

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI VE İNFEKSİYONUNDA İNTERFERON GAMMA TESTLERİNİN YERİ

THE VALUE OF INTERFERON GAMMA IN TUBERCULOSIS DISEASE AND INFECTION

M. Sezai TAŞBAKAN ve Abdullah SAYINER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar Sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis*, infeksiyon, interferon gamma

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, infection, interferon gamma

Geliş: 03 Ağustos 2007

Kabul: 10 Ekim 2008

ÖZET

Yaklaşık 100 yıldır tüberkülin deri testi (TDT) latent tüberküloz infeksiyonu (LTBİ) tanısında kullanılmaktadır. Birçok dezavantajı olan bu testin yerine kullanılacak testler üzerinde son yıllarda çalışmalar artmıştır. *Mycobacterium tuberculosis* genomu yapısının daha iyi anlaşılması, bu genoma spesifik antijenlerin belirlenmesini sağlamıştır. *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte olguların aktive olmuş T hücreleri *in vitro* ortamda bu spesifik antijenlerle karşılaştırıldıkları zaman İnterferon Gamma (IFN- γ) salgılamaktadırlar. Son yıllarda IFN- γ salgılayan T hücrelerini ve salgılanan IFN- γ miktarını değerlendiren testler geliştirilmiştir. Bu testler *M. tuberculosis* infeksiyonu tanısında daha spesifiktir. Bu yazıda literatür bilgileri ışığında tüberküloz infeksiyonu ve hastalığında IFN- γ salınımına dayalı bu testlerin rolü değerlendirilmiştir.

SUMMARY

Tuberculin Skin Test (TST) had been used in the diagnosis of Latent Tuberculosis Infections (LTBI) for about 100 years and has many disadvantages. In recent years there has been an increase in the number of investigations on new tests to be used instead of TST. With the better understanding of the genomic structure of *Mycobacterium tuberculosis*, specific antigens for this genome have been detected. Activated T cells from individuals infected with *M. tuberculosis* secrete Interferon Gamma (IFN- γ) when they are exposed *in vitro* to specific antigens. In recent years, new tests evaluating T cells secreting IFN- γ and IFN- γ secretion have been developed which are more specific in the diagnosis of *M. tuberculosis* infections. In this review, the role of IFN- γ assays in the diagnosis of tuberculosis infection and disease was evaluated in the light of current literature.

İnsanlık tarihi kadar eski olan tüberküloz, son yıllarda HIV infeksiyonunun yaygınlaşması ve immunsupresyon yapıcı ilaçların daha sıklıkla kullanılması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde dünya nüfusunun 1/3'ünün *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte olduğu kabul edilmektedir. *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte olan bireylerin yaklaşık %30'unda latent tüberküloz infeksiyonu (LTBİ) gelişmektedir. İnfeksiyon gelişen bu olguların %5'inde bir-iki yıl içinde primer tüberküloz 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. Tüberküloz hastalığının kontrolünde hem aktif hastalığa hem de LTBİ'ye sahip olguların tanılarının konulup tedavilerinin yapılması önem taşımaktadır.

Latent tüberküloz infeksiyonu, tüberküloz basiline maruz kalmış, tüberkülin deri testi (TDT) pozitif olan, klinik ve radyolojik olarak bulgusu olmayan olgu olarak tanımlanmaktadır. Latent tüberküloz infeksiyonu tanısında kullanılan TDT'nin pek çok dezavantajı vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Tüberkülin deri testi (TDT)'nin dezavantajları

Yanlış pozitif reaksiyon nedenleri	Yanlış negatif reaksiyon nedenleri
1. BCG aşılması 2. NTM infeksiyonları 3. Booster etkisi 4. Küçük venüllerin rüptürü 5. Sekonder infeksiyonlar 6. Eritemin ölçülmesi gibi hatalı yorumlamalar 7. Yeni kan transfüzyonları	1. Test edilen kişiye ait faktörler: <ul style="list-style-type: none"> • Sistemik viral, bakteriyel, fungal infeksiyonlar • Canlı virüs aşılıarı • Metabolik bozukluklar (KBY, hipoproteinemi) • Lenfoit organ hastalıkları (lenfoma, sarkoidoz) • Kortikosteroid ve immünsupressif ilaç kullanımları • Yaş (yenidoğan, 45 yaşın üzeri) • Stres (cerrahi, yanıklar) 2. Kullanılan tüberküline ait faktörler 3. Uygulama yöntemine ilişkin faktörler 4. Okuma ile ilgili faktörler

Test için kullanılan tüberküloz basilinin saflaştırılmış protein türevi (PPD), *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) suşu ve pek çok tüberküloz dışı mikobakterilerce [non-tuberculosis mycobacteria (NTM)] paylaşılan kaba bir antijen karışımıdır (1, 2). Bu nedenle, BCG aşısı olmuş bireylerde ve NTM infeksiyonu geçirenlerde yanlış pozitif sonuçlar; ayrıca bağıışıklığı baskılanmış olgularda, çocuklarda ve yaşlılarda, yeterli immunolojik yanıt oluşmadığı için, yalancı negatif sonuçlar verebilmektedir (1-4).

1890 yılında Koch'un "old tüberkülin"i bulmasından bu yana tüberküloz hastalığı ve infeksiyonu tanısında, TDT yerine kullanılabilecek yeni testler son yıllara kadar geliştirilememiştir.

1990'lı yılların sonuna doğru mikobakteri genomu yapısına yönelik çalışmalarındaki ilerlemeler ile, BCG aşısı suşlarında ve NTM'lerin çoğunda (*Mycobacterium kansasii*, *M. marinum* ve *M. szulgai* dışında) olmayan, sadece *M. tuberculosis* genomunda olan, farklılık bölgesi-1 (Region of Difference-1) (RD-1) tanımlanmıştır (5). Bu DNA bölgesinde iki protein kodlanmaktadır; "Early Secretory Antigenic Target-6" (ESAT-6) ve "Culture Filtrate Protein-10" (CFP-10). Bu proteinler, *M. tuberculosis* infeksiyonuna sahip kişilerde T helper tip 1 hücrelerinin güçlü hedefleridir (6, 7). Buradan yola çıkılarak, teorik olarak bu antijenlere karşı IFN- γ salgılanması ile sonuçlanan T hücre yanıtının *M. tuberculosis* infeksiyonu için spesifik belirteç olabileceği düşünülmüştür ve son yıllarda antijen spesifik T hücre yanıtını ölçen iki test kullanıma girmiştir.

Hızlı "In Vitro Enzyme-Linked Immunospot" (ELISpot) testi, 1990'lı yılların sonuna doğru Lalvani ve ark. (8)

tarafından geliştirilmiştir ve bu test antijen spesifik T hücrelerinin sayılması esasına dayanmaktadır. *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonuna sahip bireylerin T hücreleri ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı *in vivo* olarak duyarlılık kazanmaktadır. ELISpot testinde, periferik kan mononükleer hücreleri tam kandan ayrıştırıldıktan sonra, *in vitro* ortamda bu antijenlerle bir gece inkübe edilmektedir. Böylece spesifik antijenlerle tekrar karşılaşan T hücreleri IFN- γ salgılamaktadırlar. Ertesi sabah koyu spot veren IFN- γ salgılayan T hücreleri büyütücü lens ya da otomatik okuyucuyla sayılıp test değerlendirilmektedir.

Diğer bir yöntem, tam kan "enzyme-linked immunabsorbent assay" (ELISA)'dır. Bu testin ilk versiyonu Quantiferon-TB testinde tam kan PPD ile *in vitro* olarak inkübe edilmekteyken, daha sonra geliştirilen Quantiferon-TB Gold testinde, spesifik antijenler olan ESAT-6 ve CFP-10 ile inkübe edilen tam kan süpernatantında, 24 saat sonra, T hücrelerinin salgıladığı IFN- γ konsantrasyonu ölçülmektedir (9). Son yıllarda üçüncü bir antijen (TB 7.7) eklenerek Quantiferon-TB Gold In-Tube testi geliştirilmiştir.

Tüm IFN- γ araştırmasına dayanan testler, IFN- γ yanıtını ölçen hücre-temelli testler olsa da, bu testlerin çalışma özellikleri oldukça değişkendir (Tablo 2).

IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin, TDT'ne kıyasla birçok avantajı vardır (Tablo 3). Test *in vitro* yapıldığı için olguyu bir kez görmek yeterlidir ve endürasyon çapı ölçümü gerekmediği için kişisel hatalar daha azdır. Bunun yanında, bu yeni testler TDT'e göre çok pahalıdır (test başına 25-35 Euro) ve donanımlı laboratuvar altyapısı gerektirirler.

Tablo 2. ELISpot ve Quantiferon testlerinin karşılaştırılması

	ELISpot	Quantiferon-TB Gold
	ESAT-6, CFP-10	ESAT-6, CFP-10, TB7.7
Antijenler	ESAT-6, CFP-10	ESAT-6, CFP-10, TB7.7
Pozitif internal kontrol	Evet	Evet
Boosting etki	Hayır	Hayır
Tekrar viziti	Hayır	Hayır
Sonuçlanma zamanı	16-20 saat	16-24 saat
Kullanılan teknoloji	ELISpot	ELISA
Test örneği	Periferik kan mononükleer hücreleri	Tam kan
Sonuç değerlendirme	İFN-γ salgılayan T hücre sayısı	T hücreleri tarafından üretilen İFN-γ serum konsantrasyonu
Değerlendirme sistemi	Çıplak gözle spot sayımı Büyütücü lens Otomatize okuyucu	Otomatik okuyucuyla optik dansitenin ölçümü

Tablo 3. İFN-γ araştırmasına dayanan testler ile TDT'nin karşılaştırılması

	İFN-γ testleri	TDT
	Laboratuvar ortamında <i>In vitro</i> İFN-γ salgılanmasının uyarılması	Intradermal PPD <i>In vivo</i> mikobakteriyel antijen karışımına karşı intradermal hipersensitivite
Testin uygulanması		
Testin mekanizması		
TBİ saptama yeteneği	Evet	Evet
LTBİ ile ATBİ'yi ayırma yeteneği	Hayır	Hayır
Yanlış pozitif sonuç	Nadir	Evet
Yanlış negatif sonuç	Nadir	Evet
BCG'nin test sonucuna etkisi	Hayır	Evet
Olgu tekrar viziti	Hayır	Evet
Labaratuvar altyapı	Gerekli	Gereksiz
Sonuçların yorumlanma farklılığı	Hayır	Evet
Maliyet	Çok pahalı	Çok ucuz
Sonuçlanma zamanı	16-24 saat	48-72 saat
Boosting etkisi	Hayır	Evet

TBİ: Tüberküloz enfeksiyonu, LTBİ: Latent tüberküloz enfeksiyonu, ATBİ: Aktif tüberküloz enfeksiyonu

Aktif tüberküloz ve İFN-γ testleri

İFN-γ salınımına dayalı testlerin, aktif tüberküloz hastalığında duyarlılığının değerlendirildiği çalışmalara bakteriyolojik ya da histopatolojik olarak tüberküloz tanısı doğrulanmış olgular alınmıştır. Mori ve ark. (9), BCG aşısı olmuş ve tüberküloz basili maruziyeti düşük 216 olgu (Grup I) ile kültür ile doğrulanmış 118 aktif tüberküloz olgusunda (Grup II) Quantiferon-TB Gold testini kullanmışlardır. Grup I olgularında Quantiferon-TB Gold testinin özgüllüğü % 98.1 olarak bulunurken, TDT olguların % 64.6'sında 10 mm üzerinde saptanmıştır. Grup II'de ise duyarlılık %89.0 olarak bulunurken, TDT olguların %63.9'unda 10 mm üzerinde saptanmıştır. Sonuçta Quantiferon-Tb Gold testi BCG durumundan etkilenmemiş ve aktif tüberküloz olgularında yüksek

duyarlığa sahip olarak değerlendirilmiştir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada (10), tüberküloz kuşkusu olan 144 olguda Quantiferon-TB Gold testi ile ELISpot testi karşılaştırılmış, yapılan incelemelerle aktif tüberküloz tanısı alan 67 olguda, Quantiferon-TB Gold testinin duyarlılığı %89, ELISpot testinin duyarlılığı %92 ve TDT'nin duyarlılığı %68 olarak belirlenmiştir. Çiçek ve ark. (11)'nin yaptığı çalışmada ise, spesifik antijen içermeyen Quantiferon-TB testinin performansı 21 aktif tüberküloz olgusu, TDT 15 mm üzerinde olan 20 LTBİ olgusu ve TDT 5 mm'den küçük 11 sağlıklı gönüllü olguda değerlendirilmiştir. Spesifik antijen içermeyen bir test olduğu için aktif tüberküloz olgularının sadece yedisinde Quantiferon-TB testi pozitifken, LTBİ ve sağlıklı gönüllülerde sonuçlar TDT sonuçları ile yüksek uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak, spesifik antijen kullanılarak yapılan IFN- γ salınımını değerlendiren testler, aktif tüberkülozu olan olgularda, TDT ve PPD kullanılarak yapılan IFN- γ testlerine göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve bu yüksek duyarlılık oranı BCG durumundan etkilenmemektedir.

Aktif tüberküloz öngörüsü ve IFN- γ testleri

Higuchia ve ark. (12), aktif tüberküloz olgusuyla temaslı, BCG aşısı olmuş 172 kişide tüberküloz araştırması yapılırken, Quantiferon-TB Gold testini %64.5 oranında pozitif bulmuşlardır. Sonuç tanısı olarak, aktif tüberküloz hastalığı saptanan 39 olguda ise Quantiferon-TB Gold testi %89.7 oranında pozitif saptanmıştır. ESAT-6 ve CFP-10'a yüksek seviyede IFN- γ yanıtı veren olguların, aktif tüberküloz hastalığı geliştirme olasılığının daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (12). Yunanistan'da yapılan benzer bir çalışmada (13), tüberküloz ön tanılı 191 olguya Quantiferon-TB Gold testi yapılmış ve incelemeler sonunda aktif tüberküloz tanısı alan 27 olgunun 23'ünde (%85.2) test pozitif bulunurken, tüberküloz saptanmayan olgularda test pozitiflik oranı %40'ta kalmıştır. Sonuç olarak, Quantiferon-TB Gold pozitiflik oranı aktif tüberküloz tanısı alan olgu grubunda daha fazla bulunmuştur. Almanya'da yapılan bir başka çalışmada (14), aktif tüberkülozluyla temaslı 601 olguda Quantiferon-TB Gold in-tube testi 66 olguda (%11.0) pozitif bulunurken, TDT 243 olguda (%40.4) 5 mm üzerinde bulunmuştur. İzonyazit profilaksisini kabul etmeyen 41 Quantiferon-TB Gold in-tube testi pozitif olgunun altısında (%14.6) ve 216 TDT pozitif olgunun beşinde (%2.3) iki yıllık izlem boyunca aktif tüberküloz geliştiği görülmüştür. Sonuç olarak, IFN- γ salgılamasına dayalı testlerin, aktif tüberküloz öngörü yeteneği, TDT'den anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Elimizdeki verilerle göre, IFN- γ salgılamasına dayalı testlerin aktif ve latent tüberküloz infeksiyonunu ayırma yeteneği yoktur. Ancak bu testlerde elde edilen yüksek IFN- γ düzeyi ileride gelişebilecek aktif tüberküloz hastalığının habercisi olabilir.

Temaslı taraması ve IFN- γ testleri

İnterferon gamma salgılanmasına dayalı testlerin, temaslı taramasındaki etkinliğini değerlendirmek için genellikle TDT ile karşılaştırması yapılmıştır. Tüberküloz için düşük endemik bölge olan Danimarka'da yapılan bir çalışmada (15), 40'ı BCG aşısı olmuş 125 tüberküloz temaslı olguya, Quantiferon-TB Gold, Quantiferon-TB testi ve TDT yapılmıştır. Quantiferon-TB testi ve TDT

sonuçlarının BCG durumundan etkilendiği gözlenirken, Quantiferon-TB Gold testinde spesifik antijen kullanıldığı için, LTBI taramasında BCG durumundan etkilenmediği gözlenmiştir (15). Tayvan'da tüberküloz temaslı 39 sağlık çalışanında TDT %84.6 oranında pozitif bulunurken, Quantiferon-TB Gold testi %10.2 oranında pozitif bulunmuştur (16). BCG aşılmasının rutin yapıldığı ve tüberküloz için orta endemik bir ülke olan Tayvan'da, LTBI taramasında IFN- γ salınımına dayalı testlerin, TDT'ne göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, BCG aşısının rutin uygulandığı ve tüberküloz için yüksek endemik ülkelerde, temaslı ve LTBI taramasında IFN- γ salınımına dayalı testler daha değerli olduğu düşünülmüştür.

Antitüberküloz tedavinin IFN- γ yanıtı üzerine etkisi

İnterferon gamma yanıtı üzerine tüberküloz tedavisinin etkilerini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Menzies ve ark. (17)'nin meta analizinde, tüberküloz tedavisinin ELISpot testi ile takip edildiği beş çalışmada IFN- γ yanıtında tedavi sonunda azalma gösterilirken, bir çalışmada ise de tedavi ile IFN- γ yanıtı değişmemiştir. Sonuç olarak, tüberküloz tedavisi ile IFN- γ yanıtı genelde azalsa da hiçbir zaman negatifleşmemektedir. Bu nedenle, tedavi süresince IFN- γ yanıtının seri ölçümlerle değerlendirilmesi, antitüberküloz tedavinin erkinliğinin bir göstergesi olarak düşünülmemektedir. Fakat izonyazit tedavisi verilen LTBI olgularında tedavi sonucunun izlenmesinde kullanılabilecek hiçbir klinik ve laboratuvar parametre olmadığı için, IFN- γ yanıtındaki azalmanın tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür.

İmmüsupresyon ve IFN- γ testleri

HIV pozitif ve diğer immüsupresse olgularda, IFN- γ salgılamasına dayalı testlerde, T hücre sayısı azlığı nedeniyle yeterli IFN- γ yanıtı olamamaktadır (18). Periferik kan hücreleri ayrıştırılıp yeterli sayıda mononükleer hücre sayısına ulaşılabileme şansı olduğundan dolayı, immüsupresse olgularda yapılan çalışmalarda sıklıkla ELISpot testi kullanılmıştır. Hematoloji servisinde saptanan aktif tüberkülozlu ile temaslı 138 hematolojik maligniteli olguda ELISpot testi %44.2 pozitif saptanırken, TDT %17.4'ünde pozitif saptanmıştır (19). Olguların artan immüsupresyon durumuyla TDT pozitiflik oranı düşerken (%25.9 ve %14.5), ELISpot testi pozitiflik oranları değişmemiştir (%44.6 ve %44.3). Bir başka çalışmada (20), 40 HIV pozitif olguda ELISpot testi, Quantiferon-TB Gold testi ve TDT sonuçları karşılaştırılmıştır.

CD4 sayısı Quantiferon-TB Gold testi ve TDT sonuçlarını etkilerken, ELISpot testinin CD4 sayısından etkilendiği görülmüştür. Sonuç olarak, ELISpot testinin, LTBI taramasında, artan immunsupresyonla duyarlılığının değişmediği ve TDT negatif olgularda LTBI olgularını belirleyebileceği düşünülmüştür.

Ekstrapulmoner tüberküloz (EPTB) ve IFN- γ testleri

Basil sayısı az ve ulaşılması zor yerlerde olduğu için, EPTB'de bakteriyolojik tanı çoğunlukla konulamamaktadır. Radyolojik yöntemler de genellikle tanıya katkı sağlayamamaktadır. TDT, BCG aşısı ve NTM infeksiyonları nedeniyle yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir ve çoğu zaman tanı için invazif yöntemlere başvurmak gerekmektedir. İnterferon gamma salgılanmasına dayalı testlerin EPTB tanısına ek katkı sağlayabileceği düşüncesinden yola çıkarak Munk ve ark. (21) 22'si EPTB'li 43 yeni tanı almış tüberküloz olgusunda ELISpot testini kullanmışlardır. 22 EPTB olgusunun 18'inde ve 21 aktif pulmoner tüberkülozlu olgunun 16'sında pozitif test sonucu elde etmişler ve her iki tüberküloz formunda da bu testin yüksek duyarlılığa sahip olduğunu belirlemişlerdir. Kim ve ark. (22) da 32 EPTB olgusunda TDT'nin %47.0 duyarlılığı varken, ELISpot testinin %94.0 duyarlılığı olduğunu saptamışlardır.

Plevra tüberkülozu en sık rastlanan EPTB formlarından biridir. Plevral sıvının mikroskopik bakışı ve kültürü tanıya nadiren yardımcı olmaktadır. Tanı için genellikle plevra biyopsisinin ve bazen de torakoskopik veya torakotomik biyopsilerin alınması gerekmektedir.

İnterferon gamma salgılanmasına dayalı testlerin tanıya katkı sağlayabileceği gibi (21, 22), plevral sıvıda IFN- γ düzeyinin ölçülmesi de sıklıkla tanı koymada kullanılmıştır. Jiang ve ark. (23), plevral sıvıda IFN- γ düzeyinin bakıldığı 22 çalışmanın sonuçlarını değerlendirdikleri meta analizde, yüksek plevral sıvı IFN- γ düzeyinin plevra tüberkülozunda %89 duyarlı, %97 özgül olduğunu belirlemişlerdir. Plevral sıvıda IFN- γ düzeyi yüksekse, konvansiyonel tanı yöntemleri ile tanı konulamıyorsa, malignite ekarte edilmişse, genç yaşta ve yüksek tüberküloz prevalans bölgesi olgusu ise ampirik olarak antitüberküloz tedavi başlanabileceğini düşünmüşlerdir.

Plevral sıvıda IFN- γ salgılanmasına dayalı testlerin kullanılmasına yönelik yeterli veri yoktur. Çok ve ark. (24) ilk defa plevral sıvı ile Quantiferon-TB testini yapmışlar ve plevra tüberkülozunda testin %64.3 duyarlı, %100 özgül olduğunu belirlemişlerdir. IFN- γ salgılanmasına dayalı testlerinin plevra tüberkülozunda kullanımına ilişkin daha fazla deneyime gerek vardır.

ELISpot ve QuantiFERON-TB Gold'un karşılaştırılması

Lalvani (25) yaptığı bir derlemede, her iki testin duyarlılık ve özgüllüklerini karşılaştırmış, duyarlılık için tüberküloz tanısı doğrulanmış olgularda yapılan çalışmaları değerlendirirken, özgüllük için BCG aşısı olmuş sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmaları değerlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda, ELISpot testinin duyarlılığı %83-97, özgüllüğü %100; Quantiferon-TB Gold testinin duyarlılığı %70-89, özgüllüğü %96-98 arasında bulunmuştur. Sonuç olarak, ELISpot testinin, Quantiferon-TB Gold testine göre duyarlılık ve özgüllük açısından daha üstün olduğu belirtilmiştir.

Intradermal Recombinant Dimer ESAT-6 (rdESAT-6)

In vitro IFN- γ salınımına dayalı testlerde kullanılan spesifik antijenlerin intradermal olarak uygulanması fikrinden yola çıkarak, Arenda ve ark. (26) yaptıkları faz 1 çalışmada, rdESAT-6'yı intradermal olarak uygulamışlar ve TDT sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır. Farklı dozlarda uyguladıkları rdESAT-6'nın, TDT indurasyonuna en yakın indurasyon oluşturan dozunu belirlemeye çalışmışlar ve 0.1 mikrogram rdESAT-6'nın, TDT ile uyumlu indurasyon sonucu verdiğini belirlemişlerdir. Bu çalışma, gelecekte daha spesifik bir intradermal test için yapılacak araştırmalara ışık tutar niteliktedir.

SONUÇ

Mycobacterium tuberculosis dışı mikobakteriler ve BCG ile daha az çapraz reaksiyon verdiği için, RD1 antijenleri kullanılarak yapılan IFN- γ salınımına dayalı testler, TDT'e göre daha duyarlı ve özgüldür. TDT'de gözlenen yanlış pozitiflik oranı, IFN- γ salınımına dayalı testlerde çok az olduğu için, gereksiz LTBI tedavisini ve bu tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkileri azaltabilir. Bu testler, aktif tüberküloz hastalığı ile LTBI ayrımı yapamamaktadır, fakat testte saptanan yüksek IFN- γ değerleri ileride gelişecek aktif tüberküloz hastalığının habercisi olabilir. Tüberküloz hastalığı gelişme riski yüksek olan çocuklarda, yaşlılarda ve immunsupresse olgularda, IFN- γ salınımına dayalı testler LTBI tanısını koymada yararlıdır. ELISpot testi başta immunsuprese olgularda olmak üzere, Quantiferon-TB Gold testine göre daha duyarlı ve özgüldür. Tanı koyma gücünü çeken EPTB olgularında, IFN- γ salınımına dayalı testler yararlı olabilir. IFN- γ testlerinin tüberküloz tedavisinin izleminde ve kür kararı vermede kullanımıyla ilgili yeterli kanıt yoktur.

KAYNAKLAR

1. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* **1993**; 17: 968-75.
2. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* **2000**; 356: 1099-104.
3. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* **2002**; 347: 1860-6.
4. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; 161: 1376-95.
5. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol* **1996**; 178:1274-82.
6. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**; 163:824-828.
7. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*- specific T cells. *AIDS* **2002**; 16: 2285-93.
8. Lalvani A, Brookes R, Hambleton S, Britton WJ, Hill AVS, McMichael AJ. Rapid effector function in CD8+ memory T cells. *J Exp Med* **1997**; 186: 859-65.
9. 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.
10. 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.
11. Çiçek C, Çok G, Özhan M, Yaygın YE, Bilgiç A. Latent ve aktif tüberkülozu olan hastalarda tüberkülin deri testi ile Quantiferon-TB testinin karşılaştırılması. *İnfek Derg* **2006**; 20: 15-8.
12. Higuchia K, Harada N, Fukazawa K, Mori T. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis* **2008**; doi:10.1016/j.tube. 2007.11.009.
13. Gerogianni I, Papala M, Klapsa D, Zinzaras E, Petinaki E, Gourgoulanis KI. Whole-blood interferon- γ assay for the diagnosis of tuberculosis infection in an unselected Greek population. *Respirology* **2008**; 13: 270-4.
14. 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.
15. Brock I, Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**; 170: 65-9.
16. 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.
17. Menzies D, Pal M, Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosisinfection: Areas of uncertainty and recommendations for researc. *Ann Intern Med* **2007**; 146: 340-54.
18. Pai M, Lewinsohn DM. Interferon-gamma assays for tuberculosis: is anergy the Achilles' heel? *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 172: 519-21.
19. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* **2006**; 28: 31-4.
20. Lawn SD, Bangani N, Vogt M, et al. Utility of interferon- γ ELISPOT assay responses in highly tuberculosis-exposed patients with advanced HIV infection in South Africa. *BMC Infect Dis* **2007**; 7: 99.
21. Munk MM, Arend SM, Brock I, Otterhoff THM, Anderson P. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* **2001**; 183: 175-6.
22. Kim S-H, Choi SJ, Kim H, et al. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay for extrapulmonary tuberculosis. *Arch Intern Med* **2007**; 167: 2255-9.
23. Jiang J, Shi H, Liang Q, Qin S, Qin X. Diagnostic value of interferon- γ in tuberculous pleurisy. A metaanalysis. *Chest* **2007**; 131: 1133-41.
24. Çok G, Çiçek C, Özhan MH, Bilgiç A. Plevral tüberküloz tanısında interferon gamma'nın tanısai değeri. *İnfek Derg* **2007**; 21: 1-5.
25. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st Century. New tools to tackle an old anemy. *Chest* **2007**; 131: 1898-906.
26. Arenda SM, Franken WPJ, Aggerbeck H, et al. Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberculosis* May **2008**; 88: 249-61.

İLETİŞİM

Yrd. Doç. Dr. M. Sezai TAŞBAKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
35100 Bornova, İZMİR
e-posta: sezai72000@yahoo.com