

TNF- α Antagonisti Kullanacak Hastalarda Latent Tüberkülozun Belirlenmesinde IGRA Testleri (Quantiferon-Elispot) ve PPD'nin Yeri

The Role of IGRA Tests and Tuberculin test for Determination of Latent Tuberculosis in TNF- α Antagonist Users (Candidates)

Tülin Çağatay

TNF-alfa antagonisti ilaçlar romatolojik, dermatolojik ve diğer birçok inflamatuvar hastalıkta son seçenek olarak kullanılmaktadır. Başta tüberküloz (TB) olmak üzere enfeksiyon hastalıkları riskini artırmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonların özellikle TB'un önlenmesi önem kazanmaktadır (1, 2). Bu amaçla TNF-alfa antagonisti ilaçların kullanımı ile ilgili klavuzlar oluşturulmuştur (3). Ülkemizde oluşturulan klavuz aşağıdaki uzlaşma toplantıları ile oluşturulmuştur:

- I. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) ve Göğüs hastalıkları uzmanları ile 2002'de İstanbul'da
- II. 2005'de İzmir'de yapılmış ve TNF antagonisti kullanımı kuralları belirlenmiştir.

Raed Klavuzuna Göre

Anti-TNF tedavisi alacak veya almakta olan hastalarda, tarama sürecinde aşağıdaki önerilere uyulmalıdır:

1. Anti-TNF tedaviler aktif TB hastalığı olan hastalara, TB tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez.
2. Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hastada, anamnez, akciğer grafisi ve TCT (PPD) ile latent TB varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif TB hastalığı şüphesi varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve Göğüs hastalıkları ve TB uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir.
3. Şüpheli olgularda, akciğer dışı TB olasılığı göz ardı edilmemelidir.
4. Eğer akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş TB ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, geçtiğimiz 1 yıl içinde TB'lu bir hasta ile yakın temas öyküsü bulunmuyorsa ve PPD negatif (1-4 mm) ise, bu durumda öncelikle tekrar PPD yapılması önerilir. Tekrarlanan PPD yine 1-4 mm çıkarsa, bu hastalara koruyucu tedavi gerekli değildir.
5. Bununla beraber, hastayı izleyen hekim, belirlediği risk durumuna göre, risk/yarar oranını gözleterek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.

Aşağıdaki koşullarda, **9 ay boyunca INH ile TB koruyucu** tedavisi önerilir:

- Akciğer grafisi normal olmasına karşın, PPD pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar

- Akciğer grafisinde kuşku fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya PPD pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif TB hastalığı dışlanmış hastalar
- Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif TB'lu bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar
- TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar

Bu mutlak endikasyonlar dışında, hem ilk PPD, hem de tekrar PPD sıfır mm olan hastalarda, izleyen hekimin tercihine göre, risk/yarar oranını gözleterek hastaya koruyucu tedavi verilebilir.

Latent Tüberküloz Enfeksiyonunun (LTE) Belirlenmesi

TNF-alfa antagonisti ilaçların kullanımında TB riski ön plandadır. Günümüzde TB hastalığını dışlamakta sorun olmamasına karşılık, latent tüberkülozu (LTE) belirlemek özellikle de immünsüpresif kişilerde zordur. TNF-alfa antagonistleri diğer tedavilerin özellikle de, immünsüpresif ilaçların başarısız olduğu durumlarda uygulandığı için bu grup hastalarda LTE'un belirlenmesi daha zordur. Bu grup hastalarda TB riski yüksek olduğu için LTE'un belirlenmesi ve profilaksi uygulanması önemlidir.

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinde LTE olduğu tahmin edilmektedir. LTE tanısı yaklaşık bir asırdır PPD (prüfiye protein derivative) veya tüberkülin deri testi (TCT), (TDT) ile konulmaktadır (4). PPD testi LTE'lu kişilerde aktif hastalık riskini öngörmesi nedeniyle, hala önemini korumaktadır. Ancak PPD'nin doğruluğu ve güvenilirliği immünsüpresif tedavi ve altta yatan inflamatuvar hastalıkların aktivitelere bağlı olarak etkilenmektedir. PPD için pozitiflik eşik değeri kişinin BCG durumu ve immünsüpresyonuna göre belirlenir. PPD'nin duyarlılığı yaklaşık %65, BCG aşısının rutin olduğu ülkelerde ise özgülüğü yaklaşık %35 olarak bildirilmektedir.

PPD Testinin Duyarlılığını Etkileyen Faktörler

- AIDS
- İlerlemiş TB
- Malnütrisyon
- İnflamatuvar hastalıklar
- **Ağır deri lezyonları olanlar**
- Viral enfeksiyonlar
- Uzun süre kemoterapi veya
- İmmünsüpresif tedavi alanlar

PPD Testi Yalancı Negatifliği

- Anti-TNF-alfa tedavi kullanacak kişilerde PPD'nin özgüllük oranı oldukça düşüktür.
- Enfeksiyonlar
- Canlı viral aşılar
- İlaçlar, (immünsupresifler)
- Metabolik bozukluklar
- Lösemi, Lenfoma
- Sarkoidoz
- Protein düşüklüğü
- Yanıklar, Cerrahi
- **Deri hastalıkları**

Tüberküline ait faktörler:

- Isı-ışık maruziyeti
- Uygunsuz sulandırma
- Çok az antijen enjeksiyonu
- Derialtı enjeksiyon
- Enjektörde bekleme
- Başka testle birliktelik
- Deneyimsiz okuyucu
- Kayıt hataları

LTE'nun Belirlenmesinde Yeni Tanı Testleri

(IGRA=İnterferon gama salınım testleri)

Önceleri LTE tanısına odaklanan bu testler günümüzde;

- Aktif TB'un tanısı,
- Tedaviye yanıtın izlenmesi,
- *M. tuberculosis* enfeksiyonu ile BCG arasındaki ayrımı,
- LTE'nun aktivasyonunu öngörebilmesi, amacıyla kullanılmaktadır.

Yeni Tanı Testleri

Dört grupta toplanır:

1. QuantiFERON-TB assay
2. T SPOT-TB assay (Elispot)
3. QuantiFERON-TB Gold
4. QuantiFERON-TB Gold (*In-Tube* metodu).

Epidemiyolojik çalışmalarda dermatolojik hastalıklarda özellikle Psoriasis hastalarında PPD'nin ölçümünde ve oluşturduğu endurasyonlarda yanılgılar olabileceği bildirilmiştir. Yanlış pozitiflik veya çap artışına neden olabileceği için yeni tanı testlerinin kullanılması önerilmiştir (5-7).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise psoriasisli hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında PPD yanıtında bir fark görülmediği ve LTE nin tanısında kullanılabilirliği bildirilmiştir (8). Bizim psoriasis olgularımızda anti-TNF tedavi öncesi %55'inde, tedavi sonrası %69'unda, PPD çapı 5 mm'den büyük bulundu, bu durum diğer inflamatuvar hastalıklardan çok farklı değildi (9).

Literatürlerde PPD endurasyon çapı ile allerjik hastalıkların ilişkisi konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olması, PPD yanıtını etkileyecek çok çeşitli faktörler olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda, allerjik astımlılar ile alerjik olmayan astımlılar arasında PPD çaplarında anlamlı ilişki bulunmamış. Bazı çalışmalarda BCG aşısı ile alerji testleri arasında ters ilişki saptanmış (10). Buna karşılık bazı ülkelerden yapılan çalışmalarda BCG ve atopi arasındaki ters ilişki saptanmamış (11, 12). Ülkemizden Yılmaz ve arkadaşlarının (13) 538 atopik, 198 nonatopik çocukta yaptıkları çalışmada PPD deri yanıtı ile atopi varlığı

PPD ve Yeni Tanı Testleri Özellikleri	PPD	IFN'a dayalı testler
BCG	Etkilenir	Etkilenmez
Nontüberküloz mikobakteri (NTM)	Etkilenir	Etkilenmez
Duyarlılık	%75-90	%80-95
Özgüllük	%70-95	%95-100
BCG'li Özgüllük	%53	%89
Test Pozitif TB gelişme ilişkisi	Orta	Güçlü
Booster Etki	Var	Yok
TB Hast. Şiddeti	Etkilenme Az	Etkilenmeyebilir
TB Temas İlişkisi	Var	Var
İmmünsupresyon	Etkiler	Etkilenme Az
Ağır deri lezyonları	Etkilenebilir	Etkilenmez
Aktif TB Öngörü	Var	Daha Güçlü
Test Süresi	2-3 gün	1-2 Gün
Maliyet	Ucuz	Pahalı
Personel İhtiyacı	Var	Var
Cihaz Gereksinim	Yok	Var

arasında korelasyon saptanmamış, ayrıca serum IgE düzeyi ile PPD endürasyon yanıtı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmalarda sonuç olarak atopik dermatitli hastalarda PPD reaksiyonunun yanılgı ölçüm riski olabileceği için, sonuçlar değerlendirilirken allerjik hastalıkların varlığı da dikkate alınmalıdır yorumu yapılmıştır (14).

Ayrıca uzun süre diğer immünsüpresif tedavi alması gereken diğer dermatolojik hastalıklarda da (örneğin pemfigus, eritema multiforme gibi büllöz deri hastalıklarında) LTE tedavisi gerektiğinde yine PPD yerine quantiferon ve elispot gibi IGRA testlerinin kullanılmasını önerebiliriz.

Sonuç

Dermatolojik hastalığı olan kişilerde PPD testinde yanılgılar olabileceği için maliyeti yüksek de olsa IGRA testleri önerilebilir. Ayrıca bu hastalar TNF antagonisti öncesi immünsüpresif tedavi alıyorlarsa PPD yerine IGRA testlerini tercih etmek öncelik kazanabilir. Çünkü PPD sonucu hem immünsüpresyondan hem deri lezyonlarından etkilenir ve latent TB'un profilaksisi için yanılgı karar verdirebilir.

Kaynaklar

1. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, et al .Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. J Infect Dis 2006;194:486-92. [\[CrossRef\]](#)
2. Dukes HC. Infectious complications of treatment with biologic agents: infectious arthritis and immune dysfunction. Curr Opin Rheumatol 2004;16:393-8.
3. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-a treatment. Thorax 2005;60:800-5. [\[CrossRef\]](#)
4. Vukmanovic-Stejic M, Reed JR, Lacy KE, et al. Mantoux test as a model for a secondary immune response in humans. Immunol Lett 2006;107:93-101. [\[CrossRef\]](#)
5. Mease PJ.Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis:pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. Ann Rheum Dis 2002;61:298-304. [\[CrossRef\]](#)
6. Tsiouri G, Gaitanis G, Kiropelidou D, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. Dermatology 2009;219:119-25. [\[CrossRef\]](#)

7. Katsenos S, Nikolopoulou M, Tsiouri G, et al. The Challenging Evaluation of Patients with Severe Psoriasis for Latent Tuberculosis: An Important Indication for IGRA. *Open Respir Med J* 2011;5:59-60. [\[CrossRef\]](#)
8. Özdemir M, Engin B. Psoriasis vulgarisli Hastalarda prüfiye protein türevi deri testi vaka kontrollü bir çalışma Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30:1160-5
9. Çağatay T, Kilicaslan Z, Çağatay P, et al. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response. *Rheumatol Int* 2011;31:1147-51. [\[CrossRef\]](#)
10. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998;53:249-54. [\[CrossRef\]](#)
12. Alm J, Lilja G, Pershagen G. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3. [\[CrossRef\]](#)
13. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000;55:664-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Demirbaş S, Özer F. Astımlı Hastalarda Tüberkülin Testinin Duyarlılığı. *Selçuk Üniv Tıp Derg* 2011;27:157-9.