



# Pediyatrik Romatoloji Hastalarında Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında TNF-Alfa Blokörü Kullanımı Öncesi Interferon-Gama Salınım Testlerinin Tanısal Değeri

Diagnostic Value of Interferon-Gamma Release Assay in the Diagnosis of Tuberculosis Infection Before the Use of TNF-Alpha Blocker in Pediatric Rheumatology Patients

Fatma Tuğba Çetin<sup>1</sup>(iD), Emine Kocabaş<sup>1</sup>(iD), Özlem Özgür Gündeşlioğlu<sup>1</sup>(iD), Ümmühan Çay<sup>1</sup>(iD), Derya Ufuk Altıntaş<sup>2</sup>(iD), Dilek Özcan<sup>2</sup>(iD), Süreyya Soyupak<sup>3</sup>(iD), Nazlı Totik<sup>4</sup>(iD), İlker Ünal<sup>4</sup>(iD)

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>3</sup> Çukurova Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>4</sup> Çukurova Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**Makale atfı:** Çetin FT, Kocabaş E, Özgür Gündeşlioğlu Ö, Çay Ü, Ufuk Altıntaş D, Özcan D ve ark. Pediyatrik romatoloji hastalarında tüberküloz enfeksiyonu tanısında TNF-alfa blokörü kullanımı öncesi interferon-gama salınım testlerinin tanısal değeri. J Pediatr Inf 2023;17(3):162-168.

## Öz

**Giriş:** Romatizmal hastalıklarda, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) blokörü ilaç kullanımı sonrasında tüberküloz gelişme riskinin 1.6-25.1 kat arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, TNF- $\alpha$  blokörü ilaçları kullanacak hastaların latent tüberküloz enfeksiyonu gelişim riski açısından taranması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada kronik romatizmal enflamatuvar hastalığa sahip, standart tedavilere dirençli, TNF- $\alpha$  blokörü kullanım endikasyonu olan çocuk hastalarda, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında, TNF- $\alpha$  blokörü tedavisinden önce interferon-gama salınım testlerinin tanısal değerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, kronik romatizmal enflamatuvar hastalığı bulunan, TNF- $\alpha$  blokörü kullanımı endikasyonu olan latent tüberküloz enfeksiyonu açısından araştırılan 93 çocuk hasta ve kronik hastalığı olmaksızın herhangi bir nedenle muayene olan 69 kontrol hastası retrospektif olarak incelendi. İncelenen tüm hastalara interferon-gama araştırmasına dayalı testlerden ELISA tekniğine dayalı ticari bir test olan QuantiFERON-TB Gold Plus testi ve tüberkülin deri testi uygulanmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışmada incelenen hasta grubundaki 93 hastanın (%20.4)'ünün tüberkülin deri testi, dördünün (%4.3) interferon-gama salınım testi sonucu pozitif olarak saptandı. Tüberkülin deri testi pozitif, interferon-gama salınım testi sonucu negatif olan 17 (%18.2) hasta, tüberkülin deri testi negatif, interferon-gama salınım testi sonucu pozitif

## Abstract

**Objective:** In rheumatic diseases, it has been reported that the risk of developing tuberculosis increases 1.6 to 25.1 times after the use of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) blocker treatment. Therefore, latent tuberculosis infection is very important in patients who use TNF- $\alpha$  blocker drugs. In this study, it was aimed to investigate the diagnostic value of interferon-gamma release assay before TNF- $\alpha$  blocker therapy in the diagnosis of latent tuberculosis infection in pediatric patients with chronic inflammatory disease resistant to standard treatments and with TNF-indication.

**Material and Methods:** In this study, 93 pediatric patients with chronic rheumatic inflammatory disease, who would be started on anti-TNF therapy and investigated for latent tuberculosis infection, and 69 control patients without chronic disease, who were examined for any reason, were retrospectively analyzed. QuantiFERON-TB Gold Plus test, which is a commercial test based on interferon-gamma QuantiFERON-ELISA technique, and tuberculin skin test were applied to all patients examined.

**Results:** In the patient group examined in this study, 19 (20.4%) of 93 patients were positive for tuberculin skin test and four (4.3%) for interferon-gamma release test. There were 17 (18.2%) patients with positive tuberculin skin test results and negative interferon-gamma release test

## Yazışma Adresi/Correspondence Address

Fatma Tuğba Çetin

Çukurova Üniversitesi,  
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı,  
Adana-Türkiye

E-mail: fatma38tugba@hotmail.com

Geliş Tarihi: 04.11.2022

Kabul Tarihi: 11.12.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 08.09.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.  
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

olan iki (%2.2) hasta, hem interferon-gama salınım testi ve hem de tüberkülin deri testi pozitif olan iki (%2.2) hasta saptandı. Kontrol grubundaki 69 hastanın tamamında tüberkülin deri testi negatif, üçünde (%4.3) interferon-gama salınım testi sonucu pozitif idi. Bu çalışmada, tüberkülin deri testi ve interferon-gama alınımları arasındaki uyum zayıf olarak saptandı ( $p < 0.01$ ). Tüberkülin deri testi ve interferon-gama salınım testi ile taranan 93 hastanın tüberkülin deri testi 5 mm ve üzeri saptanan 19 (%20.4) hastaya biyolojik ajan tedavisi öncesi izoniyazid profilaksisi başlanmıştı. Araştırma sürecinde çalışmaya alınan ve latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı alan 19 hastanın 2.5 yıllık izlemlerinde aktif tüberküloz gelişimi saptanmadı.

**Sonuç:** TNF- $\alpha$  blokörü alması planlanan tüm hastalara mutlaka tedavi öncesinde tüberküloz taraması yapılmalıdır. Hastalar güncel kılavuzlar ışığında temas öyküsü, semptomlar, fizik muayene, akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi ve/veya interferon gama salınım testiyle tüberküloz enfeksiyonu açısından taranmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda IGST'nin TNF- $\alpha$  blokörü tedavisi öncesinde LTBE taraması için daha yararlı olabileceği gösterilse de bizim çalışmamızda bu sonuca varılamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İnterferon-gama salınım testleri, tüberkülin deri testi, tüberküloz enfeksiyonu, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  blokörü

## Giriş

Son yıllarda romatolojik hastalıkların patogenezinin anlaşılması, bu hastalıkların tedavisinde biyolojik ajanların kullanılmasına olanak sağlamıştır. Bu ajanlardan en sık kullanılanı tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )'nın biyolojik aktivitesini antagone eden TNF- $\alpha$  blokörleridir. TNF- $\alpha$ , birçok enflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynayan proenflamatuvar bir sitokindir ve başta tüberküloz (TB) olmak üzere granülo-matöz hastalıklarda granülom oluşumundan ve granülomun sürekliliğinden sorumludur. TNF- $\alpha$  blokörü ilaçların kullanımı granülom oluşumunun inhibisyonuna yol açarak latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) reaktivasyonuna ve/veya aktif tüberküloza neden olabilmektedir (1,2). TB gelişme riskinin, TNF- $\alpha$  blokörü ilaçların kullanımı süresince ya da sonrasında 1.6-25.1 kez artmış olduğu gösterilmiştir (3). Bu nedenle TNF- $\alpha$  blokörleri kullanım endikasyonu olan hastaların LTBE gelişim riski açısından taranması önerilmektedir (3,4). LTBE tanısında günümüzde, 100 yıldan beri tüberkülin deri testi (TDT) ve son 20 yıldır interferon-gama salınım testleri (IGST) olmak üzere iki farklı test kullanılmaktadır (5). TDT'de kullanılan antijenin non-tüberküloz mikobakteriler (NTBM) ve BCG aşı kökeninde bulunması, testin özgüllüğünün düşürmektedir. BCG ile aşılanlarda TDT'nin özgüllüğünün %65-70 arasında olduğu bildirilmiştir (6). Ayrıca TDT, miliyer TB gibi hastalığın yaygın ve ağır formlarında ve bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanımı gibi durumlarda yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir (6).

IGST'de kullanılan antijenler *Mycobacterium tuberculosis* komplekse özgüdür ve bakteri DNA'sının RD1 lokusunda bulunan genler tarafından kodlanır. Bu antijenler *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai* ve

results, and two (2.2%) patients with negative tuberculin skin test results and positive interferon-gamma release test results. There were two (2.2%) patients with positive interferon-gamma release test and tuberculin skin test. Tuberculin skin test was negative in all 69 patients in the control group, and interferon-gamma release assay results were positive in three (4.3%) of them. In this study, the agreement between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay was found to be weak ( $p < 0.01$ ). Isoniazid prophylaxis was started before biologic agent treatment in 19 (%20.4) patients whose tuberculin skin test was found to be 5 mm and above in 93 patients who were screened with tuberculin skin test and interferon- $\gamma$  release assay. No active tuberculosis development was detected in the 2.5-year follow-up of 19 patients who were included in the study and diagnosed with latent tuberculosis infection.

**Conclusion:** All patients planned to receive TNF-alpha blockers should be screened for tuberculosis before treatment. In the light of current guidelines, patients should be screened for tuberculosis infection with contact history, symptoms, physical examination, chest X-ray, and tuberculin skin test and/or interferon gamma release assay. Although some studies have shown that IGST may be more useful for LTBI screening before TNF- $\alpha$  blocker treatment, this conclusion could not be reached in our study either.

**Keywords:** Interferon-gamma release assay, tuberculin skin test, tuberculosis infection, tumor necrosis factor- $\alpha$  blocker

*Mycobacterium flavescens* dışındaki NTBM'de ve BCG aşı kökeninde bulunmaz ve BCG açısından etkilenmez (7-11). İnterferon-gama (IFN- $\gamma$ ) salınım testleriyle ilgili olarak yayınlanan çalışmalar arasında farklı sonuçlar bildirilmesine rağmen, özellikle BCG aşılu çocuklarda ve TB insidansının düşük olduğu ülkelerde en kuvvetli ve tutarlı bulgu, IGST'nin yüksek özgüllüğe sahip olmasıdır (12,13). Özellikle TB insidansının ve prevalansının yüksek olduğu ülkelerde LTBE reaktivasyonu, TNF- $\alpha$  blokörü biyolojik ajanlarla tedavide önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle bu grup hastalarda TNF- $\alpha$  blokörü tedavisi başlamadan önce LTBE'nin ve aktif TB hastalığının dışlanması gerekmektedir (14).

Bu çalışmada kronik romatizmal enflamatuvar hastalığı olan, standart tedavilere dirençli, TNF- $\alpha$  blokörü kullanım endikasyonu bulunan çocuk hastalarda, TNF- $\alpha$  blokörü ajanların kullanımı öncesi LTBE tanısında, IGST ve TDT'lerin tanılma değerini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

### Çalışma Grubu

Bu çalışmada 1 Mart 2007-30 Haziran 2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalında kronik romatizmal enflamatuvar hastalık tanısıyla izlenen ve standart tedavilere yanıt vermeyen ve TNF- $\alpha$  blokörü tedavisi başlama endikasyonu olan 93 çocuk hasta (Grup 1: Hasta grubu) ile hasta grubuyla benzer yaş ve cinsten, herhangi bir nedenle tüberküloz taraması yapılan 69 sağlıklı çocuk (Grup 2: Kontrol grubu) incelendi. TNF- $\alpha$  blokörü tedavisi öncesi, latent TB taraması için IGST, TDT uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı ve çalışmaya dahil edildi. Araştırma için Çukuro-

va Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (8 Mart 2019-86). Hastaların sosyo-demografik durumları ile medikal öyküleri, aşı kartları, BCG aşılama öyküleri, BCG skar sayıları, tüberkülozla ilişkili belirtileri, fizik muayene bulguları, aile taramaları, radyolojik görüntülemeleri, hastaların aldığı tedaviler ve tedavi süreleri hasta dosyalarından araştırma föylerine kaydedildi. Kontrol grubunda ise hastaların demografik verileri, aşı kartları, BCG aşılama öyküleri ve BCG skar sayıları kaydedildi. Her iki grupta da TB temas öyküsü araştırma föylerine kaydedildi. Yakın temas, kaynak olgu ile aynı ev içinde yaşıyor olmak ve/veya aynı odada sekiz saat ve üzeri zaman geçiriyor olmak olarak; uzak temas ise kaynak olgu ile farklı evde yaşıyor olmak ve/veya haftada bir ve aynı odada bir saatten daha az süre geçirmek olarak tanımlandı (15). Hasta dosyalarında fizik muayenede BCG skar kaydı olmayan hastaların BCG aşılama, aşı kartları ve aşı takip sistemi (ATS) ile doğrulandı. Hasta ve kontrol grubunun tamamına akciğer grafisi çekilmiş, IGST ve TDT testleri yapılmıştı. Akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) olan hastaların bulguları kaydedildi. TDT, deneyimli sağlık personeli tarafından sol ön kolun volar yüzüne tüberkülin enjektörüyle intradermal olarak 0.1 mL, 5TU PPD (Tüberkülin Mammalian 80, Sofya, Bulgaristan) solüsyonu kullanılarak yapılmış ve uygulamadan 72 saat sonra oluşan endürasyonun transvers çapı ölçülmüştü. TDT, BCG'lilerde 15 mm ve üzeri pozitif, BCG'sizlerde 10 mm ve üzeri pozitif; bağıışıklığı baskılanmış kişilerde ise 5 mm ve üzeri pozitif kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalara ELISA tekniğine dayalı ticari bir kit olan QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) (QIAGEN Bioinformatics, Hilden, Almanya) testi uygulanmıştı.

### İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak değerlendirildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. TDT çapı ve IGST sonuçları arasındaki uyum, kappa katsayısıyla incelendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testiyle test edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı (16). Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı (17).

### Bulgular

Araştırmaya dahil edilen kronik romatizmal enflamatuvar hastalığı olan 93 hastanın 69 (%74.2)'u juvenil idiyopatik artrit (JİA), biri (%1.1) JİA, ailevi akdeniz ateşi (FMF) ve üveit, dördü (%4.3) JİA ve FMF, 10 (%10.7)'u JİA ve üveit birlikteliği olan, altı (%6.4) otoimmün üveit, ikisi (%2.2) adenoazin deaminaz-2 (ADA-2) eksikliği, biri (%1.1) vaskülit; JİA tanılı hastaların da sekizi (%8.6) sistemik JİA, 11 (%11.8)'i romatoid faktör (RF) negatif JİA, ikisi (%2.2) RF pozitif JİA, 25 (%26.9)'i oligoartiküler JİA, dokuzu (%9.7) HLA B27 (-) entezit ilişkili artrit, 13 (%13.9)'ü

HLA B27 (+) entezit ilişkili artrit, biri (%1.1) juvenil psöriatik artrit tanılıydı.

Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 39 (%41.9)'u erkek, 54 (%58.1)'ü kız olup, yaş ortalamaları  $11.6 \pm 4.3$  yıl, tanı anındaki yaş ortalamaları  $8.3 \pm 4.7$  yıl idi. %9.7'sinde yaşa göre boy ve ağırlık persantil değerleri %5'in altındaydı. Hastaların tamamında aşı öyküsü olup 82 (88.2)'sinde aşı skarı saptanmıştı. Hastaların ortalama izlem süresi 33 ay, en sık kullanılan TNF- $\alpha$  blokörü %66.6 ile etanercept idi. Hastaların %7.5'inde öksürük yakınması vardı.

Kontrol grubunda ise hastaların 29 (%42)'u erkek, 40 (%58)'ü kız olup yaş ortalaması  $10.58 \pm 4.05$  yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.127$ ,  $p=0.990$ ).

**Tablo 1.** Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

Özellikler	Tanımlayıcı istatistikler
Yaş (yıl) <sup>a</sup>	$11.6 \pm 4.3$ 12.0 (1.5-18.0)
Cinsiyet <sup>b</sup>	
Kız	54 (58.1)
Erkek	39 (41.9)
Tanı anındaki yaş (yıl) <sup>a</sup>	$8.3 \pm 4.7$ 8.0 (1.0-16)
Büyüme parametreleri <sup>b</sup>	
<5 persantil (boy)	9 (9.7)
<5 persantil (kilo)	9 (9.7)
Biyolojik ajan sonrası hasta izlem süresi (ay) <sup>b</sup>	33.0 (2.0-144.0)
$\leq 12$	9 (9.7)
13-24	19 (20.4)
25-72	46 (49.5)
>72	19 (20.4)
Kullanılan TNF- $\alpha$ blokörü <sup>b</sup>	
Etanercept	62 (66.6)
Adalimumab	26 (28)
İnflksimab	5 (5.4)
Belirtiler <sup>b</sup>	
Öksürük	7 (7.5)
Balgam	2 (2.2)
Ateş	1 (1.1)
Kilo kaybı	0 (0)
Gece terlemesi	2 (2.2)
Eklemler ağrısı	38 (40.9)
Tüberküloz temas öyküsü (+) <sup>b</sup>	6 (6.4)
MTX kullanımı (+) <sup>b</sup>	87 (93.5)
Prednol kullanımı (+) <sup>b</sup>	34 (36.5)

<sup>a</sup>Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

<sup>b</sup>Değerler n (%) olarak verilmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların biyolojik ajan öncesinde aldıkları tedaviler

Tedavi	TNF- $\alpha$ Blokörü öncesinde kullanılan ilaçlar, n (%)
Prednizolon	34 (36.6)
Metotreksat	87 (93.5)
Salozoprin	12 (12.9)
Azotioiprin	4 (4.3)
Mikofenalat	2 (2.2)
Siklosporin	1 (1.1)

Hastaların TNF- $\alpha$  blokörü tedavisi öncesi aldıkları tedaviler Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 3'te TDT ve IGST değerlerine göre demografik ve klinik veriler gösterilmiştir.

TDT ve IGST pozitifliği ile yaş arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla  $p=0.242$ ,  $p=0.469$ ).

**Tablo 3.** TDT ve IGST değerlerine göre demografik ve klinik veriler

Özellikler	TDT		p	IGST		p
	(+) (n= 19)	(-) (n= 74)		(+) (n= 4)	(-) (n= 89)	
Yaş (yıl) <sup>a</sup>	12.6 $\pm$ 4.4 12 (3-18)	11.2 $\pm$ 4.3 12 (1.5-18)	0.242	13 $\pm$ 5.2 14.5 (6-17)	11.4 $\pm$ 4.3 12 (1.5-18)	0.469
Cinsiyet <sup>b</sup>						
Erkek	8 (19.5)	33 (80.5)	>0.999	3 (7.3)	38 (92.7)	0.312
Kız	11 (20.4)	43 (79.6)		1 (1.9)	53 (98.1)	
Ağırlık <sup>b</sup>						
<%5	3 (33.3)	6 (66.7)	0.382	0 (0)	9 (100)	>0.999
$\geq$ %5	16 (19.0)	68 (81.0)		4 (4.8)	80 (95.2)	
Boy <sup>b</sup>						
<%5	3 (33.3)	6 (66.7)	0.382	0 (0)	9 (100)	>0.999
$\geq$ %5	16 (19.0)	68 (81.0)		4 (4.8)	80 (95.2)	
Temas öyküsü <sup>b</sup>						
Var	1 (16.7)	5 (83.3)	>0.999	0 (0.0)	6 (100.0)	>0.999
Yok	18 (20.2)	71 (79.8)		4 (4.5)	85 (95.5)	
Tanı <sup>b</sup>						
JİA	17 (20.2)	67 (79.8)	>0.999	4 (4.8)	80 (95.2)	>0.999
Non-JİA	2 (22.2)	7 (77.8)		0 (0.0)	9 (100.0)	
PAAC grafisi <sup>b</sup>						
Normal	17 (18.7)	74 (81.3)	<b>0.040*</b>	3 (3.3)	88 (96.7)	0.085
Pozitif	2 (100.0)	0 (0.0)		1 (50.0)	1 (50.0)	
MTX kullanımı <sup>b</sup>						
Var	19 (21.8)	68 (78.2)	0.340	4 (4.6)	83 (95.4)	>0.999
Yok	0 (0.0)	6 (100.0)		0 (0.0)	6 (100.0)	
Prednol kullanımı <sup>b</sup>						
Var	7 (20.0)	28 (80.0)	>0.999	2 (5.9)	32 (94.1)	0.621
Yok	12 (20.0)	48 (80.0)		2 (3.4)	57 (96.6)	

<sup>a</sup>Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (min-maks) olarak verilmiştir.

<sup>b</sup>Değerler n (%) olarak verilmiştir.

\* $p \leq 0.05$ .

BCG aşılama süreleri <5 yıl, 5-10 yıl, >10 yıl olarak katogeri-ze edildi. BCG aşılama süresi ile TDT ve IGST sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.562$  ve  $p=0.821$ ). İncelenen 93 hastanın altısının (%6.5) TB hastasıyla teması olup biri (%1.1) yakın temaslı, beşi (%5.4) uzak temaslıydı. TB temas öyküsü ile TDT ve IGST pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. JİA tanılı hastalar ve non-JİA tanılı hastalar ile TDT ve IGST pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla,  $p > 0.999$  ve  $p > 0.999$ ).

Akciğer grafisindeki bulgular ile TDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken ( $p=0.040$ ), IGST pozitifliği ile akciğer grafi bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.085$ ). Akciğer grafi bulguları olan iki hastanın ikisinde de (%100) TDT pozitif iken; TDT negatif olan tüm hastaların akciğer grafi bulguları normal saptandı. Akciğer grafisi bulguları olan hastaların grafi bulguları perihiler infiltrasyon ile uyumlu ydu.

Hastaların metotreksat (MTX) ve prednizolon kullanımları ile TDT ve IGST pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p > 0.999$  ve  $p > 0.621$ ).

Çalışmaya alınan 93 hastanın TDT ve IGST sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 19'unun TDT sonucu, dördünün IGST sonucu pozitif. TDT sonucu pozitif ve IGST sonucu negatif olan 17 hasta saptanırken, TDT sonucu negatif ve IGST sonucu pozitif olan iki hasta saptandı. Hem TDT pozitif hem de IGST pozitif hasta sayısı ikiye. TDT ile IGST arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.253$ ).

TDT ile taranan ve sonucu pozitif olan 19 (%20.4) hastaya biyolojik ajan öncesi izoniazid (INH) profilaksisi başlanmıştı. TDT negatif, IGST pozitif iki hasta fizik muayene, öykü, klinik bulgular, akciğer grafi bulguları ile değerlendirilip profilaksi başlanmamıştı. Bu üç hastanın takibinde LTBE ya da aktif tüberküloz gelişmedi, hastalar hala tarafımızca takiptedir. LTBE tanısı alan 19 hastanın 2.5 yıllık izlem sürecinde aktif TB gelişimi saptanmadı.

Kontrol grubundaki tüm hastaların TDT sonucu negatifti. Üç hastanın IGST sonucu pozitif saptandı. Bu hastaların akciğer grafileri normaldi, takibinde LTBE ya da aktif tüberküloz gelişmedi ve hastalar hala tarafımızca takiptedir.

İncelenen 93 hastanın aile taramasında 378 kişi taramaya alınmıştı. Taramaya alınan kişilerin 324 (%85.7)'ünde TDT sonucu negatif (<15 mm), 54 (%14.3)'ünde TDT sonucu pozitif ( $\geq 15$  mm) saptandı. TDT sonucu pozitif olan hastalarda aktif tüberküloz enfeksiyonu saptanmadı.

Şekil 1'de Grup 1 (hasta grubu) ve Grup 2 (kontrol grubu)'de bulunan hastaların TDT ve IGST testlerinin yaş gruplarına göre uyumu incelenmiştir.

Grup 1 ve 2 yaşa göre 15 yaş altı ve 15 yaş ve üzeri olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve iki test arasındaki uyum değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hasta (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grubundaki 15 yaş altı ( $n = 121$ ), ve 15 yaş ve üzeri bireylerde ( $n = 41$ ) her iki testin uyumu zayıftı. (Veriler Şekil 1'de gösterilmektedir.)

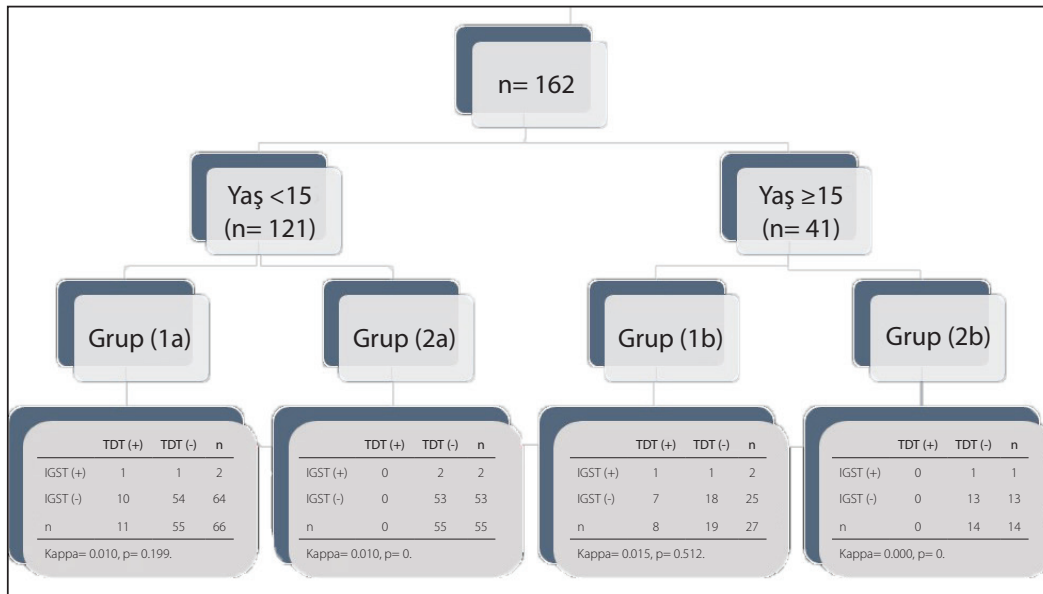
Grup 1a 15 yaş altı hasta grubu, Grup 2a 15 yaş altı kontrol grubu, Grup 1b 15 yaş ve üzeri hasta grubu, Grup 2b ise 15 yaş ve üzeri kontrol grubu olarak alt gruplara ayrıldı.

### Tartışma

Kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde TNF- $\alpha$  antagonistleri kullanılmaya başlandıktan sonra bu hasta grubunda immünolojik etkilenim sonucunda TB insidansında artış saptanmıştır. TNF- $\alpha$  antagonistleri ile ilişkili TB olguları sıklıkla akciğer dışı veya yaygın enfeksiyonlar olarak görülmektedir (18). TB enfeksiyonları ya TNF- $\alpha$  antagonistleri başlandıktan kısa bir süre sonra LTBE formunda ya da daha ileri tedavi sürecinde yeni TB enfeksiyonu biçiminde karşımıza çıkmaktadır.

LTBE gelişim riski nedeniyle TNF- $\alpha$  blokörü kullanım endikasyonu olan hastalar, TNF- $\alpha$  blokörü tedavisi başlanmadan önce LTBE yönünden taranmalıdır (19). Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği (RAED) kılavuzuna göre, TDT sonucu  $\geq 5$  mm olan hastalara olduğu gibi, IGST sonucu pozitif olan hastalara da INH profilaksisi başlanması önerilmektedir (20-22).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada tümü BCG aşıllı anti-TNF tedavisi alan 115 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 10'una IGST yapılmış ve bu 10 hastanın birinde IGST sonucu pozitif saptanmıştır (23). Bizim araştırmamızdaysa tümü BCG aşıllı olan hastaların %4.3'ünün IGST, %20.4'ünün TDT sonucu-



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşa göre TDT ve IGST arasındaki uyumu.



nu pozitif olarak saptadık. Her iki testin uyumu TDT sınır değeri 5 mm olarak alındığında %11, TDT sınır değeri 10 mm olarak alındığında ise %5 idi ve her iki testin uyumu zayıf olarak saptandı. Araştırma grubumuzda IGST değeri pozitif olan hasta sayısının az olmasının istatistiksel sonuçları olumsuz yönde etkilediği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda, TNF- $\alpha$  blokörü kullanımı öncesi LTBE için profilaksi endikasyonu TDT sonuçları dikkate alındığında daha fazla olduğu bildirilmiştir (24,25). Birçok uzman, LTBE açısından risk faktörüne sahip hastalara, TDT ve IGST testlerinin yapılmasını ve TB hastalığı dışlandıktan sonra, hangi test pozitif olursa, LTBE açısından koruyucu tedavinin başlanmasını önermektedir (24-27).

Türkiye'den yapılan bir çalışmada 97 hastanın 49'unda TDT sonucu pozitif, bunların 10'unda IGST pozitif bulunmuş; tüm hastalara INH profilaksisi başlanmıştır (28). Bizim çalışmamızda, her iki test ile taranan 93 hastanın 19 (%20.4)'unun TDT değeri pozitif olup bu hastalar içinde ikisinin (%10.5) IGST testi pozitif saptandı ve TDT pozitif tüm hastalara INH profilaksisi başlandı.

TDT negatif olan kişiler açısından; LTBE riski yüksek olanlar, tüberküloza ilerleme riski olanlar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte kişiler, TB hastalığı için klinik kuşku varsa bu hastalara IGST testlerinin yapılması önerilmektedir. Kronik hastalığı olan bağımsızlığı baskılanmış hastalarda TDT ve IGST yalnızca negatiflik olabileceği göz önünde bulundurularak herhangi birinde pozitiflik saptandığında INH profilaksisi başlanmasının gerekli olduğu bildirilmiştir (23). IGST sonucu pozitif olan hastalarda ileri tetkik yapılarak tüberküloz hastalığının belirti ve bulguları araştırıldıktan sonra *M. tuberculosis* enfeksiyonu tanısı konmalı ve enfeksiyon tedavisi önerilmelidir. Ayrıca yanlış kan alımı, analiz hatası, işlemde gecikme, immünmodülasyon vb. durumlarının IGST sonucunu etkilediği unutulmamalıdır. Çalışmamız retrospektif olup; IGST test sonucu pozitif, TDT negatif olan iki hastaya INH profilaksisi başlanmamıştı, takiplerinde bu hastalarda aktif TB gelişimi gözlenmediği saptandı. Bu hastalar akciğer grafisi, TDT ve IGST ile üç ay ara ile çalışma boyunca izlenmiş olup halen de tarafımızca takiptedir.

TDT ve IGST sonuçlarıyla cinsiyet arasında ilişkiye bakıldığında literatürde değişken sonuçlar bildirilmiştir. İspanya'da yapılan bir çalışmada yetişkin erkek hastalarda TDT ve IGST pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuş; bu duruma neden olarak, erkeklerin sosyal hayata daha fazla katılımı olması nedeniyle tüberkülozlu hastayla temasın daha sık olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmada 55 yaş üzeri hastalarda TDT ve IGST pozitiflik oranı daha yüksek oranda bulunmuştu (29). Biz çalışmamızda TDT ve IGST sonuçları ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptamadık. Fakat çalışmamızın popülasyonu çocuk hasta olduğu için sosyal çevreleri benzer (daha çok okul ve aile) olması bu durumu açıklayabilir. Aynı zamanda

çalışmamızda TDT ve IGST sonuçları ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yetişkin hasta grubunda yapılan çalışmada yaş aralığı çocuk hasta grubuna göre daha geniş olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farka neden olduğu düşünülebilir. Çalışmamız çocuk yaş grubunda yapıldığı için TDT ve IGST sonuçları ile yaş arasında anlamlı fark olmadığı düşünülebilir.

Polonya'da romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) hastalarında yapılan çalışmada anti-TNF tedavi öncesi tüberküloz taraması açısından IGST ve TDT testleri karşılaştırılmıştır. Doksan AS ve RA hastası ve 20 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiş ve tüm hastalar BCG aşısı olan hastalardan seçilmiştir. Hasta grubunda TDT pozitiflik sınırı değeri 5 mm ve kontrol grubunda 10 mm olarak alınmıştır. Hasta grubunda TDT pozitiflik oranı %28.9, kontrol grubunda %55 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda IGST pozitiflik oranı %22.2, kontrol grubunda %20 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda her iki testin de pozitif olduğu hasta oranı %16.7 ve her iki testin negatif olduğu hasta oranı %62.2 olarak saptanmıştır (30). Bu çalışmadaki her iki testin negatif olduğu hasta oranı bizim çalışmamızla benzer olmasına rağmen pozitif olduğu hasta oranı bizim çalışmamızda daha düşük bulunmuştur.

Anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz enfeksiyonu gelişme sıklığını araştıran Türkiye'de yapılan bir çalışmada, akciğer grafisi normal olan hastaların oranı %74.9 olarak saptanmıştır (31). Biz çalışmamızda bu oranı %89.5 olarak saptadık. Çalışmamızda, TDT ve IGST sonuçları akciğer grafisi bulgularıyla karşılaştırıldığında TDT pozitifliği ile akciğer grafisi bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.040$ ). Aynı ilişki IGST ile akciğer bulguları arasında saptanmamıştır ( $p=0.085$ ). Ayrıca akciğer grafi bulguları olan iki hastanın ikisinde de (%100) TDT pozitif iken; TDT negatif olan tüm hastaların akciğer grafi bulguları normal saptanmıştır.

Araştırmamızda, anti-TNF tedavi başlanan hastaların izlemlerinde tüberküloz gelişimi saptanmamıştı.

Sonuç olarak LTBE tanısı için altın standart test bulunmadığı için IGST'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü tespit etmek zordur. Yapılan bazı çalışmalarda IGST'nin TNF- $\alpha$  blokörü tedavisi öncesinde LTBE taraması için daha yararlı olabileceği gösterilse de bizim çalışmamızda da bu sonuca varılamamıştır. TDT ve IGST ile LTBE tanısı alan hastalarda hangi oranda TB reaktivasyonu geliştiğini saptamak ve testlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü tespit edebilmek için uzun süreli ve çok merkezli prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alınmıştır (Karar numarası: 03, Tarih: 08.03.2019).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - FTÇ, EK, ÖÖG, ÜÇ, DUA, DÖ; Tasarım - FTÇ, EK, ÖÖG, ÜÇ, DÖ; Denetleme - FTÇ, EK, ÖÖG, ÜÇ, DÖ; Veri toplanması ve/veya işleme - FTÇ, DÖ, SS, İÜ, NT; Analiz ve/veya yorum - FTÇ, İÜ, NT, EK, DUA, DÖ; Literatür taraması - FTÇ, EK, ÖÖG, SS, NT, İÜ; Yazıyı yazan - FTÇ, EK, NT, İÜ, DÖ; Eleştirel inceleme - FTÇ, SS, EK, ÖÖG, ÜÇ, DUA, DÖ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int Immunol* 2015;27(1):55-62. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu102>
2. Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and their activation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003;168:1153-6.
3. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206. <https://doi.org/10.1183/09031936.00028510>
4. Keane J, Gershon S, Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>
5. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00545-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00545-0)
6. Sürücüoğlu S. Latent tüberküloz enfeksiyonu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014;44(3):85-90.
7. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka XM, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>
8. LoBue PA, Castro KG. Is it time to replace the tuberculin skin test with a blood test? *JAMA* 2012;308:241-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.7511>
9. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01206-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01206-X)
10. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-104. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02742-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02742-2)
11. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States. 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-5):1-25.
12. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T cell based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12950-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12950-9)
13. Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* 2007;12:88-92. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.01000.x>
14. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi, Ankara 2016.
15. Çelik Ü. "Tüberküloz Temaslı Çocuklarda Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında Gamma İnterferon ve Tüberkülin Cilt Testlerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması" Yandal Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, 2009.
16. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY; IBM Corp Released 2011.
17. McHugh ML. Interrater reliability: The kappa statistic. *Biochem Med* 2012;22(3):276-82. <https://doi.org/10.11613/BM.2012.031>
18. Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: An in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 1990;22:153-5. <https://doi.org/10.3109/00313029009063555>
19. Dorhoi A, Kaufmann SH. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol* 2014;26:203-9. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.04.003>
20. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N. TNF- $\alpha$  engelleyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. *RAED Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği II. Uzlaş Toplantısı Raporu*, 2005, İzmir.
21. Çobanoğlu N. Biyolojik Ajanlar ve Tüberküloz. *Çocukluk Çağında Tüberküloz*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2017:89.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection-United States, 2010. *MMWR* 2010;59(No. RR-5):1-26.
23. Kara Y, Kızıl MC, İşeri Nepesov M, Kavaz Tufan A, Çetin N, Aydemir Y, et al. Evaluation of tuberculosis in children using biological agent therapy. *Pamukkale Tıp Derg* 2023;16(2):238-46. <https://doi.org/10.31362/patd.1189676>
24. Winthrop KL, Weinblatt ME, Daley CL. You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests-TST and IGRA-for tuberculosis) you get what you need. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1757-60. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201979>
25. Saidenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Naccache JM, Brauner M, Falgarone G, Dumont-Fischer D, et al. Screening for latent tuberculosis in anti-TNF- $\alpha$  candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1307-14. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0111>
26. Starke JR. Interferon release assay for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134:1763-73. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2983>
27. Kocabaş E, Çelik Ü. Tüberküloz Tanısında İnterferon Gama Salınım Testleri. *Çocukluk Çağında Tüberküloz*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2017:42.
28. Çobanoğlu N, Özcelik U, Kalyonu U, Ozen S, Kiraz S, Gurcan N, et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1177-82.
29. Susana Casas, Ana Andreu, Xavier Juanola. Diagnosis of tuberculosis infection by tuberculin skin test and a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71(1):57-65. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.020>
30. Jolanta Paluch-Oleś, Agnieszka Magryś. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF- $\alpha$  agents. *Arch Med Sci* 2013;9(1):112-7. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33352>
31. Doğan C, Kiral N. Anti TNF- $\alpha$  kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı. *Türk Toraks Derg* 2012;13:93-8.