



# Tüberkülin Deri Testi ve İnterferon Gama Salınım Testleri Uyumsuzluğu; LTBE mi Değil mi?

Incompatibility of Tuberculin Skin Test and İnterferon Gamma Release Assay; LTBE or not?

Beyhan Bülbül (ID), Mustafa Hacımustafaoğlu (ID)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Soru:** 22 aylık çocuk, basil müspet tüberkülozlu bir hasta (dedesi) ile temas nedeniyle ile değerlendirilirken tüberkülin deri testi (TDT testi) 16 mm olarak saptandı. Bebeğin halen hiçbir yakınması yok ve sağlıklı görünüyor. Bebeğin klinik ve laboratuvar değerlendirmesinde aktif tüberküloz (TB) saptanmadı ve bebeğe latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) için tek ilaç tedavisi (INH profilaksisi) önerildi. Ancak aile daha sonra kendi isteği ile özel bir laboratuvar da Quantiferon testi yaptırmış ve sonuç negatif olarak bildirilmiş. Kayıtlarında bir BCG aşısı olduğu öğrenilen bu çocuğa latent tüberküloz enfeksiyonu için tek ilaç tedavisi (INH profilaksisi) verilmesi gerekir mi? **Dr. Fatma Betül Seymen**

**Makale atfı:** Bülbül B, Hacımustafaoğlu M. Tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testleri uyumsuzluğu; LTBE mi değil mi? J Pediatr Inf 2021;15(3):199-201.

## Yanıt

(Dr. Beyhan Bülbül, Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu)

**Giriş ve genel bilgiler:** Öncelikle yanıtı esas oluşturabilecek bazı bilgilerin gözden geçirilmesinde yarar olacaktır. Tüberküloz enfeksiyonu (Latent tüberküloz enfeksiyonu; LTBE) tüberküloz bakterisi (*Mycobacterium tuberculosis*) ile enfekte olan bir bireyde klinik ve laboratuvar olarak hastalık bulguları olmaksızın, alınmış olan bakteriye bağlı immün mekanizmaların (T hücre yanıtı) gelişmesi olarak tanımlanır. LTBE tanısı; klinik ve radyolojik olarak tamamen normal olan bir çocukta bakterinin alındığını ve ona karşı hücresel yanıt geliştiğinin göstergesi olan tüberkülin deri testi (TST) veya interferon gama salınım testlerinin pozitifliği ile konulur. Bu testlerin pozitif sonuç verebilmesi için *M. tuberculosis* bakterisinin vücutta girişinden itibaren 8-10 haftalık bir sürenin (kabaca 3 ay) geçmesi gerekir.

LTBE olan bir çocuk tamamen normal görünür, hiçbir klinik ve radyolojik bulgusu yoktur. Ancak ilerde klinik TB hastalığı (akciğer TB veya Akciğer dışı TB) gelişebilme riski taşırlar. LTBE saptanan bir kişide, sonraki yaşamlarında TB hastalığı geliştirilme riski; erişkinlerde %5-15, çocuklarda daha yüksek (örneğin <1 yaş bebeklerde %50, 1-2 yaş arasında %25 gibi), ayrıca ek risk faktörleri varsa daha yüksek olabilir. Bunların yaklaşık yarısında TB hastalığı ilk 2 yıl içinde gelişir. ABD ve Kanada da yapılan son bir çalışmada Bulaştırıcı TB temaslarında erişkinlerde ilk 3 ay içinde %4 oranında aktif TB hastalığı geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle olası riskin yüksekliği LTBE saptanan bireylerde koruyucu tedaviyi gerektirir.

TDT pozitifliğinin değerlendirilmesi ve pozitif TDT kriterleri; başka diğer hastalıkların aksine ülkelere göre farklılık gösterilebilir. Bu konuda yabancı kaynakların (Amerikan ağırlıklı) kriterleri, Türkiye de kabul edilen kriterlerden biraz farklı olabilir.

## Yazışma Adresi/Correspondence Address

### Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 27.09.2021

Kabul Tarihi: 07.10.2021

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 28.10.2021

©Telif Hakkı 2021 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.  
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Ayrıca; TDT değerlendirmesinde çocuğun yaşadığı bölgede TB hastalık insidansının yüksekliği, önceden BCG aşı durumu, yaş grubu, LTBE sonrası disemine TB hastalığı gelişme riskinin yüksek olması beklenen durumlar (örneğin <4 yaş çocuklarda TDT >10 mm pozitif olarak kabul edilir), bağışıklık sisteminin baskılanması (TDT pozitifliği >5 mm olarak kabul edilir), TB'yi düşündürür klinik ve radyolojik bulguların varlığı (TDT >5 mm olarak kabul edilir), bulaştırıcı bir TB hastasıyla yakın temas gibi durumlarda (TDT pozitifliği >5 mm olarak kabul edilir), pozitif TST kriterleri farklılık gösterebilir. TDT'nin uygun teknikte yapılması ve doğru ölçülmesi de TDT sonucunu etkiler. TDT'nin yapılmış BCG aşısında etkilenmesi (BCG aşılarında yanlış pozitiflik riski) en önemli sakıncalarındandır. BCG aşısının TDT etkileme özelliği yıllar içinde zayıflar. Genelde Amerikan kökenli kaynaklar TDT yorumunu BCG aşısından bağımsız yaparlar (aşılı ve aşısızlarda aynı kriterleri kullanırlar). Türkiye de genel olarak bağışıklık sistemi sağlıklı olan çocuklarda aşılı ise >15 mm, aşısız ise >10 mm ve bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda >5 mm LTBE düşündürecek şekilde pozitif olarak kabul edilir.

İnterferon gama salınım testleri (IGST) *M. tuberculosis* e yönelik spesifik antijenleri tanıyan ve önceden duyarlı T lenfositlerin kanda saptanmasını sağlar. TDT'nin aksine, invitro bir testtir. Pozitifliği; LTBE tanısını düşündürür. IGST, BCG aşısından etkilenmez, bu açıdan aşılı bir çocukta avantaj oluşturur. Yapılan çalışmalar >2 yaş çocuklarda; IGST'nin TDT'e göre daha spesifik ve olduğunu göstermiştir. Ancak IGST'nin TDT ye göre çok daha pahalı, her yerde bulunmayan testler olduğunu akıld tutmak gerekir. Ayrıca kan alma ve laboratuvar çalışma koşullarında yetersizlik (örneklerin çalışılmasında gecikme, inkübatör fonksiyon bozukluğu, teknik hatalar gibi) de testin kalitesini etkileyebilir. <5 yaş çocuklarda yüksek oranda indetermine IGST sonuçları bildirilmiştir.

**Hangi LTBE tanı testi (TDT veya IGST) tercih edilmeli?:** Genelde <2 yaş veya <5 yaş altında TDT; IGST e tercih edilir. 2-5 yaş üstünde, özellikle BCG aşılı kişilerde, olanak varsa IGST testleri tercih edilebilir. Ancak >5 yaş ve bulaştırıcı bir kişi le temas öyküsü varsa veya TB hastalığına dönme riski yüksekse TDT veya IGST arasında tercih önerisi için yeterli kanıt yoktur . Ayrıca >5 yaşta bile IGST olanağı yoksa (laboratuvar yok, test çalışılmıyor, maliyet nedeniyle yapılamıyor gibi) TDT kabul edilebilir bir alternatif olarak kabul edilir. TDT için deneyimli bir sağlık çalışanının olması TDT'ye güveni ayrıca arttırabilir.

**Her hastada olanaklar uygunsa her iki test de çalışılması uygun olur mu?:** Genelde rutin olarak LTBE tanısı koymak için her iki testin de çalışılmasına yönelik bir öneri yoktur. Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) önerisine göre, hastada TB enfeksiyon riski düşükse ve hastalığa progresyon riski düşükse hiçbir test yapılma endikasyonu yoktur. Eğer yapılmış ve pozitif çıktıysa

diğer testle (TDT veya IGST) tekrarlamak ve her 2 test sonucu da pozitifse LTBE düşünmek gerekir. Türkiye için 5 yaş altında önerilen test TDT olup hastanın doğrulamak amacıyla IGST ile doğrulanması rutinde önerilmez.

#### Bu genel yaklaşımlar çerçevesinde sorunun yanıtı;

1. Öncelikle 22 aylık bu bebek hem <4 yaş olduğu için TB hastalık gelişimi (ve ayrıca disemine TB hastalık gelişimi) açısından, hem de bulaştırıcı bir erişkinle yakın teması olduğu için yüksek risk grubudur.
2. Amerikan Pediatri Akademisine (AAP) göre <2 yaşta, TC Sağlık Bakanlığı rehberi ve ATS/IDSA ya göre ise <5 yaşta; TDT, IGST e tercih edilen bir LTBE tanı yöntemidir. Bu nedenle bu hastada TDT tercih edilmesi gereken yaklaşımdır. TDT önerilen ve riskli bir yaş grubunda bu sonucun 2. bir testle kontrol edilmesi dünyada ve ülkemizde rutin olarak önerilmez. Bu nedenle TDT yapılmış yüksek riskli böyle bir hastaya IGST yapılması önerilmez.
3. Aslında klasik bilgilere göre; bulaştırıcı bir erişkinle yakın teması olan çocuklarda >5 mm, <4 yaş çocuklarda temas öyküsü olmasa bile >10 mm varlığında LTBE tanısı düşünülmesi ve koruyucu tedavi verilmesi önerilir.

**Sonuç olarak ve kısaca;** Sağlık bakanlığı rehberine göre TDT si pozitif (16 mm; aşılı ve >15 mm) çıkan ve risk grubu kabul edilmesi gereken bu bebeğin, LTBE tanısıyla tek ilaçla tedavi (proflaktik tedavi) alması uygun olacaktır.

#### Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*, 2. Baskı Ankara 2019. Ed: Kara F. Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuoz\\_db/haberler/Tuberkuoz\\_Tani\\_Ve\\_Tedavi\\_Rehberi\\_/Tuberkuoz\\_Tani\\_ve\\_Tedavi\\_Rehberi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuoz_db/haberler/Tuberkuoz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuoz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf). Accessed: 12 October 2021. [CrossRef]
2. Menzies D. *Approach to diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults*. Ed: von Reyn CF. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults?> Accessed: 12 October 2021. [CrossRef]
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Caley DL, Desmond E, et al. *Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children*. *Clin Infect Dis* 2017;64:e1. [CrossRef]
4. Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Moran J, McAuley J, et al. *Risk and timing of tuberculosis among close contacts of persons with infectious tuberculosis*. *J Infect Dis* 2018;218:1000-8. [CrossRef]
5. *American Academy of Pediatrics. Tuberculosis*. In *Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021.p786-814. [CrossRef]

6. Adams LV, Starke JR. Latent tuberculosis infection in children. Eds: von Reyn CF, Edwards MS. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/latent-tuberculosis-infection-in-children?search=tuberculosis%20infection%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/latent-tuberculosis-infection-in-children?search=tuberculosis%20infection%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4). Accessed: 12 October 2021. [\[CrossRef\]](#)
7. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69: 1-11. [\[CrossRef\]](#)
8. Ahmed A, Feng PI, Gaensbauer JT, Reves RR, Khurana R, Salcedo K, et al. Interferon- $\gamma$  Release Assays in Children <15 Years of Age. *Pediatrics* 2020;145. [\[CrossRef\]](#)
9. Soler-Garcia A, Gamell A, Santiago B, Monsonis M, Calvo C, Cobo E, et al. Diagnostic Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus assays in children and adolescents with tuberculosis disease. *J Pediatr* 2020;223:212. [\[CrossRef\]](#)
10. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328-34. [\[CrossRef\]](#)
11. Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, Dore S, Altet N, Blunski R, et al. TBNET. Risk assessment of tuberculosis in contacts by IFN- $\gamma$  release assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1176-84. [\[CrossRef\]](#)
12. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009;123:e419-24. [\[CrossRef\]](#)
13. Kampmann B, Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martinez-Alier N, et al. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur Respir J* 2009;33:1374-82. [\[CrossRef\]](#)
14. Adams LV, Starke JR. Tuberculosis disease in children. Eds: von Reyn CF, Edwards MS. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-in-children?search=TUBERCULOS%C4%B0S%20%C4%B0N%20CH%C4%B0LDREN&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-in-children?search=TUBERCULOS%C4%B0S%20%C4%B0N%20CH%C4%B0LDREN&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed: 12 October 2021. [\[CrossRef\]](#)
15. *Tuberculosis: Current Concepts and Treatment*, 2<sup>nd</sup> ed, Friedman LN (Ed), CRC Press, Boca Raton 2001. [\[CrossRef\]](#)