

4. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı: Tüberkülin Deri Testi mi? İnterferon Gama Salınım Testi mi?

Dr. Damla SERÇE UNAT, Doç. Dr. Onur Fevzi ERER

SBÜ, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olan olguların belirlenmesi, tüberküloz kontrolünün önemli bir bileşenidir. LTBE tedavisi, tüberküloz hastalığının gelişimini önleyerek, yayılmasını azalttığı için toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. Bu noktada, LTBE tespiti ve bunun için kullanılacak testlerin önemi ortaya çıkmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları, olgu ve test seçimindeki çeşitlilik nedeni ile farklılık gösterebilmektedir. Bu bölümde, LTBE tanısı için kullanılan tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testlerinin temel özellikleri, farklı gruplardaki karşılaştırmaları ve kullanılacak algoritmalar üzerinde durulacaktır.

GİRİŞ

Herhangi bir klinik bulgu olmadan *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) antijenlerine karşı sürekli olan immün yanıt haline LTBE denilir (1,2).

Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinde LTBE olduğu kabul edilmektedir. *M. tuberculosis* ile enfekte kişilerin yaşam boyu tüberküloz hastalığına yakalanma riskinin %5-15 olduğu düşünülmektedir (3). Bu durum geniş bir enfeksiyon havuzu olduğunu ve bu enfeksiyon havuzundan yeni hastaların çıkarak tüberkülozun yayılımına katkıda bulunacaklarını göstermektedir.

LTBE, özellikle immünsüpresyon durumlarında aktif hale gelerek tüberküloz hastalığına yol açabilir. HIV enfeksiyonu, yetersiz beslenme, alkol ve sigara kullanımı, diyabet, otoimmün hastalıklar, immünsüpresan ajanların kullanımı ve organ nakli gibi bağışıklık

baskılayıcı durumlar LTBE'den aktif hastalık oluşumuna yol açabilecek nedenler olarak sayılabilir (3,4).

Görüldüğü gibi, tüberküloz enfeksiyonu kontrolü açısından aktif hastaların bulunup tedavi edilmesinin yanı sıra LTBE'nin tespiti ve kime koruyucu tedavi verilmesi gerektiğini belirlemek de oldukça önemlidir. Ancak LTBE'yi doğrudan belirleyebilmek mümkün olmadığından, LTBE'ye yönelik vücutta oluşan adaptif bağışıklık yanıtını ölçen testler kullanılmaktadır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan iki test vardır: Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon-Gama Salınım Testi (İGST).

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT)

LTBE tanısında klasik olarak yüz yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Isı şok proteinlerinin ağırlıkta olduğu saflaştırılmış protein türevi "Purified Protein Derivative (PPD)" içeriği test yapılmak istenen

hastaya intradermal olarak verilir. PPD intradermal olarak verildiği zaman gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonuna yol açar. Verilen bu karışım *M. tuberculosis*'e özgü değildir. *M. tuberculosis* dışında, *M. bovis*, *M. avium-intracellulare* ve diğer non-tüberküloz mikobakteri türleri ile enfekte olan kişiler ve "Bacillus-Calmette-Guerin (BCG)" uygulananlarda çapraz pozitif reaksiyon verebilmektedir (5). TDT uygulandıktan sonra görülen gecikmiş tip hipersensitivite iki ayrı aşama ile oluşur. Önce tüberküline özgül olmayan, nötrofil infiltrasyonu ile karakterize non-spesifik infiltrasyon ve sonrasında CD4+ T hücrelerinin başrolde olduğu bir ikincil inflamatuvar hücre infiltrasyonu gerçekleşir (6,7). Lenfositlerin bu alana nasıl infiltre olduğu tam olarak bilinmemekle beraber pek çok lenfokinin rol oynadığı karmaşık bir süreç olduğu düşünülmektedir. Özellikle İnterferon-gama (IFN- γ), Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-alfa) gibi sitokinler damar endotelini etkileyerek bölgesel permeabilite artışına neden olarak CD4+ T hücreleri ve CD8+ T hücreleri dışında, immünregulator olarak görülen Treg hücrelerinin de inflamasyon alanına gelmesini sağlamaktadır. Tüm bu olaylar sonucunda inflamatuvar hücrelerin bölgeye geldiği gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonu ve ciltte endurasyon oluşmaktadır (8).

TDT, sol ön kolun 2/3 üst kısmına deri içine insülin enjektörü ile mümkün olduğunca damarlardan ve kılardan uzak bir bölgeye yapılır. Enjeksiyon yapıldıktan sonra yaklaşık 6-10 mm'lik bir kabarıklık oluşur (9). Bu yöntem Mantoux test yöntemi denir. TDT uygulandıktan 72 saat sonra, uygulanan bölgedeki endurasyon ön kola dik bir açıyla ölçülerek kaydedilir. Anlatıldığı gibi TDT biri uygulama biri de değerlendirme olarak hastaya iki kez ziyaret yapılmasını gerektirmektedir.

Uluslararası pek çok rehberde immünsüpresif olmayan bireylerde 10 mm'den fazla oluşan endurasyon, testin pozitif kabul edilme kriteridir (1). Ancak BCG aşısının rutin olarak uygulandığı ülkemizde çapraz reaksiyonlar göz önüne alınarak Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği Tablo 1'deki değerlere göre TDT pozitiflikleri belirlenmektedir (10).

Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu ölçerek aktif tüberküloz hastalığı olmadan immün yanıtın var olup olmadığını tespit eden TDT, sıkça kullanılsa da ciddi kısıtlamaları vardır. Özellikle immünsüpresyon durumlarında TDT'nin duyarlılığı oldukça düşer. Bağışıklığı baskılanmış hastalar haricinde milyarder tüberküloz gibi ağır tüberküloz durumunda olan has-

Tablo 1. Ülkemizde TDT reaksiyonunu değerlendirme kriterleri (Kaynak 10'dan alınmıştır).

BCG Aşılanmış Bireylerde	
0-5 mm	Negatif
6-14 mm	Negatif
> 15 mm	Pozitif
BCG Aşılanmamış Bireylerde	
0-5 mm	Negatif
6-9 mm	Negatif
> 10 mm	Pozitif
İmmünsüprese hastalarda 5 mm üzeri pozitif kabul edilir.	

talarda veya tüberküloz hastalığının başlangıç döneminde test yalnızca negatif sonuç verebilir (9).

Uzun yıllar önce *M. tuberculosis* ile karşılaşmış bazı kişilerde de TDT'ye yönelik immün yanıt oluşmayabilir ve yanlış negatif sonuç çıkabilir. Bu kişilerde yapılan TDT immün yanıtı tekrar uyandırabilir, bu durumda bir-dört hafta içinde yapılan ikinci testte TDT sonucu pozitifleşebilir. Bu etkiye TDT'nin booster etkisi denilir (11,12). Yanlış negatifliği önlemek için iki testin ardışık olarak yapıldığı bu teste de iki basamaklı TDT denmektedir.

TDT ile ilgili bir diğer önemli kavram da konversiyondur (tüberkülin virajı). Son iki yıl içinde BCG yapılmamış olmak kaydıyla negatif TDT'nin en az 6 mm'den fazla artış göstererek pozitif hale geçmesine (Amerika rehberlerine göre 10 mm'lik bir artış) konversiyon denir. Aktif hastalık ekarte edilirse yeni gelişmiş LTBE anlamına gelmektedir.

TDT'de yanlış pozitif sonuçlar da görülebilir. BCG aşılama yanlış pozitif sonuçlar arasında en sık nedendir. İntravezikal BCG tedavisi de yanlış pozitif sonuçların sorgulanmayan nedenlerinden biridir (12).

İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ

İGST, 2005 yılından beri kullanılmakta olan bir testtir. Günümüzde sık kullanılan iki çeşit İGST mevcuttur. Bunlar, QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT) ve T-SPOT.TB testleridir.

M. tuberculosis'e özgü antijenler olan ESAT-6 (early secretory antigenic target protein 6), CFP-10 (culture filtrate protein 10) ve TB7.7 (Rekombinant *M. tuberculosis* Rv2654c), BCG alt türlerinde ve çoğu non-tüberküloz mikobakteri (NTM) türünde bulunmaz (*M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*, *M. kansasii* türlerinde ESAT-6 ve CFP-10 bulunması nedeni ile yanlış pozitiflik verebilir). Bu antijenler *M. tuberculosis*'in

RD-1 genomik bölgesinde kodlanırlar. QFT-GIT testi, bu antijenlere karşı oluşan IFN- γ düzeyini ELISA yöntemiyle ölçmektedir. T-SPOT.TB testi ise ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı IFN- γ oluşturan T lenfositlerinin sayısını enzime bağlı immüno-spot (ELIS-POT) yöntemini kullanarak ölçen testtir (13-15).

İGST, TDT'ye göre birtakım teknik üstünlüklere sahiptir. TDT'de hastaya iki kez ziyaret yapılması gerekir. Testin yorumlanması, yorumlayan sağlık personeline göre daha çok fark gösterir. Ancak İGST değerlendirmesinde de birtakım dezavantajlar vardır. Özellikle hedeflenmiş risk grupları belirlenmeden yapılan testlerde, belirsiz sonuçların çıkması, bu testin de %100 güvenilir olmadığını göstermektedir (13).

YENİ NESİL TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

C-Tb (Staten Serum Enstitüsü, Kopenhag, Danimarka) *M. tuberculosis*'e spesifik ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerinin deri içine verilerek immün yanıtın ölçüldüğü bir yöntemdir. Bu antijenler İGST'de kullanılan antijenlerdir. C-Tb'nin yapılan çalışmalarda benzer pozitiflik oranında ve benzer yan etki profilinde olduğu görülmüştür. Aynı zamanda C-Tb'nin BCG aşısından da etkilenmediği görülmüştür. Ruhwald ve arkadaşlarının beş yaşından büyük 979 hastada, iki yıllık takipleri sonucunda yaptıkları çalışmada, yeni nesil tüberkülin testinin BCG den etkilenmemesi nedeniyle TDT'ye göre daha üstün olduğu görülmüştür. İGST ile benzerlik gösteren testin, İGST'de olduğu gibi laboratuvar ortamı gerektirmemesi nedeniyle ilerleyen zamanlarda önemini daha da artacağı düşünülebilir (16).

AKTİF TÜBERKÜLOZ GELİŞME RİSKİNİ ÖNGÖRMEDE İGST VE TDT KARŞILAŞTIRILMASI

LTBE tanısının konulması ve hangi testin aktif tüberküloz gelişimini daha iyi öngördüğü testlerin kıyaslanması konusunda önemli bir parametredir. TDT ve İGST'nin karşılaştırılmasıyla ilgili olarak ülkemizde ve dünyada birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmı, aktif tüberkülozu öngörmede bu iki testin prediktif değerleri arasında bir fark olmadığını göstermektedir. Testlerin ikisinin de tüberkülozu öngörmedeki eksiklikleri üzerine çalışmalar ve hatta meta analizler bulunmaktadır. Abubakar ve arkadaşlarının İngiltere'de 2018 yılında yayımladığı çalışmada T.SPOT-TB, QFT-GIT testleri TDT > 5 mm, TDT > 10 mm ve BCG aşılarında TDT > 15 mm eşik değerleri *M. tuberculosis* basili ile karşılaşma sonrası aktif tüberküloz hastalığı geliştirip geliştirmeme yönünden

kıyaslanmıştır. Bu çalışmada 9610 aktif tüberküloz hastalığı bulunmayan ancak enfekte kişi ile yakın teması olan hasta alınmıştır. 9610 hastanın 97'sinde (%1) aktif tüberküloz hastalığına gidış görölürken, bütün testleri ve bütün takip ziyaretlerini tamamlayan 6380 hastada bu sayı 77'dir (%1.2). Bu testler arasında QFT-GIT 77 aktif tüberküloz hastasının 47'sinde (%61) pozitif sonuç vermişken bu oran T.SPOT-TB'de 52/77 (%67), TDT > 5 mm'de 64/77 (%83), TDT > 10 mm'de 58/77 (%75), TDT > 15 mm'de ise 52/77'dir (%67). Fakat TDT'ler %44'e varan yanlış pozitiflik oranına sahiptir. Sonuç olarak bu testlerden hangisinin pozitifliğinin daha değerli olduğu sorusunun cevabı, bahsi olan çalışmada T.SPOT-TB olarak sonuçlanmıştır. Ancak bu çalışmada ve Rangaka ve arkadaşlarının yaptığı 26680 hastalık 15 çalışmanın değerlendirildiği bir başka metaanaliz çalışmasında, İGST'nin TDT'ye göre kesin olarak önde olduğuna yönelik bir kanaate varılamamıştır (17,18).

Yukarıda bahsettiğimiz Abubakar ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, Nasiri ve arkadaşlarının 16 çalışma üzerinde yaptıkları metaanalizde İGST'nin, özellikle de tekrarlayan İGST'lerin prediktif değerinin TDT'den üstün olduğu bildirilmektedir. Özellikle immün yetmezlikli gruplarda, nakil hastalarında, yüksek riskli LTBE taramalarında daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (17-20).

Pai ve arkadaşlarının İGST'nin LTBE tanısında gücünü değerlendirdiği derlemeye, aktif hastalığı olanlarda İGST'nin ve TDT'nin pozitifliğine bakarak bu testlerin sensitivitesinin değerlendirildiği çalışmalar dâhil edilmiştir. Bu çalışmaların derlendiği toplam sonuçlara baktığımızda; Quantiferon-TB Gold (QFT) için %78, T.SPOT-TB için %92 duyarlılık oranı çıkarırken TDT için duyarlılık oranı %77 olarak sonuçlanmıştır. Özgüllükte ise QFT ve T.SPOT-TB'nin değerleri sırası ile %98 ve %93 olarak sonuçlanmıştır, İGST testlerinde BCG aşısı yapılması da yapılmaması da sonuçları anlamlı ölçüde etkilemezken TDT yapılan hastalarda BCG aşısının spesifikite sonuçlarını etkilediği görülmüştür. BCG aşısı olmayan hastalarda TDT'nin özgüllüğü %97 iken, BCG aşısı olanlarda bu oranın %59 olduğu bulunmuştur. Burada dikkat edilmesi gereken bir diğer konu, BCG aşısının çocukluk döneminde birden fazla yapılmasının, yenidoğan döneminde bir kez yapılmasına göre TDT pozitiflik oranını artırmasıdır (21).

Yine Auguste ve arkadaşları tarafından 2009 ve 2018 yılları arasında yapılan 25 çalışmanın değerlendirildiği derlemede TDT'nin (10 ya da 15 mm üstü); İGST

ya da TDT 5 mm'ye göre daha yüksek özgüllüğe ancak daha düşük duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür. Ancak hiçbir testin diğerine belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir (22).

Diel ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımladığı bir derlemede 5.194 İGST pozitif hastanın 141'i (%2,7) aktif tüberküloz hastalığına progresyon gösterirken, bu oran TDT pozitiflerde 8749 hastada 124 (%1.5) olarak bulunmuştur. İki sonuç arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Diel ve arkadaşlarının çalışmasının aksine Hill ve arkadaşlarının Gambiya'da yaptığı 2348 tüberküloz temaslı bireyin prospektif izlendiği bir araştırmada, İGST ve TDT arasında aktif tüberküloz hastalığı gelişmesinin tahmini açısından anlamlı bir fark olmadığı ortaya konmuştur. 2348 hastanın 26'sında (%1.1) aktif tüberküloz gelişirken, TDT pozitif olanlarda oran 843 hastada 14 (%1.7) ve İGST pozitif olanlarda 649 hastada 11 (%1.7) olarak saptanmıştır (23,24).

Güncel veriler ve hatta daha önceki verilere, derlemele- re baktığımız zaman popülasyonun bütünü değerlendirildiğinde İGST ya da TDT arasında aktif tüberküloz hastalığına progresyon açısından kesin bir üstünlük olduğu görülmemektedir (8). Tabi ki, LTBE özel gruplarda (immünsüpresif hastalar, çocuk hastalar, göçmenler) daha çok görüldüğü ve daha önemli olduğu için özel gruplarda İGST ve TDT'yi LTBE tanı gücü açısından incelemek gerekir. Ayrıca, İGST ve TDT'nin duyarlılığının değerlendirildiği pek çok çalışma aktif tüberküloz hastalarına dayanarak yapılmıştır. Dolayısıyla bunun dezavantajı; aktif tüberküloz durumunun hastada yarattığı immünsüpresyonun hem İGST hem TDT'de yanlış negatif sonuca yol açmasıdır.

Ülkemizde de tüberküloz vaka sayısı ve maliyet göz önüne alındığında İGST ya da TDT kullanımının bir farkı olmadığı düşünülmektedir, her iki test de laboratuvar ve hastane şartlarına göre değişkenlik göstererek kullanılmaktadır.

ÖZEL GRUPLARDA LTBE

İmmün Yetmezlikli Hasta Popülasyonu

TDT ve İGST'nin her ikisi de immün yanıtı dayalı olduğundan immün yetmezlikli hasta gruplarında daha az duyarlıdır. Cattamanchi ve arkadaşlarının HIV/AIDS'li hastaları LTBE açısından incelediği ABD'de yayımlanan derlemesinde hem TDT'nin hem de İGST'nin tanı değerinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür (25). Özellikle CD4+ T hücre sayısı 200'ün altına düşmüş hastalarda test negatifliği LTBE olmadığı anlamına gelmemeli CD4+

hücrelerinin sayısı bu eşiği aşınca tekrar İGST ve ya TDT ile hasta test edilmelidir (26). HIV pozitif ve özellikle CD4+ T hücre sayısı 200'ün altında olan hastalarda test negatif de olsa aktif tüberküloz dışlandırdığı zaman koruyucu tedavinin verilmesi gerektiği belirtilmektedir. HIV pozitif olan ve tüberküloz insidansının yüksek olduğu bölgelerde yaşayan insanlarda hem test sonucuna hem de CD4+ T hücre sayısına bakılmadan LTBE tedavisinin başlanması önerilmektedir (27-29).

Genel olarak immün yetmezlikli hasta grubunda her iki İGST'nin de TDT ile aynı sensitiviteye ancak daha yüksek spesifiteye sahip olduğu bilinmektedir. Bu sebeple bu hasta grubunda maliyeti göz ardı edersek İGST uygulamak daha avantajlı olabilir. Hatta bu hastalarda antikor oluşturmadaki yetersizlik nedeni ile QFT-GIT yerine T.SPOT önerilmektedir. İmmünyetmezlikli hastalarda yalancı negatiflik ve konversiyon sık görüldüğü ve belirsiz sonuçları olan hastalar daha çok olduğu için çoklu test yapmak, diğer hasta gruplarına göre daha uygun olabilir. Eğer iki test yapılması düşünülüyorsa TDT'nin İGST için booster etkisi yapma ihtimali olduğundan, ilk olarak İGST yapmanın daha doğru bir yaklaşım olduğu düşünülebilir.

Maligntesi Olan Hasta Popülasyonu

Hematolojik malignitelerde, akciğer kanserinde, baş ve boyun kanserlerinde tüberküloz gelişme ihtimali daha yüksek olduğu için rutin LTBE taraması önerilmektedir. Solid tümörlerde ise hepatotoksisite ve olası sürvi süresi LTBE için tarama ve tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. Dobler ve arkadaşlarının yaptığı 921 464 hastalık 13 çalışmanın incelendiği derlemede ve yine Cheng MP ve arkadaşlarının yaptığı 23 çalışmanın incelendiği 324.041 hastalık derlemede benzer sonuçlar elde edilmiştir. İki adet sistematik derlemeden yapılan çıkarıma göre hepatotoksisite riski düşük olanlarda beş yıllık sağkalım şansı %25'in üstünde olanlarda LTBE taraması yapılması gerektiği, hepatotoksisite riski yüksek olanlarda ise sağkalım şansı %50'nin üstünde ise LTBE taraması ve tedavisi yapılması gerektiği belirtilmiştir (30,31). Malignite hastalarında TDT ile İGST'yi kıyaslayan çalışma sayısı kısıtlıdır. Hematolojik maligntesi olan hastalarda yapılmış çalışmalarda lökopenili hastalarda T.SPOT-TB'nin TDT'den daha duyarlı olduğunu söylenirken, yine benzer diğer bir çalışmada anlamlı bir fark bulunmamıştır (32,33). Sonuç olarak malignteli hastalarda hangi testin kullanılacağına dair geniş çaplı bir araştırma olmadığı için her iki test de kullanılmaktadır.

Pediyatrik Hasta Popülasyonu

Çocuk hastalarda aktif tüberküloz geçirilmesi için en büyük risk faktörü tüberkülozlu hasta ile temasıdır. Gerek aile üyelerinden biriyle ev içi teması olan çocukları gerekse de tüberküloz endemik olan ülkelerden gelen çocukları LTBE açısından taramak ve ihtiyaç duyulursa koruyucu tedavi ile izlemek gerekir. Martinez ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı 34 ülkeden 137.000 çocuğu kapsayan derlemenin sonucuna göre koruyucu tedavi almayan tüberküloz ev içi temaslı hastalarda aktif tüberküloz geçirme ihtimali %19 olarak bulunmuştur (34). Bu yüzden çocuklarda LTBE taraması yapmak ve önleyici tedavi uygulamak oldukça önemlidir.

Auguste ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı derlemede çocuk hastaların İGST (QFT-GIT kullanılarak) ve farklı TDT eşik değerlerinin kıyaslandığı beş çalışma derlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda İGST pozitif 3025 hastadan 66 tanesi aktif tüberküloz hastalığına yakalanırken (%2), 5417 İGST negatif hastanın 25'inde (%0.5) aktif tüberküloz hastalığı görülmüştür. TDT > 10 mm pozitif olan 711 hastanın 20'sinde (%2,8), TDT > 5 mm pozitif olan 2934 hastanın 40'ünde (%1.5), TDT > 15 mm'de ise 300 hastanın 10'unda (%3) aktif tüberküloz hastalığı görülmüştür. Yine her üç eşik değerinde test sonucu negatif hastalarda aktif tüberküloz gelişme sıklığı oldukça düşüktür. Auguste ve arkadaşlarının hazırladığı bu derlemede; çocuklar arasında İGST ile TDT'nin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiş olup derlenen çalışmalarda heterojenitenin fazla olduğu da not edilmiştir (35).

Tüberküloz Endemik Bölgeden Gelen Hasta Popülasyonu

Tüm dünya gibi ülkemizde de ülkeler arası göçler ve mülteci sorunu son yıllarda oldukça artmıştır. 2017 Dünya Sağlık Örgütü verilerinden yola çıkarak yapılan tüberküloz endemik (100 binde 40 hastadan fazla olan ülkeler) ülkeler listesinde Afganistan, Pakistan, Azerbaycan, Türkmenistan, Özbekistan gibi ülkemize son yıllarda oldukça göç veren ülkeler bulunmaktadır. Bu nedenle Türkiye'de Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz hekimleri için tüberküloz endemik bölgelerden gelen hastaların taramasını yapmak ve hangi tarama testinin daha öncelikli olarak kullanılacağını bilmek önemlidir.

Campbell ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı göçmen nüfusunu üzerinde yapılan 51 çalışmanın değerlendirmeye alındığı bir derlemede, İGST yapılan hastalara TDT'ye göre daha az LTBE tedavisi

önerildiği görülmüştür. Buna karşın uzun dönemde aktif tüberküloz hastalığı gelişme oranının pozitif İGST sonucu olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür. TB endemik ülkelerde İGST ile TDT arasında duyarlılık ya da özgüllük açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu iki testin iki subgruba (yaş ve köken aldığı ülkedeki TB insidansı) ayrılarak yapılan karşılaştırmasında pozitif sonuç prevalansı İGST'de TDT'ye göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuç olarak bu derlemede göçmenlerin LTBE taramasında İGST'nin TDT'ye göre üstün olduğunu ve rutin taramada İGST'nin kullanılması gerektiği belirtilmiştir (20).

Sharma ve arkadaşlarının 2017 yılında 1511 ev içi tüberküloz teması ile Hindistan'da yaptığı çalışmada aktif tüberküloz olasılığını belirlemede iki test de yetersiz kalırken, çalışmanın yazarları TDT'nin ucuzluğu da göz önüne alınınca, özellikle İGST'ye ulaşımın olmadığı yerlerde TDT kullanımının LTBE tanısı için halen geçerli olduğunu belirtmiştir (36).

Ancak Hardy ve arkadaşlarının İngiltere'de tüberküloz endemik alanlardan gelen göçmenleri konu alan çalışmasında NICE ve LEEDS protokolü maliyet-etkinlik olarak karşılaştırılmıştır. NICE protokolü önce akciğer grafisi sonrasında eğer akciğer grafisinde sekel lezyon varsa TDT ve şayet TDT pozitif ise İGST yapılmasına dayanan bir protokoldür. Buna karşın LEEDS protokolünde önce İGST sonra aktif tüberkülozu dışlamak amacıyla akciğer grafisi çekilmektedir. NICE protokolünde 280 göçmenin 83'ünde LTBE saptanırken (%29.6) LEEDS protokolünde 280 katılımcıda bu sayı 104'tür (%37). Çalışmanın yazarları İngiltere'de göçmen tanınması için yaygın protokol olan NICE protokolü yerine LEEDS protokolüne geçilmesi gerektiği belirtilmiştir (37).

Yine Diel ve arkadaşlarının İngiltere'de yayınlanmış 53 makale ile yaptıkları meta-analizde de belirttiği üzere İGST TDT'ye göre düşük riskli hastalarda ve BCG ile aşılanmış hastalarda yüksek spesifitesi ile daha doğru sonuçlar verirken yine aynı grupta aktif tüberküloza gidişi daha yüksek olasılıkla tahmin etmektedir (38).

Sağlık Çalışanları

İşyeri maruziyetinden dolayı sağlık çalışanlarında tüberküloz enfeksiyonu görülme oranı yüksektir. Bu risk; sağlık çalışanının ağırlıklı olarak çalıştığı hasta tipine, çalıştığı bölgenin tüberküloz prevalansına, tüberküloz kontrol programlarının o bölgede efektif uygulanıp uygulanmadığına bağlı olarak değişir (39,40).

Uden ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladığı 10 yıldan fazla süreyi kapsayan çalışmaları içeren sağlık çalışanları ve latent tüberküloz ile ilişkisini konu alan derlemede; sağlık çalışanlarının %37'sinde LTBE olduğu ortaya konmuştur (39).

TDT ya da İGST ile toplum taramaları sık olarak yapıyorken özellikle yüksek basil yükü olan ve yüksek riskli sağlık çalışanlarında tüberküloz taraması açısından bölgesel farklar gösteren protokoller olsa da standart bir tarama programı yoktur (40). İGST, TDT'ye göre seri test yapılabilmesi ve daha spesifik olması ile ön plana çıksa da sağlık çalışanları arasında ikisini karşılaştıran yeteri kadar veri de mevcut değildir (40,41).

Kore'de yapılan 458 sağlık çalışanın katıldığı prospektif bir araştırmanın sonuçlarına göre TDT'de konversiyon gerçekleşen ve İGST pozitif olan hastalarda aktif tüberküloz gelişme ihtimalinin yüksek olduğu görülmektedir (42). Bahsettiğimiz bu çalışmada serokonversiyon oranları %7 ile %17 civarındayken, 2020 yılında yayımlanan 1451 sağlık çalışanın seri testlerle tarandığı bir İtalyan çalışmasında serokonversiyon oranı oldukça düşük bulunmuştur (%0.6). Çalışmanın yazarları testin fiyatı da gündeme gelince sağlık çalışanları arasında rutin taramanın değil, daha spesifik grupların (tüberküloz tanısı konulan hastaya kişisel koruyucu önlemler eksik olarak temas edenler gibi) taranması gerektiğini belirtmiştir (43).

Napoli ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladığı bir çalışmada ise TDT'nin spesifitesinin İGST'ye göre çok düşük olduğu ve TDT için eşik değer 10 mm olarak belirlendiğinde BCG aşısı olanlarda yanlış pozitifliğin yüksek olduğu belirtilmiştir. Düşük tüberküloz prevalansı olan ülkelerde önce TDT sonra İGST'den oluşan çift aşamalı bir test yapılması gerektiği vurgulanmıştır (44).

Tüberkülozlu hasta ile yeni temas gerçekleştiğinde bazal TDT ya da İGST'sinin negatif olduğu bilinen bir sağlık çalışanın da temas sonrası İGST ya da TDT'nin pozitifleşmesi durumunda, bu yeni tüberküloz enfeksiyonun kanıtı olabilir (45-47). Eğer temas sonrası sağlık çalışanın da test negatif ise sekiz hafta sonra testi yinlemek gerekir. Seri testte İGST pozitifliği ya da TDT'de 10 mm'nin üstü değer ya da önceki değere göre 6 mm artış durumunda LTBE'ye yönelik tedavi vermek gerekir (BCG aşısının uygulandığı yerlerde TDT pozitifliği için 15mm eşik değeri daha çok kullanılır) (45).

Sonuç olarak pek çok kaynakta, tüberküloz prevalansı düşük olan ülkelerde sağlık çalışanlarında seri tüberküloz taramasına gerek olmadığı, işe başlangıç

taramasının yeterli olduğu belirtilmektedir. Ancak göğüs hastalıkları hekimleri, göğüs hastalıkları ve tüberküloz kliniklerinde çalışan sağlık çalışanları gibi tüberküloz basiline sık maruz kalan ve acil servis çalışanları gibi henüz tanı konmadan hastalara yaklaşan sağlık çalışanlarında seri tüberküloz taraması yapmak önerilmektedir (45).

SERİ TESTLERDE İGST YA DA TDT

Düşük tüberküloz prevalansına sahip ve yüksek gelire sahip ülkelerde LTBE'yi belirlemek için risk grubundaki kişilere seri test yapılmaktadır. Bu kişiler tüberküloz basili ile yakın temasta olan sağlık çalışanları ve ev içi temaslı kişilerdir (46). Seri testlerde uzun yıllardır TDT kullanılmaktadır. Ancak TDT'nin konversiyon, booster etki gibi sınırlılıkları vardır. Bu nedenle İGST bize yeni bir pencere açmaktadır.

İGST'nin çeşitli avantajlarından yazımızın önceki bölümlerinde bahsetmiştik. Bu avantajlar; tek vizite uygulanabilmesi, kişide sensitizasyon oluşturmaması, BCG açısından etkilenmemesi gibi konulardır.

İki test arasındaki konversiyon (testin negatiften pozitifte dönüşmesi), reversiyon (testin pozitiften negatife dönüşmesi) gibi konularda oranlar nelerdir ve hangi test daha değerlidir gibi sorulara kesin cevap vermek oldukça zordur.

Hill ve arkadaşlarının 2007 yılında Gambiya'da yaptığı bir çalışmada 558 kişinin, tüberküloz hastası ile temasından sonra, 0. aydaki, 3. aydaki ve 18. aydaki kontrolleri izlenmiştir. Bu kişiler hem İGST hem TDT ile incelenmiştir. İlk anda negatif olan kişilerin 51'i (%24.6) üçüncü aydaki testte pozitiflik geliştirmiştir. İlk andaki TDT pozitifliği, İGST serokonversiyonunu arttıran bir faktör olarak bulunmuşken, BCG skarının olması ise İGST serokonversiyonunu azaltan bir neden olarak ortaya çıkmıştır. İlk anda pozitif olan 54 hasta (%40.2) ise üçüncü aydaki testte reversiyon geliştirmiştir. Reversiyon ile bağlantılı herhangi bir faktör bulunamamıştır. Onsekizinci ay vizitinde ise 210 adet temasının 73'ü (%34.8) üç vizitede İGST negatif olarak bulunurken 36 kişi (%17.1) üç testte de pozitif olarak bulunmuştur. Üçüncü ayda negatif olan 36 hasta (%26.5) 18. ayda serokonversiyon gerçekleştirmiştir. Test pozitifleşmesinde baştaki İGST pozitifliğinin düşük ünite pozitif olmasının önemli bir faktör olduğu görülmüştür. 18. ayda TDT ve İGST sonuçlarının karşılaştırılmasında ise şu sonuçlar görülmektedir: 196 hastanın 45'i (%34.6) her iki testte de pozitif iken, 9 (%6.9)'u İGST pozitif TDT negatiftir. TDT pozitif İGST negatif olan hasta sayısı 43 (%33) bulunmuşken, 33 (%25,4) hasta hem İGST hem de TDT negatif bulun-

muştur. Bütün testleri yapan ve viziteleri tamamlayan 75 hastada İGST serokonversiyonu sayısı 20 (%27) olup, TDT serokonversiyonu ise 75 hastada 37'dir (%50). İGST serokonversiyonu ile ilişkili bir faktör bulunmazken TDT serokonversiyonunda başta İGST pozitifliği önemli bir faktör olarak bulunmuştur. 55 İGST pozitif tüberküloz basili temaslı bireyin 18'inde (%32.7) reversiyon gerçekleşirken bu sayı 56 TDT pozitif temaslıda sadece 5 (%8.9) olarak saptanmıştır. Hill ve arkadaşlarının bu çalışmasında İGST'deki yüksek reversiyon oranı *M. tuberculosis* basilinın yaşam döngüsüyle açıklanmaktadır. ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerinin basilinın yaşam döngüsünde aralıklı olarak salgılandığına yönelik yayınlar olduğu bu çalışmada belirtilmiştir (47). Öte yandan TDT'deki yüksek serokonversiyon oranı ve konversiyonu olan kişilerin çoğunda baştaki İGST testinin pozitif olmasını, TDT'nin serokonversiyon için temastan sonra daha çok zaman isteyen bir test oluşuna bağlayabiliriz. BCG aşısından 6 hafta sonra TDT konversiyonun oluşması da bu savı desteklemektedir (48,49).

İGST'nin seri kullanımında veri eksiklikleri olsa da İGST serokonversiyonu olanlarda, aktif tüberküloz hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğu yönünde yayınlar mevcuttur. Sonuç olarak temastan sonra daha hızlı pozitifleşme olması ve booster etki yaşanmaması gibi etkenler İGST'yi seri testlerde TDT'nin önüne koymaktadır. Ancak bu konuda kesin bir çıkarımda bulunmak için yeni çalışmalar gerekmektedir (46,50).

HANGİ TESTİ TERCİH ETMELİYİZ?

Hücre aracılı immünite üzerinden çalışan iki testin de birbirine kesin olarak üstünlüğü kanıtlanamamıştır. TDT, kolay ulaşılabilir olması ve ucuzluğu ile ön plana çıkarken; İGST, yanlış pozitiflik oranının düşük olması, tek vizitede uygulanabilir olması ve daha objektif olması ile ön plana çıkmaktadır.

LTBE tanısı için kişiler iki kategoride değerlendirilmelidirler;

1. TB basili ile karşılaşma nedeniyle yeni enfeksiyon riski taşıyan kişiler
2. Altta yatan koşullar veya hastalıklar nedeniyle reaktivasyon riski taşıyan kişiler

Bu iki kategori ile ilgili değerlendirme sonucunda kimlerin LTBE açısından değerlendirilebileceğinin belirlenmesi uygun bir yaklaşımdır (Tablo 2) (51-58).

Ülkeler ve rehberler arasında hangi testin kullanılacağı farklılık göstermektedir. Amerikan Toraks

Derneği'nin 2017 yılında belirlediği ilkeler pek çok ülke için de kullanılmaktadır. Bu rehberde göre tüberküloz basili ile karşılaşma ve tüberküloz hastalığı gelişme ihtimali yüksek olan hastalarda TDT ve İGST arasında bir tercih önerilmemiştir. Tüberküloz basili ile karşılaşma ihtimali yüksek riskli ancak hastalık gelişme ihtimali düşük veya orta riskli hastalarda ise İGST ilk tercih olarak önerilmiştir. Ancak maliyet ve teste ulaşılabilirlik açısından sorun yaşanan durumlarda TDT bir alternatif olarak kabul edilmiştir. Tüberküloz basili ile karşılaşma ihtimali ve hastalık oluşturma ihtimali düşük olan hastalarda ise LTBE için tarama önerilmemiştir. Bu durumda ek sebeplerle testin yapılması uygun görüldüğünde ise İGST önerilmiştir. İGST pozitifliğinde ikinci test olarak TDT ile doğrulama önerilmektedir (56).

İGST VE TDT SEÇİMİNDE ALGORİTMA NASIL OLMALIDIR?

Temaslı ya da çeşitli nedenlerle (başta immünsüpresyon) LTBE taraması planlanan kişilerde eğer ulaşılabilirse İGST ile tarama yapılması gerektiği belirtilmektedir. İGST pozitif olan hastalarda LTBE'ye yönelik tedavi verilmesi düşünülmelidir. Eğer seri test yapılması gerekmiyorsa (sağlık çalışanı, ev-içi, oda-içi yakın temaslı değilse) İGST negatif olan hastalarda LTBE'ye yönelik tedavi verilmemelidir.

İGST belirsiz hastalarda ise TDT yapılması TDT pozitif ise LTBE tedavisi verilmesi gerektiği, TDT negatif ise LTBE tedavisine gerek olmadığı belirtilmiştir.

İlk olarak TDT yapılan, ancak İGST'nin de yapılabildiği durumlarda TDT pozitifse; yüksek TB insidansı olan bölgelerde aktif tüberküloz hastalığı ekarte edilerek LTBE tedavisi verilmesi gerektiği, düşük TB insidansı olan bölgelerde ise İGST ile konfirme edilmesi gerektiği belirtilmiştir. TDT negatifse; İGST ile kontrol edilmesi İGST pozitifse tedavi verilmesi, İGST negatif ya da belirsiz ise LTBE için tedavi verilmemesi önerilmektedir.

İlk olarak TDT yapılan ve İGST'nin mümkün olmadığı durumlarda TDT pozitif ise aktif tüberküloz hastalığı ekarte edilerek LTBE tedavisi verilmesi gerektiği ve TDT negatif ise tedavi verilmemesi gerektiği, ancak yine de bu hastaların risk grubuna göre takip edilmesi gerekmektedir (57).

ÜLKEMİZDEKİ TÜBERKÜLOZ TANI VE TEDAVİ REHBERİNİN GÖRÜŞÜ

LTBE tanısında altın standart olmadığı ve her iki testin kullanılabilmesi Sağlık Bakanlığı rehberinde de açıkça belirtilmektedir. Aktif tüberküloz hastalığı

Tablo 2. LTBE tanısı için kimlere test yapılmalıdır.

TB basili ile karşılaşma nedeniyle yeni enfeksiyon riski taşıyan kişiler
Aktif solunum yolu tüberkülozu olan hastaların temashıları (özellikle beş yaşından küçükler)
Uyuşturucu madde kullananlar
Mahkumlar, evsizler
Sağlık çalışanları (özellikle göğüs hastalıkları alanında ve acil serviste çalışanlar)
Altta yatan koşullar ve/veya hastalıklar nedeniyle reaktivasyon riski taşıyan kişiler
Yüksek riskliler
<i>Sağlıklı kişilere göre 6 kattan fazla reaktivasyon riski olduğundan bu gruba test yapılmalıdır.</i>
HIV enfeksiyonu
Transplant hastaları, kemoterapi alanlar gibi bağışıklığı baskılanmış kişiler
Lenfoma, lösemi, baş ve boyun kanserleri
Akciğer grafisinde apikal fibronodüler tüberküloz sekeli olanlar
Silikozis
Diyalize giren böbrek yetmezliği hastaları
TNF-alfa inhibitörü kullananlar
Orta riskliler
<i>Sağlıklı kişilere göre üç-altı kat fazla reaktivasyon riski olduğundan bu gruba LTBE prevalansı yüksekse (temashı, uyuşturucu kullanımı, evsiz, mahkum, TB insidansı yüksek yerden gelen göçmen) test yapılmalıdır.</i>
Diyabetes mellitus
Sistemik kortizon kullanımı (15 mg/gün bir aydan fazla)
Hafif artmış riskliler
<i>Sağlıklı kişilere göre 1.5-3 kat fazla reaktivasyon riski olduğundan bu grupta bireysel olarak değerlendirilmeli ve gereğinde LTBE prevalansı yüksekse (temashı, uyuşturucu kullanımı, evsiz, mahkum, TB insidansı yüksek yerden gelen göçmen) test yapılmalıdır.</i>
Düşük kilolular (İdeal kilosunun%85'in altında olanlar, BMI < 20 olanlar)
Aktif sigara içenler (> 1 paket/ gün)
Akciğer grafisinde soliter granülom olanlar
TB insidansı yüksek olan (> 100/100 bin) olan ülkede doğmuş veya orada yaşamış kişiler

ğı ile LTBE arasında, iki testin ayırım yapamadığı ve LTBE'nin aktif tüberküloza dönüşme riskinin ölçümünde her iki testin de benzer sonuçlar verdiği açıklanmıştır.

Tüberküloz tanı ve tedavi rehberine göre, ülkemizde öncelikle TDT kullanılması önerilmektedir. TDT negatif ancak bağışıklığı baskılanmış, anti-TNF kullanılacak kişilerde ve sağlık çalışanlarında TDT'ye ek olarak İGST kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, TDT pozitif ya da negatif olan bazı durumlarda tanı testi olarak da İGST kullanılabilir. Bu durumlar başlıca çocukluk çağı tüberkülozu ve akciğer dışı tüberkülozdur (10).

İGST ve TDT farklı grup hastalarda birbirlerine üstünlükler gösterebilirken, genellikle benzer sonuçlar

vermektedir. İGST maliyet göz ardı edildiğinde, özellikle gruplarda (immünsüpresif, malignite, yüksek risk grupları gibi) ön plana çıkmaktadır. Seri testin gerektiği durumlarda ve maliyet göz önünde bulundurulduğunda TDT özellikle endemik bölgelerde tercih edilebilmektedir. TB enfeksiyonunun, prevalanslarının ve aşılama oranlarının ülkeler arasında farklılık göstermesi, çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir. Yeni nesil tüberkülin deri testi ve üzerinde çalışılan diğer testler de oldukça ümit vaat etmektedir. LTBE tanısında, yeni testlerin geliştirilmesine ve mevcut testler içerisinde seçimlerin nasıl yapılacağı ile ilgili yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G. Performance of the tuberculin skin test and interferon- γ release assays: An update on the accuracy, cutoff stratification, and new potential immune-based approaches. *J Rheumatol*. 2014 May 1;41(Suppl 91):24-31.
2. Carvalho I, Goletti D, Manga S, et al. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children [Internet]. Vol. 24, *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. Elsevier Doyma; 2018. p. 106-14.
3. Tuberculosis [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
4. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. In: *European Respiratory Journal*. *Eur Respir J*; 2009: 956-73.
5. Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon- γ assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest*. 2008;133(6):1415-20.
6. Gibbs JH, Ferguson J, Brown RA, et al. Histometric study of the localisation of lymphocyte subsets and accessory cells in human mantoux reactions. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1227-34.
7. Erdtmann FJ. Skin Testing for Tuberculosis. *JAMA*. 1974 Apr 22;228(4):479.
8. Sarrazin H, Wilkinson KA, Andersson J, et al. Association between Tuberculin Skin Test Reactivity, the Memory CD4 Cell Subset, and Circulating FoxP3-Expressing Cells in HIV-Infected Persons. *J Infect Dis*. 2009 Mar 1;199(5):702-10.
9. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Nov;10(11):1192-20410.
10. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz tami ve tedavi rehberi. Ankara: Artı6 Medya 2. 2019.
11. Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(1):2.
12. Parmar MS. A false-positive tuberculin test result. *CMAJ*. 2000;162(1):19.
13. Chee CBE, Reves R, Zhang Y, Belknap R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology*. 2018 Oct;23(10):893-900.
14. Whitworth HS, Scott M, Connell DW, et al. IGRAs - The gateway to T cell based TB diagnosis. *Methods* 2013; 61: 52-62.
15. 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.
16. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon- γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 259-68.
17. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, et al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PRE-DICT TB): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18: 1077-87.
18. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):45-55.
19. Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, et al. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. Vol. 47, *Infection*. Urban und Vogel GmbH; 2019.
20. Campbell JR, Krot J, Elwood K, et al. A Systematic Review on TST and IGRA Tests Used for Diagnosis of LTBI in Immigrants [Internet]. Vol. 19, *Molecular Diagnosis and Therapy*. Springer International Publishing; 2015. p. 9-24.
21. 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;149(3):177.
22. Auguste P, Madan J, Tsertsvadze A, et al. Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: Systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Int J Tuberc Lung Dis [Internet]*. 2019 Nov;23(11):1178-90.
23. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: A meta-analysis. *Chest*. 2012;142(1):63-75.
24. Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, et al. Incidence of Tuberculosis and the Predictive Value of ELISPOT and Mantoux Tests in Gambian Case Contacts. Myer L, editor. *PLoS One*. 2008 Jan;3(1):e1379.
25. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Mar;56(3):230-8.
26. Overton K, Varma R, Post JJ. Comparison of interferon- γ release assays and the tuberculin skin test for diagnosis of tuberculosis in human immunodeficiency virus: A systematic review. Vol. 81, *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. Korean National Tuberculosis Association; 2018, p. 59-72.
27. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents | AIDS Education and Training Centers National Coordinating Resource Center (AETC NCRC). (Last updated May 29, 2018; last reviewed June 26, 2019)
28. Oxlade O, Trajman A, Benedetti A, et al. Enhancing the public health impact of latent tuberculosis infection diagnosis and treatment (ACT4): Protocol for a cluster randomised trial. *BMJ Open*. 2019 Mar 1;9(3).
29. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control. WHO/CDS/TB/2019.1
30. Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017 Aug 1;50(2).
31. Cheng MP, Chakra CNA, Yansouni CP, et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: A systematic review and metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*; 2017;64 :635-44.
32. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *American Journal of Respiratory and*

4. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı: Tüberkülin Deri Testi mi? İnterferon Gama Salınım Testi mi?

- Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2013 : 422-31.
33. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest*. 2009 Jul;136(1):198-204.
 34. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020 Mar 1;395:973-84.
 35. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 9;17(1).
 36. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, et al. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. Hasnain SE, editor. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0169539.
 37. Hardy AB, Varma R, Collins T, et al. Cost-effectiveness of the NICE guidelines for screening for latent tuberculosis infection: The QuantiFERON-TB Gold IGRA alone is more cost-effective for immigrants from high burden countries. *Thorax*. 2010;65(2):178-80.
 38. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011 Jan;37(1):88-99.
 39. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of Tuberculosis Infection and Disease for Health Care Workers: An Updated Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(3).
 40. Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon- γ assay. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Aug 1;174(3):349-55.
 41. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 6;146(5):340-54.
 42. Park Y, Kim SY, Kim JW, et al. Serial testing of healthcare workers for latent tuberculosis infection and long-term follow up for development of active tuberculosis. *PLoS One*. 2018 Sep;13(9). e0204035.
 43. Coppeta L, Somma G, Baldi S, et al. Cost-effectiveness of annual screening for tuberculosis among Italian healthcare workers: A retrospective study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar;17(5). 1697. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051697>.
 44. Napoli C, Ferretti F, Di Ninno F, et al. Screening for Tuberculosis in Health Care Workers: Experience in an Italian Teaching Hospital. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7538037. doi: 10.1155/2017/7538037.
 45. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 May 17;68(19):439-43.
 46. Pai M, O'Brien R. Serial testing for tuberculosis: Can we make sense of T cell assay conversions and reversions? Vol. 4, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2007. p. 0980-3.
 47. Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med*. 2007 Jun;4(6):1061-70.
 48. Pollock TM. BCG Vaccination in man. *Tubercle*. 1959 Dec;40(6):399-412.
 49. Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: A prospective community-based study. *Lancet* 2005; 366: 1443-51.
 50. Andersen P, Doherty TM, Pai M, Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med*. 2007 May;13(5):175-82.
 51. Lee MR, Huang YP, Kuo YT, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017 Mar;64(6):719-27.
 52. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Care Res*. 2006 Feb;55(1):19-26.
 53. Alavi-Naini R, Sharifi-Mood B, Metanat M. Association Between Tuberculosis and Smoking. *Int J High Risk Behav Addict*. 2012 Jul;1(2):71-4.
 54. Reichler MR, Khan A, Sterling TR, et al. Risk and timing of tuberculosis among close contacts of persons with infectious tuberculosis. *J Infect Dis* 2018; 218: 1000-8.
 55. Maro I, Lahey T, MacKenzie T, Mtei L, Bakari M, Matee M, et al. Low BMI and falling BMI predict HIV-associated tuberculosis: a prospective study in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis*. . 2010 Nov;14(11):1447-53.
 56. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, et al. Clinical Infectious Diseases Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. . 2017 Jan 15;64(2):111-115.
 57. Approach to diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults, 2020, <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>
 58. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk Factors for Developing Tuberculosis in HIV-1-Infected Adults From Communities With a Low or Very High Incidence of Tuberculosis. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Jan;23(1):75-80.