinde bulunan antijenler [*M. tuberculosis*'den elde edilen PPD, *M. avium*' dan elde edilen PPD, fitohema-glütinin (mitojen olarak kullanılan testin pozitif kontrolü) ve tuz (negatif kontrol veya nil kontrol)] sırasıyla her kuyucuğa birer damla damlatıldı. Tam kan örneği test antijenleri ile 16 ila 24 saat arasında 37° C'de inkübe edildi ve kuyucukların üzerinde biriken plazma toplanarak tüberküloza

özgü IFN- $\gamma$  miktarı ELISA yöntemi ile saptandı (1, 2). Bu test üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı.

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Reaktivasyon tüberkülozu olan hastaların TDT sonuçları 11 ile 26 mm arasında ölçüldü. QFT testi, Grup I (aktif tüberküloz) olarak sınıflandırılan hastaların yedisinde pozitif (33.3%), ikisinde negatif bulundu. Oniki hastada mitojen uyarımı olmadığı, yani pozitif kontrol çalışmadığı için değerlendirilemedi. Test iki kez tekrarlandı. Sonuçlarda değişiklik olmadı. Bu hastaların direkt örnekten Kinyoun boyamaları skorlandırıldığında, pozitif bulunan Yedi hastanın üçü (+), ikisi (++) ve biri (+++) olarak değerlendirildi. Mitojen kontrolü çalışmayan hastaların QFT sonucu pozitif olan hastalardan biri tüberküloz adenit tanısı ile izleniyordu (Tablo 1). Latent tüberküloz enfeksiyonu olan ve TDT'leri 15 mm'in üzerinde olan kişilerde (Grup II), QFT bir kişide negatif olarak bulundu. Tüberkülin testi negatif olan (Grup III) kişilerin sadece birinde QFT testi pozitif olarak bulundu (Tablo 2). Hasta sayısı az olduğu için QFT testinin duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri hesaplanmadı.

**Table 1.** Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkülin (TDT) ve QuantiFERON-TB (QFT) deri testlerine göre ARB skorlama sonuçları

ARB skor	TDT (mm)	QFT
(+) n=7	12	*
	13	+
	15	+
	16	*
	17	+
	18	-
	20	*
(++) n=4	11	+
	13	*
	18	-
	26	+
(+++ ) n=8	14	*
	17	+
	14	*
	25	*
	20	*
	18	*
	26	*
	20	*
(++++ ) n=1	28	*
TB adenit	19	+

\*: Mitojen uyarımı yok, pozitif kontrol çalışmadı.

**Table 2.** Tüberkülin (TDT) ve QuantiFERON-TB (QFT) sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

QFT testi sonuçları	Aktif tüberkülozu olan hastalar (Grup I)	Latent tüberküloz TDT (+) (Grup II)	Sağlıklı gönüllüler TDT (-) (Grup III)
Pozitif	7	19	1
Negatif	2	1	11
Geçersiz sonuçlar	12	-	-
Toplam	21	20	12

Bu çalışmada, düşük riskli latent tüberkülozu olan kişilerde ve TDT testi negatif olan sağlıklı gönüllülerde QFT testi ile TDT test sonuçları uyumlu bulunmuştur. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda (1, 3, 5, 6) aynı uyum saptanmasına karşın, CDC'nin yaptığı çok merkezli çalışmalarda latent tüberkülozu olan kişilerde, QFT ve TST sonuçlarında orta derecede uyum olduğu bildirilmiş ve TDT ve QFT testlerinin aynı immünolojik parametreleri ölçmediğini ve birbirinin yerine kullanılmaması gerektiği konusunda bir kılavuz hazırlanmıştır (2). Daha sonra yapılan çalışmalarda, TDT'si negatif olan kişilerde QFT test sonuçlarının daha uyumlu olduğu (7) ve test uygulanan kişiler daha önce BCG ile aşılanmamışlarsa QFT sonuçlarının daha doğru bulunduğunu (BCG yapılanlarda uyum %41.5 yapılmayanlarda uyum %80.3,  $p<0.0001$ ) bildirmişlerdir (8).

QuantiFERON-TB testinin değerlendirildiği büyük serilerde, latent tüberküloz infeksiyonunu doğrulamada bazı sınırlamaları olduğu bildirilmiştir. QuantiFERON-TB testi için tam kan alınması, kan alındıktan sonra en geç 12 saat içinde antijenlerle işlem yapılması gerekmesi bu testin kullanımını zorlaştırmaktadır. QuantiFERON-TB testinin avantajları ise, birden fazla antijen kullanılması, uygulanan kişilerde kalıcı antijenik etki bırakmaması, sonuçların değerlendiren kişiye göre değişmemesi, spektrofotometrik olarak saptanması ve hastanın bir daha görülmesinin gerekli olmamasıdır (2).

QuantiFERON-TB testinin reaktivasyon tüberkülozu olan hastalarda mitojen uyarımı çoğu kez gerçekleşmediği için başarısız olduğu ve bu yüzden kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Reaktivasyon tüberkülozu olan hastalarda IFN- $\gamma$  yanıtının baskılandığı ve baskılanmanın derecesinin hastalığın ciddiyeti, ilerlemesi ve hastanın tedavi almamasıyla doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (2). Bu çalışmada, reaktivasyon tüberkülozu olan hastaların tedavisi başlanmadan önce QFT testi için örnek alınmış-

tır. Daha sonra TDT uygulanmış ve 11 ile 26 mm arasında ölçülmüştür. QFT testi bu hastaların sadece yedisinde (7/21, 33.3%) olumlu sonuç vermiştir. Literatürle uyumlu olarak, Kinyoun boyama skorlamasında, hastada basil miktarı arttıkça QFT testinin IFN- $\gamma$  yanıtını ölçme olasılığının düştüğü gözlenmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise, tedavi başlanmadan önce aktif TB'li hastalarda QFT'nin duyarlılığı TDT'den daha yüksek bulunmuş, ancak bu kişiler daha önceden BCG ile aşılanmışlarda özgüllük ve duyarlılığın çok düştüğü bildirilmiştir (9). Bu çalışmada hastaların tümünün testleri tedavi başlanmadan önce yapılmasına karşın, hastaların ve sağlıklı gönüllülerin tümü BCG ile aşılanmıştır.

Latent tüberkülozun tanısında, BCG aşısı uygulanan toplumlarda TDT ve QFT için yalancı pozitiflik durumu söz konusudur (3). Bu çalışmada kullanılan QFT testi, mikobakterilerin BCG kökenleri ile *M. tuberculosis* arasındaki farkı saptayamamaktadır. Yapılan çalışmalar, mikobakteri kökenlerinin farkını saptayabilen düşük molekül ağırlıklı antijenlerin bulunduğu testlerin tüberkülozla infekte kişilerle kontrol olguları arasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (3, 10, 11, 12).

Bu çalışmada, aktif tüberkülozlu hastaların çoğunda QFT testi ile yetersiz sonuç alınmıştır. Buna karşın, latent tüberkülozu olan veya TDT negatif olan kişilerde QFT testi TDT sonuçları ile eşdeğer bulunmuştur. Ancak, Türkiye'de BCG aşılması rutin olarak yapıldığı için, bundan sonra planlanacak çalışmalarda QFT testinde ek antijenlerin kullanıldığı (ESAT-6, CFP-10) ve BCG antijenini *M. tuberculosis* antijeninden ayırt etme özelliği olan antijenlerle çalışılması daha doğru sonuçların elde edilmesine ve QFT testinin daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. **Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth, et al.** Cell-mediated Immune response to tuberculosis antigens: Comparison of skin testing and measurement of *in vitro* gamma interferon production in whole-blode culture. *Clin Diagn Lab Imm* **2001**; 8: 339-45.
2. **Mazurek GH, Villarino ME.** Recommendation and reports. *MMWR* **2003**; 52 (RR02): 15-8.
3. **Johnson PDR, Stuart RL, Grayson ML, et al.** Tuberculin-purified protein derivative MPT-64, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diag Lab Immunol* **1999**; 6: 934-8.
4. **Taggart EW, Hill HR, Ruegner RG, et al.** Evaluation of an *in vitro* assay for gamma interferon production in response to *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Clin Diagn Lab Immunol* **2004**; 11: 1089-93.
5. **Streeton JA, Desem N, Jones JL.** Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* **1998**; 2: 443-50.
6. **Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, et al.** Comparison of a whole blood interferon  $\gamma$  assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* **2001**; 286: 1740-7.
7. **Codecasa LR, Ferrarese M, Penati V, et al.** Comparison of tuberculin skin test and Quantiferon immunological assay for latent tuberculosis infection. *Monaldi Arch Chest Dis* **2005**; 63: 158-62.
8. **Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al.** Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 172: 631-5. Epub 2005 Jun 16.
9. **Fietta A, Meloni F, Cascina A, et al.** Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Am J Infect Control* **2003**; 31: 347-53.
10. **Harada N, Mori T, Shishido S, Higuchi K, Sekiya Y.** Usefulness of a novel diagnostic method of tuberculosis infection, QuantiFERON TB-2G, in an outbreak of tuberculosis. *Kekkaku* **2004**; 79: 637-43.
11. **Öztürk N.** Temaslılarda tüberküloz enfeksiyonunun tanısında tüberkülin deri testi ile kanda spesifik interferon gama yanıtının karşılaştırılması [Doktora Tezi]. Manisa: Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, **2006**.
12. **Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al.** Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* **2005**; 16; 54(RR-15): 49-55.

#### İLETİŞİM

Doç. Dr. Candan ÇİÇEK  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
35100 Bornova, İZMİR  
e-posta: candanc2001@yahoo.com