



HIV Enfekte Hastalarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonunu Belirlemede Tüberkülin Deri Testi ve T-SPOT.TB Testlerinin Etkinliği

Umut Devrim Binay¹, Muzaffer Fincancı², Esra Fersan³, Faruk Karakeçili⁴

¹Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzincan

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

³Kilis Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kilis

⁴Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzincan

Sunum Planı

1. Giriş ve Amaç
2. Yöntem
3. Bulgular
4. Tartışma ve Sonuç
5. Kaynaklar

Giriş ve Amaç

HIV enfekte hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyon, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonudur.

Aktif tüberküloz (TBC) enfeksiyonu gelişmesini önlemede en önemli basamak latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBI) tanınması ve tedavi edilmesidir.

LTBI tanısında altın standart bir test yoktur.

Bu çalışmanın amacı HIV enfekte bireylerde latent tüberküloz enfeksiyonunu belirlemede rutinde kullandığımız tüberkülin deri testi (TDT) ile T-SPOT.TB testinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem-1

Haziran 2015-Mart 2016 tarihleri arasında latent tüberküloz enfeksiyonu açısından, 100 hasta kesitsel olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- ✓ Başvuru anında veya son 1 ay içerisinde HIV-RNA, CD-4 düzeyi bakılmış,
- ✓ Klinik ve laboratuvar olarak aktif tüberküloz enfeksiyonu dışlanmış,
- ✓ Daha önce aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonu nedeniyle tedavi almamış,
- ✓ Son 1 ay içerisinde TDT yapılmamış olma olarak kabul edildi.

Yöntem-2

- Hastalardan başvuru anında T-SPOT.TB test (Oxford Immunotec, Oxford, İngiltere) için kan örneği alındıktan sonra TDT yapıldı.
- T-SPOT.TB test için alınan kandan santrifüjle mononükleer hücreler elde edildi ve bu hücrelerin TBC antijenlerinden ESAT-6 ve CFP-10'a karşı oluşturduğu IFN- γ yanıtı, ELISPOT yöntemiyle ölçüldü.
- Sonuçlar **pozitif** veya **negatif** olarak kaydedildi.
- TDT, hastaların ön kol volar yüzüne 0.1ml 5 TU PPD içeren tüberkülin solüsyonu intradermal uygulandı ve 48-72 saat sonra oluşan endurasyonun çapı mm cinsinden ölçüldü.
- 5 mm ve üzeri olan sonuçlar pozitif kabul edildi.
- Hastaların CD4+ T lenfosit sayısı, yaş, cinsiyet, BCG aşısı varlığı, TBC'li biriyle karşılaşma durumu sorgulanarak kaydedildi.
- İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı.

Bulgular-1

Tablo 1- HIV Enfekte Hastaların Bireysel Özelliklerinin Dağılımı (N=100)

Cinsiyet	Erkek	87 (87,0)
	Kadın	13 (13,0)
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		40,2±11,1 (19-65)

Tablo 2- HIV Enfekte Hastaların Hastalığına İlişkin Özelliklerinin Dağılımı (N=100)

CD4+ T lenfosit sayısı Ort.±SD (Min-Maks)		605,8±275,9 (26-1313)
TBC'li hasta ile karşılaşma* n (%)	Hayır	82 (82)
	Evet	16 (16)
BCG aşısı** n (%)	Yok	15 (15)
	Var	81 (81)

*2 hastanın TBC'li hasta ile karşılaşma bilgisine ulaşamamıştır.

**4 hasta TDT ölçümüne gelmediği için BCG aşısı varlığı öğrenilememiştir.

Bulgular-2

Tablo 3- T-SPOT.TB Testi ve TDT Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesine Ait Bulgular(N=96)

		T-SPOT.TB TESTİ			
			Negatif	Pozitif	Toplam
TDT	Negatif	n	66	8	74
		% Satır yüzdesi	89,2%	10,8%	100%
		% Sütun yüzdesi	88,0%	38,1%	77,1%
	Pozitif	n	9	13	22
		% Satır yüzdesi	40,9%	59,1%	100%
		% Sütun yüzdesi	12,0%	61,9%	22,9%
Toplam	n	75	21	96	
	% Satır yüzdesi	78,1%	21,9%	100%	
	% Sütun yüzdesi	100%	100%	100%	

TDT ölçümü için gelmeyen 4 hasta dahil edilmemiştir. Gelmeyen hastalardan birinin T-SPOT.TB testi pozitif saptanmıştır

Kappa=0,491 olarak saptanmıştır

Bulgular-3

Tablo 4- TBC'li Biriyle Karşılaşp-Karşılaşmama, BCG Aşısı Varlığına Göre TDT ve T-SPOT.TB Test Sonuçlarının Dağılımı

		TBC'li İle Karşılaşma				
		Hayır		Evet		
		n	%	n	%	p
T-SPOT.TB TESTİ	Negatif	66	80,5	10	62,5	0,186
	Pozitif	16	19,5	6	37,5	
TDT	Negatif	64	80,0	10	62,5	0,189
	Pozitif	16	20,0	6	37,5	
		BCG Aşısı				
		Yok		Var		
		n	%	n	%	p
T-SPOT.TB TESTİ	Negatif	9	60,0	66	81,5	0,088
	Pozitif	6	40,0	15	18,5	
TDT	Negatif	13	86,7	61	75,3	0,508
	Pozitif	2	13,3	20	24,7	

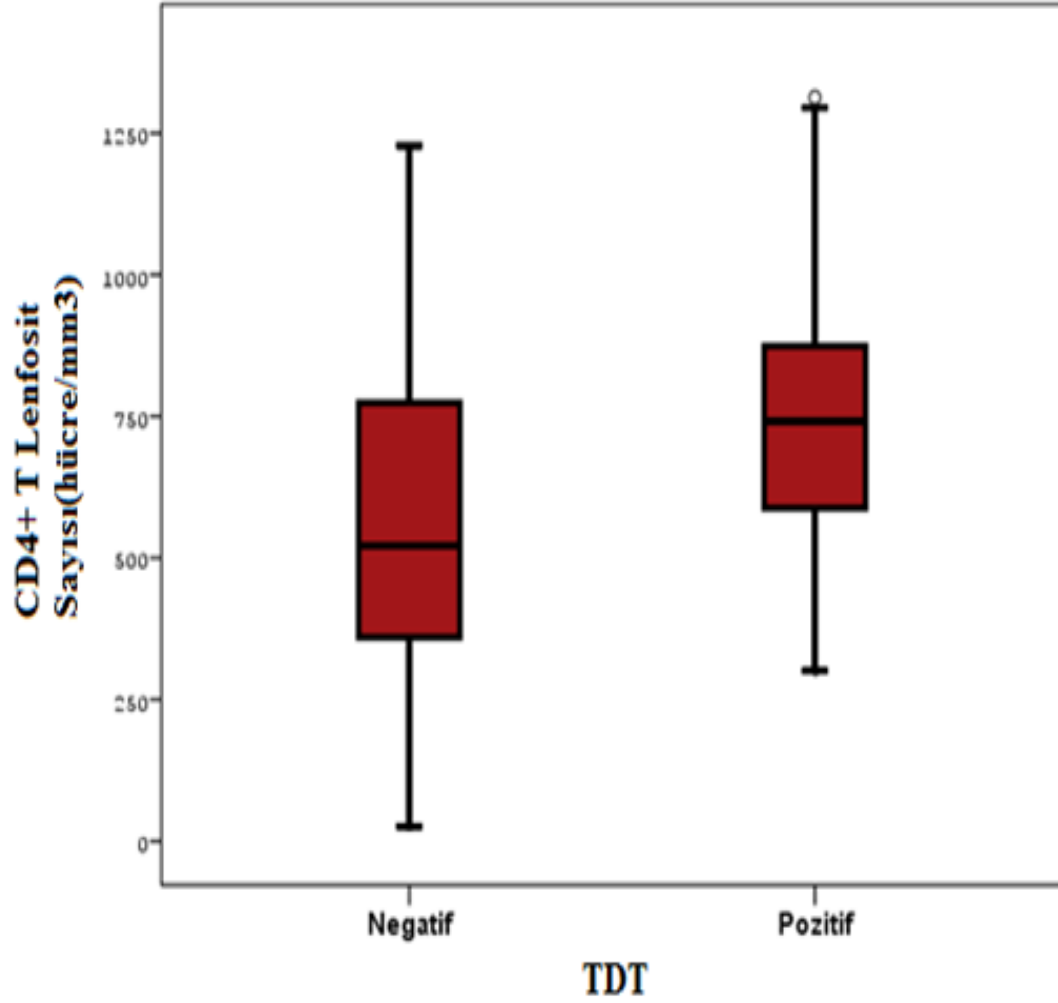
Bulgular-4

Tablo 5- CD4+ T Lenfosit Sayısına Göre T-SPOT.TB ve TDT Sonuçlarının Dağılımı

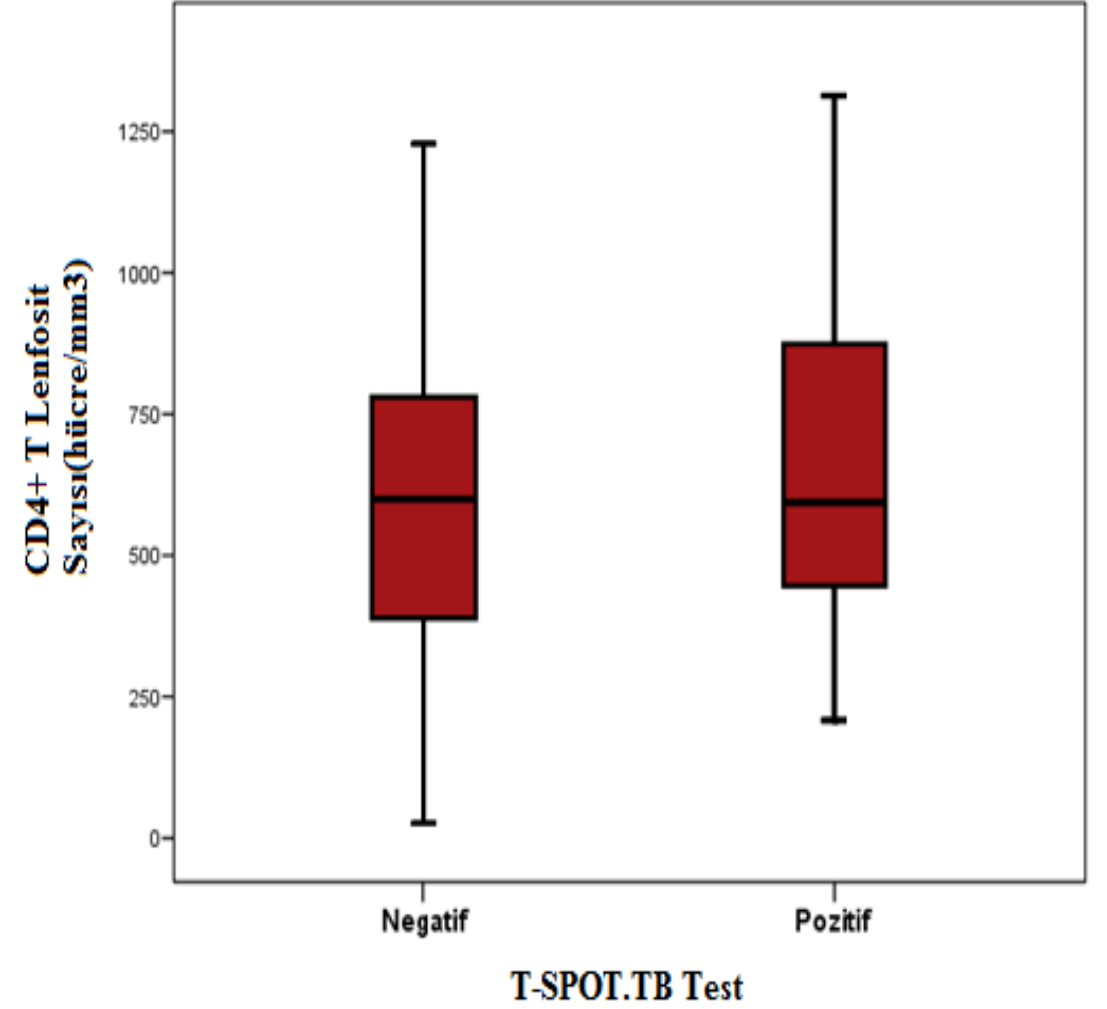
		CD-4+ T lenfosit(hücre/mm3)	
		Ort.±SD	p
T-SPOT.TB TESTİ	Negatif	585,2±261,9	0,289
	Pozitif	678,9±316,7	
TDT	Negatif	558,9±271,8	0,007
	Pozitif	740,0±257,6	

Tablo 6-CD4+ T Lenfosit Sayısı ve TDT Ölçüm Değeri Arasındaki İlişki

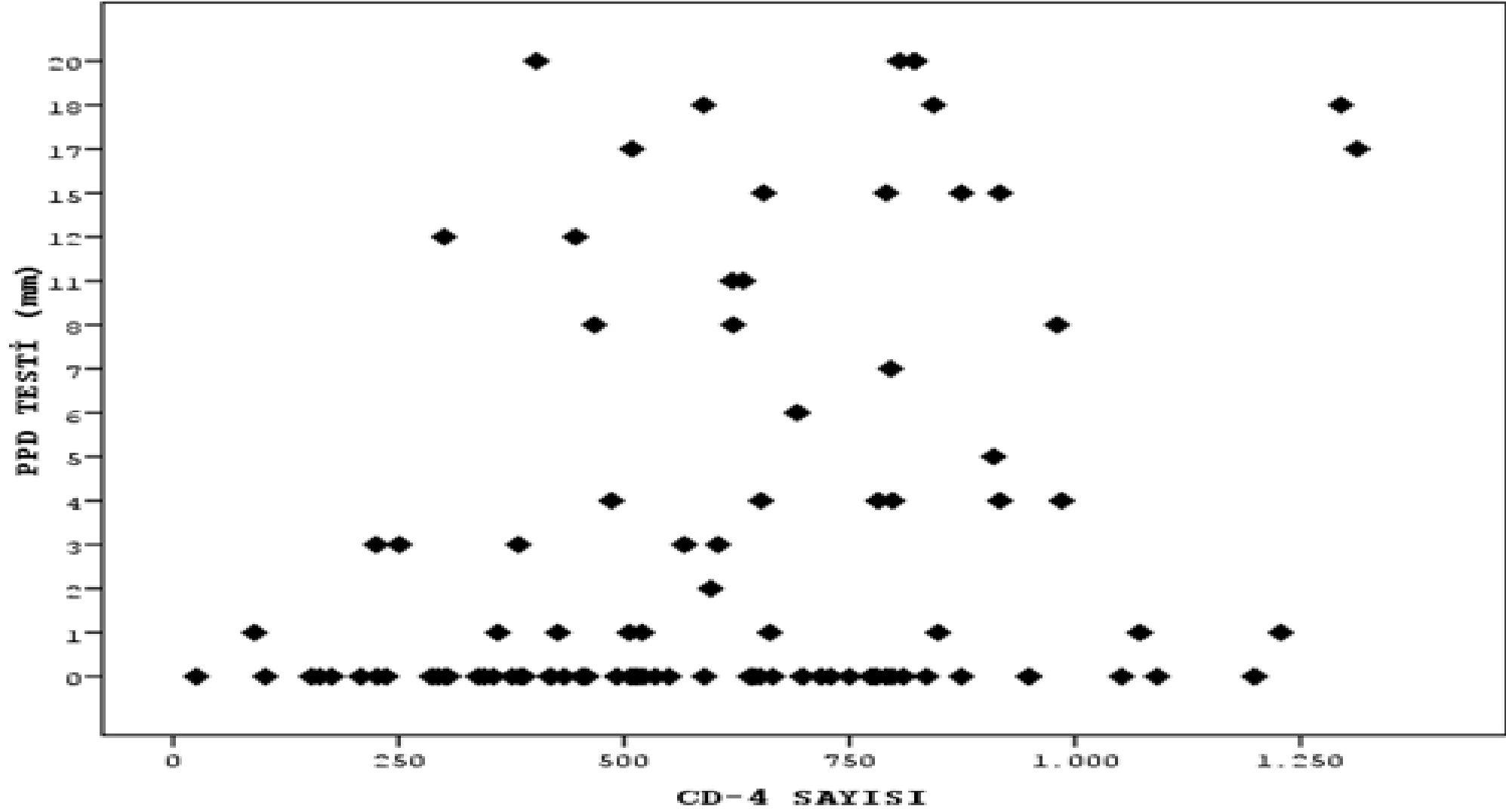
		TDT Ölçüm Değeri (mm)	
CD-4 SAYISI	rho	0,300	
	p	0,003	



Şekil 1. TDT ve CD4+ T Lenfosit sayısı arasındaki ilişki





Şekil 2. T-SPOT.TB Test ve CD4+ T Lenfosit sayısı arasındaki ilişki



Şekil 3. TDT ölçüm değerlerinin CD4+ T Lenfosit sayısına göre dağılımı

Tartışma ve Sonuç-1

- LTBI tanısında TDT ve IGRA testler kullanılmakta
- Her iki yöntemde de bellek T hücre yanıtına bakılmakta
- HIV enfekte kişilerde TDT yanıtı, CD4+ T lenfosit sayısı ile ilişkili
- **CD4+ T lenfosit sayısı**  **TDT ölçüm değeri**  **(p:0,003)**
- **TDT pozitif saptanan hastaların CD4+ T lenfosit sayı ortalaması, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,007).**
- Düşük CD4+ T lenfosit sayısı varlığında yalancı negatiflik ihtimali artmaktadır.
- Yalancı negatifliğin önlenmesi için CD4+ T lenfosit sayısı artınca TDT'nin tekrarı önerilmekte

Tartışma ve Sonuç-2

- **T-SPOT.TB testin, genel olarak CD4+ T lenfosit sayısından etkilenmediği düşünölmekte.**
- **Bizim çalışmamızda da T-SPOT.TB test pozitifliği ile CD4+ T lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,289).**
- Bu durum, yapılan diğler çalışmalarda olduğu gibi **T-SPOT.TB testin, CD4+ T lenfosit sayısından etkilenmediğini** düşöndürmektedir.
- Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TDT halen önemini korusa da uygulamada çeşitli güçlükler yaşanmaktadır.
- 4 hasta TDT ölçümü için tekrar başvurmamıştır.
- TDT negatif 74 hasta booster için başvurmamıştır.
- IGRA testlerin pahalı olması kullanımlarını kısıtlamakta

Tartışma ve Sonuç-3

- ‘Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında IGRA testler mi yoksa TDT mi kullanılmalı?’ sorusunun cevabının verilememesinin nedeni testler arasındaki uyumun düşük olmasıdır.
- Kappa: 0,491
- Çalışmalar incelendiğinde TDT’ne bağlı diskordan sonuçlar,

Tartışma ve Sonuç-4

Sonuç olarak çalışmamız,

- ✓ TDT'ne hasta uyumunun güç olduğunu,
- ✓ TDT'nin CD4+ T lenfosit sayısından etkilendiğini,
- ✓ T-SPOT.TB testin CD4+ T lenfosit sayısından etkilenmediğini,
- ✓ Her iki test arasındaki uyumun orta düzeyde olduğunu ve uyumsuzluk nedenleri arasında TDT'nin yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuç verme ihtimalinin olduğunu göstermiştir.
- ✓ Bu nedenlerle HIV ile enfekte kişilerde, latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında T-SPOT.TB test daha güvenilir olabilir.

Kaynaklar

1. Masur H. Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virus infection. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds), Principles and practice of Infectious Diseases. Churcill Livingstone Philadelphia,2015:1642- 65.
2. Yüce A, Şener A. Akciğer tüberkülozu. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. ed: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul, 2008: 832-49 .
3. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. Harrison's Infectious Diseases. Kasper DL, Fauci AS(eds), 2010:840-3.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
5. Fincancı M. HIV İnfeksiyonu ve AIDS. ed: Ulusoy S, Leblebicioğlu H. Önemli ve Sorunlu Viral Enfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2011:105-26.
6. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, Van Cutsem G, Meintjes GA, Morroni C, Mouton P, Diwakar L, Connell TG, Maartens G, et al: Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. American journal of respiratory and critical care medicine 2007, 175(5):514-20.
7. Ramos et al. Contribution of Interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: A comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test BMC Infectious Diseases 2012, 12:169.
8. Chin DP, Osmond D, Page-Shafer K, et al. Reliability of anergy skin testing in persons with HIV infection. The pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1982-4.
9. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE: High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. Jama 1992, 268:504-9.
10. Caiaffa WT, Graham NMH, Galai N, Rizzo RT, Nelson KE, et al. (1995) Instability of Delayed-type Hypersensitivity Skin Test Anergy in Human Immunodeficiency Virus Infection. Arch Intern Med 155: 2111-7.
11. Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, Baseke J, Ernst M, et al. (2010) Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. Eur Respir J 35: 619-26.
12. Dheda K, Lalvani A, Miller RF, Scott G, Booth H, Johnson MA, Zumla A, Rook GA: Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. AIDS 2005, 19:2038-41.
13. Beffa P, Zellweger A, Janssens JP, Wrighton-Smith P, Zellweger JP: Indeterminate test results of T-SPOT.TB performed under routine field conditions. Eur Respir J 2008, 31:842-6.
14. Clark SA, Martin SL, Pozniak A, Steel A, Ward B, Dunning J, Henderson DC, Nelson M, Gazzard B, Kelleher P: Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. Clin Exp Immunol 2007, 150:238-44.
15. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. hest 2009; 136:198-204.

TEŞEKKÜRLER