TC.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LATENT TÜBERKÜLOZ TARAMASI YAPILAN ERİŞKİN ROMATOLOJİ HASTALARINDA QUANTİFERON TESTİNDE BELİRSİZ SONUÇ SIKLIĞI VE BELİRLEYİCİ KLİNİK FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEMA ÇAKIROĞLU

İZMİR-2026

TC.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LATENT TÜBERKÜLOZ TARAMASI YAPILAN ERİŞKİN ROMATOLOJİ HASTALARINDA QUANTİFERON TESTİNDE BELİRSİZ SONUÇ SIKLIĞI VE BELİRLEYİCİ KLİNİK FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SEMA ÇAKIROĞLU

(0009-0008-1973-6911)

TEZ DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

DOÇ. DR. GÖKÇE KENAR ARTIN

İZMİR-2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
ABSTRACT vi
TABLO LİSTESİ viii
ŞEKİL LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tüberkülozun tanımı ve tarihçesi 3
2.2. Dünyada tüberküloz epidemiyolojisi 3
2.3. Türkiye'de tüberküloz epidemiyolojisi 4
2.4. Mycobacterium tuberculosis ve genel mikobakteriyel özellikler 5
2.5. Tüberküloz patogenezi 6
2.6. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) 7
2.7. Aktif ve latent tüberkülozun ayırıcı özellikleri 8
2.8. Romatolojik hastalıklarda latent tüberküloz taramasının önemi 8
2.9. Tüberkülin deri testi (TDT) 10
2.10. İnterferon gama salınım testleri (IGRA) 11
2.11. QuantiFERON-TB Gold Plus testi ve belirsiz sonuçlar 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM 16
3.1. Araştırmanın Tasarımı ve Veri Kaynağı 16
3.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi 17
3.3. İstatistiksel Analiz 19
3.4. Etik Kurul Onayı 20
4.BULGULAR 21
4.1. Çalışma Tanımı ve Demografik Özellikler 21
4.2.Hastalık Dağılımı ve Klinik Özellikler 22
4.3 Laboratuvar Bulguları 22
4.4 Hastalık Aktiviteleri 23
4.5 Tedaviler 24
4.6. Hastalarda Tüberküloz Öyküsü 25
4.7. QFT Sonuçları 25
4.8. QFT Sonuçlarına Göre Klinik ve Laboratuvar Karşılaştırmaları 27
4.9. Belirsiz QFT Sonuçlarının Tek Değişkenli Öngördürücüleri 29

4.10. Çok Değişkenli Analiz: Belirsiz QFT Sonuçlarının Bağımsız Belirleyicileri 31
4.11. Belirli QFT Sonuçları Arasında QFT Pozitifliğinin Belirleyicileri 35
4.12. TDT 35
5.TARTIŞMA 36
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 43
7.KAYNAKÇA 44
8.EKLER 50
EK-1. Benzerlik Raporu 50
EK-2. Etik Kurul 52

TEŞEKKÜR

Meslek hayatımın zorlu ama bir o kadar keyifli asistanlık sürecinde her anında yanımda olan, manevi olarak desteklerini benden esirgemeyen herkese teşekkür etmek isterim.

Tez sürecim boyunca bilgisini ve deneyimini cömertçe paylaşan, güzel kalbiyle bana yol gösteren, alçak gönüllü değerli hocam Doç. Dr. Gökçe Kenar Artın'a en derin teşekkürlerimi sunuyorum.

Dönem 3 Tıp Fakültesi öğrencisiyken attığım bir e-postayla bana kliniğinin kapısını açan, klinik yaklaşımı ilk kez onunla öğrendiğim, bana her anlamda vizyon kazandıran ve mesleki gelişimimde çok büyük emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serhat Bor'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği çok büyük olan, bana yalnızca tıbbın inceliklerini değil, insan olmanın zarafetini de öğreten, hekimliğin sadece bilgiden ibaret olmadığını, vicdanla yoğrulan bir sanat olduğunu görmemi sağlayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Oktay Tarhan'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim hayatım boyunca beni eğiten, mesleki ve akademik gelişimime katkı sağlayan, yol gösteren tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Şu ana kadarki hayat döngümde bana en güzel yıllarımı yaşatan hem iş arkadaşlarım hem de yakın arkadaşlarım, derin bağlarla birbirimize bağlandığımız, güzel anılarımın mimarları Hayal, Barkın, Dilara, Fadime, Şifa, Ekin ve Doğancan'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan; hayata bakışımı, sorumluluk bilincimi, sabrımı, emeğe ve bilgiye duyduğum saygıyı, beni ben yapan temel değerlerimi bana kazandıran aileme teşekkür ederim.

Heyecanıma ortak olan, her adımımda yanımda duran, hayatımın tüm karmaşasında beni destekleyen ve bana inanan gönül eşim Veysel Şahin'e teşekkür ederim.

Bir kadın olarak eğitim hakkına erişebilmemi, özgürce düşünebilmeyi ve hekim olma hayalimi gerçekleştirebilmemi mümkün kılan; aklı ve bilimi rehber edinen çağdaş vizyonu ile yolumuzu aydınlatan Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e, minnet ve saygıyla teşekkür ederim.

Dr. Sema Çakıroğlu

İZMİR/2026

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar romatizmal hastalığı olan erişkin hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu taraması amacıyla kullanılan QuantiFERON-TB Gold Plus testinde belirsiz sonuç görülme sıklığını belirlemek ve bu sonuçlarla ilişkili klinik, laboratuvar ve demografik risk faktörlerini değerlendirmektir. Ayrıca belirsiz sonuçların altında yatan olası inflamatuvar ve immünolojik belirleyicilerin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem:

Bu tek merkezli retrospektif kohort çalışmasına, 2020–2025 yılları arasında immünsüpresif tedavi öncesi LTBE taraması amacıyla QFT-Plus testi yapılmış 518 erişkin romatoloji hastası dahil edildi. Demografik veriler, hastalık kategorileri, tedaviler ve laboratuvar parametreleri hastane bilgi sisteminden elde edildi. Belirsiz QFT sonuçları ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve Firth cezalandırılmış çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile değerlendirildi. Model performansı ROC eğrisi altında kalan alan ile analiz edildi ve nedensel aracılık analizi uygulandı.

Bulgular:

QFT-Plus sonuçları %80,7 negatif, %11,4 pozitif ve %7,9 belirsiz olarak saptandı. Belirsiz sonuç oranı sistemik vaskülit, bağ dokusu hastalıkları ve otoinflamatuvar hastalıklarda daha yüksek bulundu. Çok değişkenli analizde, düşük serum albümin düzeyi (<3,5 g/dL) belirsiz QFT sonucunun tek bağımsız belirleyicisi olarak saptandı (ayarlanmış OR 7,27; p<0,001). Her 1 g/dL albümin artışı belirsiz sonuç olasılığını yaklaşık %80 azalttı. Glukokortikoid kullanımı tek değişkenli analizde risk artışı ile ilişkiliydi ancak çok değişkenli modelde bağımsız belirleyici değildi. ROC analizinde albümin, nötrofil-lenfosit oranı ve glukokortikoid kullanımını içeren model en yüksek ayırt edici performansı gösterdi (AUC=0,757).

Sonuç:

İRH hastalarında QFT-Plus testinde belirsiz sonuçlar esas olarak sistemik inflamasyon ve azalmış immün rezerv ile ilişkilidir. Hipoalbüminemi, belirsiz IGRA sonuçlarının en güçlü bağımsız belirleyicisidir ve kronik inflamatuvar yükün

hücresel immün yanıt üzerindeki etkisini yansıtabilir. IGRA sonuçları yorumlanırken hastanın inflamatuvar durumu ve immün profili mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu çalışma, farklı romatizmal alt gruplarda QFT belirsizlik oranlarını karşılaştırmalı olarak ortaya koyarak literatüre özgün katkı sunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: inflamatuvar romatizmal hastalıkları, latent tüberküloz enfeksiyonu, interferon gama testi , tüberküloz, serum albümin

ABSTRACT

Aim:

The aim of this study was to determine the frequency of indeterminate results in the QuantiFERON-TB Gold Plus test used for latent tuberculosis infection screening in adult patients with inflammatory rheumatic diseases and to evaluate the clinical and laboratory risk factors associated with these results.

Materials (Patients) and Methods:

In this single-center retrospective cohort study, 518 adult rheumatology patients who underwent QFT-Plus testing for LTBI screening prior to immunosuppressive therapy between 2020 and 2025 were included. Demographic data, disease categories, treatments, and laboratory parameters were obtained from the hospital information system. Factors associated with indeterminate QFT results were analyzed using univariable and multivariable Firth penalized logistic regression models. Model performance was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

Results:

QFT-Plus results were negative in 80.7%, positive in 11.4%, and indeterminate in 7.9% of patients. The rate of indeterminate results was higher in systemic vasculitis, connective tissue diseases, and autoinflammatory diseases. In multivariable analysis, low serum albumin level (<3.5 g/dL) was the only independent predictor of indeterminate QFT results (adjusted OR 7.27; $p<0.001$). Each 1 g/dL increase in albumin reduced the probability of indeterminate results by approximately 80%. Glucocorticoid use was associated with increased risk in univariable analysis but was not an independent predictor in the multivariable model. The model including albumin, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and glucocorticoid use demonstrated the highest discriminative performance (AUC=0.757).

Conclusion:

In patients with IRD, indeterminate QFT-Plus results are associated with systemic inflammation and reduced immune reserve. Hypoalbuminemia is the strongest

independent predictor of indeterminate IGRA results. The inflammatory status of the patient should be considered when interpreting IGRA results.

Keywords: inflammatory rheumatic diseases, interferon-gamma release test, latent tuberculosis infection, serum albumin, tuberculosis

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İmmünsupresif Tedavi Profili 24
Tablo 2. QFT Sonuç Dağılımı 25
Tablo 3. Belirsiz sonuç sonrası tekrar verileri 26
Tablo 4. QFT-Plus Sonucuna Göre Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Özellikleri 28
Tablo 5. QFT Durumlarına Göre Vizitte Hastalık Aktiviteleri 28
Tablo 6. Belirsiz QFT-Plus Sonuçlarının Tek Değişkenli Belirleyicileri 30
Tablo 7. Belirsiz ve Belirli QFT Sonuçları için Çok Değişkenli Firth Cezalandırılmış Lojistik Regresyon Analizi (n = 347) 32
Tablo 8. QFT belirsiz sonuçlarının belirleyicisi olarak CRP ve hipoalbüminemi arasındaki ilişkinin nedensel aracılık ayrıştırma analizi ile değerlendirilmesi 33
Tablo 9. QFT Pozitifliği (Pozitif vs Negatif) için Çok Değişkenli Firth Lojistik Regresyon Analizi 35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastalık kategorilerine göre QFT-Plus sonuçlarının dağılımı 27
Şekil 2. Belirsiz QFT Sonuçlarının Tek Değişkenli Öngördürücüleri 31
Şekil 3. Belirsiz QFT Sonuçlarını Öngörmede Ayırt Edici Performans 34

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ANA: Anti Nükleer Antikor

ANCA: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor

anti-IL-6: Anti interlökin 6

anti-IL-17: Anti interlökin 17

AS: Ankilozan Spondilit

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BCG: Bacille Calmette-Guérin

bDMARD: Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

BDH: Bağ Dokusu Hastalıkları

CFP-10: Kültür Filtrat Proteini 10

CP (Anti-CCP): Anti-Siklik Sitrüline Peptid

CRP: C-Reaktif Protein

csDMARD: Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis

DAS28: Disease Activity Score 28

DMARD: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECDC: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi

ELISA: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi

ELISPOT: Enzim Bağlantılı İmmünoselüler Nokta Testi

ESAT-6: Erkenci Salgı Antijeni 6

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GK: Glukokortikoid

Hb: Hemoglobin

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

IFN-γ: İnterferon-Gama

IGRA: İnterferon-Gama Salınım Testleri

IgA: İmmunoglobulin A

IgG: İmmunoglobulin G

IgM: İmmunoglobulin M

IL-5: İnterlökin-5

IP-10: İnterferon-Gamma ile Uyarılan Protein 10

İRH: İnflamatuar Romatizmal Hastalık

JAK: Janus Kinaz

JAKi: Janus Kinaz İnhibitörleri

LTBE: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

miR-146a-5p: MikroRNA-146a-5p

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

PPD: Saflaştırılmış Protein Türevi

PsA: Psöriatik Artrit

QFT: QuantiFERON

QFT-GIT: QuantiFERON-TB Gold In-Tube

QFT-Plus: QuantiFERON-TB Gold Plus

RA: Romatoid Artrit

RF: Romatoid Faktör

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SpA: Spondiloartrit

SS: Standart Sapma

TB: Tüberküloz

TB7.7: Tüberküloz Spesifik Antijen 7.7

TDT: Tüberkülin Deri Testi

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktörü-Alfa

TNFi: Tümör Nekroz Faktör Alfa İnhibitörleri

tsDMARD: Hedefe Yönelik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

VAS: Görsel Analog Skala

WBC: Beyaz Küre Sayısı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatolojik hastalıklar, genellikle immün sistemin disregülasyonu ile ilişkili kronik inflamatuar süreçlerle seyretmektedir. Bu hasta grubunda, glukokortikoidler (GK), immün yanıtı baskılayan konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD), biyolojik ajanlar, Janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi immünsüpresif tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır.. Ancak bu tedaviler, latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) reaktivasyon riskini artırmaktadır. Bu nedenle, özellikle tüberkülozun endemik olarak görüldüğü bölgelerde, immünsüpresif tedavi öncesinde LTBE taramasının yapılması klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (1).

Uzun yıllar latent tüberküloz taramasında kullanılan Tüberkülin Deri Testi (TDT), özellikle BCG (Bacille Calmette-Guérin) aşılı bireylerde yalancı pozitif sonuçlara yol açabildiği için, zamanla yerini daha özgül tanı sağlayan interferon-gama salınım testlerine (IGRA) bırakmıştır. Bu testler arasında en sık kullanılanlardan biri QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) testidir (2). Ancak bu testle ilgili en dikkat çeken sorunlardan biri, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda sıkça karşılaşılan belirsiz test sonuçlarıdır (3). Belirsiz test sonuçları çoğunlukla mitojene karşı gelişmesi beklenen immün yanıtın zayıf olmasıyla ilişkilidir. Bu durum, altta yatan hastalığın kendisinin ya da uygulanan immünsüpresif tedavilerin bağışıklık sistemini baskılamasından kaynaklanabilir (4). Bu tür belirsiz sonuçlar, romatoloji pratiğinde tanısal belirsizliklere yol açmakta; tedavi sürecinde gecikmelere ve test sonuçlarının yanlış pozitif ya da negatif şekilde yorumlanmasına neden olabilmektedir (5).

COVID-19 pandemisi süresince yapılan çeşitli araştırmalar, aktif inflamatuar süreçler ile artmış sitokin düzeylerinin, QFT-Plus testinde belirsiz sonuçların görülme sıklığını artırabileceğini ortaya koymuştur (6). Benzer şekilde, ileri yaş grubundaki bireylerde ve yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda da QFT-Plus testinin belirsiz sonuç verme olasılığının arttığı bildirilmiştir (7).

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran erişkin romatoloji hastalarında, 2020–2025 yılları arasında LTBE taraması amacıyla yapılan QFT-Plus testinin belirsiz sonuç verme sıklığını belirlemeyi ve bu belirsiz sonuçlarla ilişkili olabilecek klinik, laboratuvar ve demografik risk faktörlerini analiz etmeyi amaçlamaktadır (8).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberkülozun tanımı ve tarihçesi

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi adı verilen bakteri grubunun neden olduğu, başta akciğerler olmak üzere çeşitli organ sistemlerini tutabilen bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Klinik olarak hem sessiz seyreden latent formda hem de belirti gösteren ve bulaşıcı olan aktif formda görülebilir. Latent enfeksiyon durumunda birey enfekte olmasına rağmen hastalık semptomları ortaya çıkmazken, aktif enfeksiyon hem belirtilerle seyreder hem de çevresine bulaşma riski taşır. Tüberkülozun geçmişi oldukça eskiye dayanmaktadır; yapılan arkeogenetik çalışmalarda, Antik Mısır dönemine ait mumyaların doku örneklerinde *M. tuberculosis* DNA'sı tespit edilmiştir. Bu bulgular, hastalığın insanlık tarihi boyunca varlığını sürdürdüğünü göstermektedir (9).

Modern tıpta tüberkülozla ilgili en önemli bilimsel ilerleme, 1882 yılında Robert Koch'un hastalığın etkeni olan *M. tuberculosis* bakterisini izole edip tanımlamasıyla gerçekleşmiştir. Bu keşif, tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavi stratejilerinin oluşturulması açısından bir dönüm noktası olmuştur. 20. yüzyılın ortalarında streptomisin, izoniazid ve diğer antitüberküloz ilaçların bulunmasıyla birlikte hastalık tedavi edilebilir hale gelmiştir. Ayrıca, 1921 yılında geliştirilen BCG aşısı, özellikle tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde koruyucu sağlık hizmetlerinin temel unsurlarından biri haline gelmiştir. TB, günümüzde hâlâ küresel ölçekte en fazla can kaybına yol açan enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Özellikle immün sistemi baskılanmış bireyler, düşük gelirli topluluklar ve göçmen nüfus gibi risk altındaki gruplarda hastalık, ciddi bir halk sağlığı problemi olmayı sürdürmektedir (10).

2.2. Dünyada tüberküloz epidemiyolojisi

Tüberküloz, günümüzde etkili tanı ve tedavi yöntemleri bulunmasına rağmen, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Küresel Tüberküloz Raporu 2025 verileri, 2024 yılı itibarıyla küresel ölçekte yaklaşık 10,7 milyon kişinin tüberküloz hastalığı

geliştirdiğini ve 1,23 milyon ölümün bu hastalığa atfedildiğini göstermektedir. Bu veriler, tüberkülozu halen tek bir enfeksiyöz ajana bağlı ölümlerin başlıca nedeni ve küresel düzeyde en sık görülen ilk 10 ölüm nedeni arasında konumlandırmaktadır. Küresel tüberküloz insidansı, 100.000 nüfus başına 131 vaka olarak hesaplanmış olup, hastalık yükünün büyük bölümü düşük ve orta gelirli ülkelerde yoğunlaşmaktadır. Yeni tüberküloz vakalarının yaklaşık %87'si**,** hastalık yükü yüksek olarak tanımlanan 30 ülkede bildirilmiş; özellikle Hindistan, Endonezya, Filipinler, Çin ve Pakistan en yüksek vaka sayılarına sahip ülkeler arasında yer almıştır. Epidemiyolojik dağılım incelendiğinde, tüberkülozun erkeklerde daha sık görüldüğü; olguların %54'ünün erkek, %35'inin kadın ve %11'inin çocuk yaş grubunda olduğu bildirilmiştir. Küresel ölçekte 2015 yılından bu yana insidans ve mortalite oranlarında belirli bir azalma sağlanmış olmakla birlikte, bu düşüşler DSÖ'nün 2030 yılı için belirlediği tüberkülozu sona erdirme hedeflerine ulaşmak açısından yetersizdir. Ayrıca yoksulluk, yetersiz beslenme, HIV enfeksiyonu, diyabet ve tütün kullanımı gibi sosyal ve klinik faktörler, tüberkülozun küresel dağılımını ve hastalık yükünü belirleyen temel unsurlar olmaya devam etmektedir (10).

2.3. Türkiye'de tüberküloz epidemiyolojisi

Türkiye'de TB epidemiyolojik seyri değerlendirildiğinde, son yıllarda hastalık insidansında kademeli bir düşüş olduğu izlenmektedir. Ulusal sürveyans sistemleri ile Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve DSÖ Avrupa Bölge Ofisi tarafından yayımlanan verilere dayalı analizler, Türkiye'de TB insidans hızının 2018 yılında 100.000 nüfus başına 15'in üzerinde iken, 2023 yılı itibarıyla 11–12 düzeylerine gerilediğini ortaya koymaktadır. Bu azalma, tüberküloz kontrol programlarının belirli ölçüde etkili olduğunu düşündürmekle birlikte, ülkenin DSÖ tarafından 2025 yılı için belirlenen insidans azaltma hedeflerinin gerisinde kaldığını göstermektedir. Bildirilen olguların çoğunluğunu pulmoner tüberküloz oluşturmakta ve bu vakaların önemli bir bölümü mikrobiyolojik yöntemlerle doğrulanmaktadır. Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde, pulmoner tüberkülozun erkeklerde daha sık görüldüğü, buna karşılık ekstrapulmoner tüberkülozun kadınlarda görece daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda dikkat çeken bir diğer epidemiyolojik özellik ise yabancı uyruklu bireylerin toplam TB olguları içindeki payının artmasıdır; bu grupta

hem hastalık sıklığının hem de çok ilaca dirençli tüberküloz oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Tüm bu bulgular, Türkiye'de tüberküloz yükünün giderek yaşlı nüfus, latent enfeksiyon rezervuarı ve göçmen gruplar üzerinde yoğunlaştığını; tanı, izlem ve tedavi yaklaşımlarının bu risk gruplarını hedefleyecek şekilde yeniden yapılandırılmasının önemini ortaya koymaktadır (11).

2.4. Mycobacterium tuberculosis ve genel mikobakteriyel özellikler

Mikroorganizmalar, bazı temel yapısal ve genetik özellikleri temel alınarak *Mycobacterium* cinsi içerisinde sınıflandırılmaktadır. Bu özellikler arasında asit-fast boyanma özelliği göstermeleri, hücre duvarlarında 70–90 karbon atomu içeren uzun zincirli mikolik asitlerin bulunması ve genomlarında yüksek oranda guanin-sitozin (G+C) içeriğine (%61–71 mol) sahip olmaları yer almaktadır. Mikobakterilerin hücre duvarı, yüksek lipid içeriği nedeniyle oldukça kompleks bir yapı göstermekte olup, bu yapı asit direnci, yavaş çoğalma hızı ile deterjanlara ve birçok yaygın antibakteriyel ajana karşı doğal direnç gibi karakteristik özelliklerden sorumludur (2).

M. tuberculosis'in laboratuvar ortamında çoğalma hızı oldukça düşük olduğundan, kültüre dayalı tanı süreçleri genellikle uzun zaman gerektirmektedir; *Löwenstein–Jensen* ve *Middlebrook* gibi besiyerlerinde kolonilerin saptanabilir düzeye ulaşması çoğu olguda birkaç haftayı, sıklıkla 2–6 haftalık bir süreyi bulmaktadır .Bu yavaş büyüme paterni, klinik tanının gecikmesine yol açabilmekte ve tüberküloz tanısında doğrudan mikroskopik inceleme ile moleküler tanı yöntemlerinin önemini artırmaktadır (12).

M. tuberculosis, enfeksiyon sırasında öncelikli olarak alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilmekte, ancak fagolizozom oluşumunu baskılayarak hücre içi yaşamını sürdürebilmektedir. Bu hücre içi persistanlık özelliği, bakterinin konak immün yanıtından kaçmasına, enfeksiyonun kronikleşmesine ve uzun süreli, çoklu ilaç tedavisinin gerekli olmasına zemin hazırlamaktadır (12).

Bunun yanı sıra, hücre duvarına bağlı protein yapılar, konağın hücresel bağışıklık yanıtının uyarılmasında rol oynayan önemli antijenik bileşenlerdir. Bu proteinlerin izole edilerek kısmen saflaştırılmış formları, saflaştırılmış protein türevi

(PPD) olarak adlandırılmakta ve *M. tuberculosis* ile karşılaşmayı değerlendirmede kullanılan özgül tanısal deri testlerinde reaktif olarak kullanılmaktadır (2).

2.5. Tüberküloz patogenezi

Tüberkülozun patogenezi, *M. tuberculosis*'in aerosol yoluyla solunum sistemine girerek akciğer alveollerine ulaşmasıyla başlar. Burada alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen basil, fagolizozom olgunlaşmasını baskılayabilmesi sayesinde hücre içinde yaşamını sürdürerek immün yanıtından kaçabilir ve persistan enfeksiyon oluşturabilir. Enfeksiyonun erken döneminde monositler ve T lenfositlerinin enfeksiyon odağına göçü ile tüberküloza özgü granülomatöz yapı gelişir. Granülomlar, bakterinin yayılımını sınırlayan bir savunma mekanizması olmakla birlikte, *M. tuberculosis*'in düşük metabolik aktiviteyle uzun süre canlı kalabildiği bir mikro çevre de sağlar (13).

Granülom merkezinde zamanla kazeöz nekroz gelişebilir ve immün sistemin zayıfladığı durumlarda latent enfeksiyon aktif tüberküloza dönüşebilir. Nekrotik dokunun erimesi ve kaviter lezyonların oluşması, basil yükünü artırarak bakterinin hava yolları aracılığıyla yayılmasına ve hastalığın bulaştırıcılığının artmasına neden olur. Bu süreçler, tüberkülozun latent ve aktif evreler arasında geçiş gösterebilen, konak–patojen etkileşimine dayalı dinamik bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (14).

TNF-alfa (Tümör Nekroz Faktörü - Alfa), granülom oluşumu ve stabilitesinde merkezi bir rol oynar**.** *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı gelişen immün yanıtın temel yapıtaşı olan granülomlar, enfekte makrofajların etrafında T lenfositlerin, dendritik hücrelerin ve diğer immün hücrelerin organize bir yapıda birikmesiyle oluşur. TNF, bu sürecin erken evrelerinde kemokin üretimini ve adezyon moleküllerini artırarak, immün hücrelerin enfeksiyon bölgesine göçünü ve yerleşimini sağlar. Ayrıca makrofajların aktivasyonunu sürdürerek, *M. tuberculosis*'in baskılanmasına katkıda bulunur. Ancak TNF aynı zamanda aşırı üretildiğinde granülom disorganizasyonuna, enfeksiyon yayılımına ve doku hasarına da yol açabilir. Bu çift yönlü etki, TNF'nin immün sistem üzerindeki hassas dengesini gösterir. Romatolojik tedavide kullanılan TNF inhibitörleri (özellikle infliximab, adalimumab gibi monoklonal antikorlar) bu

dengeyi bozar ve latent TB'nin reaktivasyonuna zemin hazırlar. Çünkü bu ilaçlar hem çözünür hem de membran bağlı TNF formlarını bloke eder; bu durum granülom yapısının bozulmasına, makrofaj apoptozunun engellenmesine ve interferon-gama (IFN-γ) üretiminin azalmasına yol açarak *M. tuberculosis'in* baskılanmasını zorlaştırır. Etanercept gibi reseptör bazlı TNF inhibitörleri ise esas olarak çözünür TNF'yi hedef alır, membran formuna etkileri sınırlıdır ve bu nedenle TB reaktivasyon riski görece daha düşüktür (15).

2.6. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE)

M. tuberculosis ile enfekte olunmasına rağmen, bağışıklık sisteminin bakteriyi kontrol altında tutması sayesinde aktif hastalık gelişmez ise bu asemptomatik ve bulaşıcı olmayan enfeksiyon durumu LTBE olarak adlandırılır. Bu enfeksiyon formu, özellikle bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar ya da tedaviler söz konusu olduğunda, ileride aktif tüberküloz hastalığına dönüşme riski taşır. DSÖ'nün tahminlerine göre, dünya genelinde yaklaşık 2 milyar kişi LTBE taşımaktadır; bu da küresel nüfusun yaklaşık dörtte birine karşılık gelmektedir (16).

LTBE'nin tanısı, doğrudan bakteriyolojik yöntemlerle konulamadığından, immün yanıtı değerlendiren testler ile yapılır. Bu testler arasında en yaygın kullanılanlardan biri IGRA'dır. IGRA testlerinden QFT-Plus, T lenfositlerin *M. tuberculosis'e* özgü antijenlere verdiği interferon-gamma yanıtını ölçer. Özellikle BCG aşısı uygulanan bireylerde, TDT'ye kıyasla daha özgül sonuçlar verdiği için tercih edilmektedir (17).

LTBE yönetimi yalnızca tanı konulmasıyla sınırlı değildir; özellikle organ nakli yapılmış hastalar, otoimmün hastalıklar nedeniyle immünsüpresif tedavi alanlar ve HIV ile yaşayan bireyler, aktif tüberküloz gelişimi açısından yüksek risk grubunda yer alır. Bu nedenle, bu bireylerde LTBE taraması daha sistematik ve kişiye özel algoritmalarla planlanmalıdır (18,19).

2.7. Aktif ve latent tüberkülozun ayırıcı özellikleri

LTBE, bireyin *M. tuberculosis* ile enfekte olmasına rağmen hastalığın klinik olarak ortaya çıkmadığı, sessiz seyreden bir formdur. Bu bireylerde semptomlar yoktur, hastalık bulaşıcı değildir ve radyolojik ya da mikrobiyolojik bulgularla tanı doğrulanamaz. Enfeksiyon, yalnızca bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda aktifleşme riski taşır (16).

Buna karşılık aktif tüberküloz**,** mikobakterinin çoğalmasıyla birlikte belirgin klinik semptomlara (örneğin: öksürük, ateş, kilo kaybı) yol açar ve bulaşıcıdır. Bu formda tanı; balgam örneklerinde mikobakteri varlığı, kültür ya da PCR testleri ve radyolojik görüntüleme ile doğrulanabilir (20). Tanı yöntemleri bakımından da ayrışırlar. LTBE için IGRA (örneğin QFT-Plus) veya TDT testleri kullanılırken, aktif hastalıkta balgam mikroskopisi, kültür, PCR gibi doğrudan bakteriyi gösteren yöntemler ön plandadır (21).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, LTBE ile aktif tüberküloz arasındaki immünolojik farklılıkların ortaya konulmasına odaklanmıştır. Örneğin; **İ**nterlökin-5 (IL-5**)** ve İnterferon-gamma ile uyarılan protein 10 (IP-10) düzeylerinin, Quantiferon (QFT) süpernatanında ölçüldüğünde LTBE taşıyan bireyler ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer yandan, MikroRNA-146a-5p (miR-146a-5p) düzeylerinin de latent ve aktif TB'yi ayırt etmede potansiyel tanı aracı olabileceği rapor edilmiştir (22,23).

2.8. Romatolojik hastalıklarda latent tüberküloz taramasının önemi

İmmün sistemin baskılandığı durumlarda, latent enfeksiyonun aktif tüberküloz hastalığına dönüşme riski bulunmaktadır. Bu durum, özellikle immünsüpresif tedaviler alan romatoloji hastalarında klinik açıdan dikkatle ele alınmalıdır (17).

Romatolojik hastalıklar -özellikle RA, SLE ve AS gibi- sıklıkla immün sistemin düzenleyici yollarını etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalarda uygulanan kortikosteroidler, metotreksat ve biyolojik ajanlar [örneğin; tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (TNFi), anti interlökin 6 (anti-IL-6), rituksimab,

abatacept, anti interlökin 17 (anti-IL-17)] ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar [Janus kinaz inhibitörleri (JAKi)] enfeksiyonlara duyarlılığı artırmaktadır. Bu tür immünsüpresif tedaviler, latent enfeksiyonun aktif tüberküloza dönüşme olasılığını genel popülasyona kıyasla 5 ila 20 kat artırmaktadır. Bu nedenle, özellikle anti-TNF tedavisi gibi güçlü immün modülatör ajanlar öncesinde LTBE taraması yapılması, klinik protokollerin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (19). Çin Tıp Dergisi'nde yayımlanan geniş ölçekli bir meta-analizde, toplam 20.354 RA hastası incelenmiş ve bu hastalar arasında 82 aktif tüberküloz vakası bildirilmiştir. Genel olarak, biyolojik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda tüberküloz gelişme riski, biyolojik olmayan ajanlarla tedavi edilenlere kıyasla anlamlı şekilde artmıştır. Ajanlara göre değerlendirildiğinde, anti-TNFi **(**özellikle infliksimab ve adalimumab) en yüksek tüberküloz reaktivasyon riskine sahip grubu oluşturmaktadır. Bu ajanların kullanımına bağlı olarak tüberküloz gelişme riski anlamlı düzeyde artmış, bu riskin genel popülasyona kıyasla 10.1 ila 34.9 kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır. JAK inhibitörleri grubunda, genel risk artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da, özellikle tofacitinib 10 mg dozunda tedavi gören hastalarda tüberküloz gelişme riski belirgin şekilde artmıştır . Tofacitinib ile tedavi edilen 5.671 hastada toplam 26 TB vakası görülmüş, bu vakaların %77'si 10 mg dozuyla ilişkilendirilmiştir. TB insidansı 0.21/100 hasta-yılı olarak bildirilmiştir.IL-6 inhibitörleri (örneğin tocilizumab) ile tedavi edilen hastalarda tüberküloz vakaları bildirilmiş olmakla birlikte, artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Klinik veriler, bu ajanların TNF yolakları kadar granülom bütünlüğünü bozmadığını düşündürmektedir (24).

Ayrıca Song ve ark. (2024) Güney Kore'de yaptığı bu büyük kohort çalışmasında, RA hastalarından JAK inhibitörleri kullanan 3.352 hasta ile 13.408 bDMARD kullanan hasta aktif tüberküloz gelişme riski açısından karşılaştırılmıştır. Takip süresince aktif tüberküloz insidansı JAKi grubunda %0,4 (0,19/100 hasta-yıl), bDMARD grubunda ise %1,4 (0,46/100 hasta-yıl) olarak bulunmuştur. TB riski, JAKi kullananlarda bDMARD grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktür. Risk farkı özellikle LTBE olmayan hastalarda belirgindir. Bu çalışma, JAKi tüberküloz açısından daha düşük riskli bir seçenek olabileceğini göstermektedir (25).

Tedavi öncesinde yapılan LTBE taraması sonucunda pozitif saptanan hastalara koruyucu tedavi uygulanması, aktif tüberkülozun önlenmesinde önemli bir strateji olarak kabul edilmektedir. Örneğin; Hai ve ark. (2024) Vietnam'da yürüttüğü tek merkezli prospektif çalışmada, RA tanılı 180 hastada bDMARD tedavisine başlamadan önce LTBE açısından sistematik tarama yapılmıştır. Bu hastaların %20'sinde LTBE pozitifliği saptanmış ve tüm pozitif hastalara izoniazid ve rifampisin kombinasyonuyla kemoprofilaksi uygulanmıştır**.** Profilaksi başlanmasının ardından biyolojik tedavi süresince hastalar ortalama 21.4 ay izlenmiş, takip süresince yalnızca 2 hastada (%1.4) aktif tüberküloz gelişimi gözlenmiştir. Bu bulgu, LTBE pozitifliği saptanan ve profilaksi verilen romatoloji hastalarında aktif TB riskinin son derece düşük kaldığını, yani profilaksinin etkili ve güvenli bir koruma sağladığını göstermektedir (26).

Shin ve arkadaşlarının (2021) Güney Kore'de yürüttüğü geniş kapsamlı bir çalışmada, RA hastalarında bDMARD tedavisi öncesi yapılan LTBE taraması sonrası uygulanan kemoprofilaksinin etkinliği değerlendirilmiştir. Toplam 9.509 hastanın 2.250'sine profilaksi uygulanmış, 7.259'u ise tedavisiz izlenmiştir. Ortalama 2,4 yıllık takipte, profilaksi alan grupta %0,8 (n=18), almayan grupta ise %1,4 (n=100) oranında aktif tüberküloz gelişmiştir. 100 kişi-yıl başına insidans oranı profilaksi verilenlerde 0,33, verilmeyenlerde 0,64'tür. Özellikle ilk yıl içinde risk farkı belirginleşmiş; bu dönemde oranlar sırasıyla 0,33 ve 1,05 olarak bildirilmiştir. Bulgular, LTBE taraması sonrası uygulanan profilaksinin, bDMARD tedavisi alan RA hastalarında erken dönemde tüberküloz riskini anlamlı şekilde azalttığını göstermektedir (27) .

2.9. Tüberkülin deri testi (TDT)

Uzun yıllardır klasik bir tarama yöntemi olarak kullanılan ve literatürde *Mantoux* testi adıyla da anılan yöntem, tüberkülin deri testidir. Bu testte, PPD içeren mikobakteriyel antijen, ön kolun iç yüzeyine intradermal olarak enjekte edilir. Uygulamanın ardından 48 ila 72 saat içinde enjeksiyon bölgesinde oluşan sertlik (endürasyon) çapı değerlendirilerek sonuç elde edilir. Test sonucu, ölçülen endürasyon çapına ve hastanın risk grubu, immün durumu, tüberküloza maruziyet öyküsü gibi bireysel özelliklerine bağlı olarak pozitif ya da negatif şeklinde yorumlanır. TDT,

immün sistemin tüberküloz antijenlerine karşı hafıza yanıtını değerlendirdiği için hücresel bağışıklığın bir göstergesi olarak kabul edilir (28). TDT, düşük maliyeti ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle özellikle sağlık kaynaklarının kısıtlı olduğu bölgelerde yaygın olarak tercih edilmektedir. Ancak testin bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Özellikle BCG aşısı uygulanmış bireylerde, PPD antijenine karşı gelişen çapraz immün yanıt nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir; bu durum testin özgüllüğünü azaltan önemli bir faktördür. Buna ek olarak, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda -örneğin HIV pozitif bireylerde veya immünsüpresif tedavi alanlarda- yeterli hücresel immün yanıt oluşamayabileceği için yanlış negatiflik gözlenebilir. Benzer şekilde, yaşlı bireylerde de testin duyarlılığı düşebilmektedir (29).

2.10. İnterferon gama salınım testleri (IGRA)

M. tuberculosis enfeksiyonuna karşı gelişen hücresel immün yanıtı değerlendiren in vitro temelli tanı yöntemleri, IGRA olarak adlandırılmaktadır. Bu testler, bireylerden alınan periferik kanda bulunan T lenfositlerin *M.tuberculosis*'e özgü antijenlerle [Erkenci salgı antijeni 6 (ESAT-6), kültür filtrat proteini 10 (CFP-10) ve tüberküloz spesifik antijen 7.7 (TB7.7)] karşılaştığında salgıladığı IFN-γ miktarını ölçer. Ölçüm, Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi (ELISA) ya da Enzim Bağlantılı İmmünoselüler Nokta Testi (ELISPOT) temelli tekniklerle gerçekleştirilir ve sonuçlar kantitatif olarak değerlendirilir. Günümüzde IGRA, özellikle LTBE saptanmasında, TDT göre daha yüksek özgüllük sunması nedeniyle tercih edilmektedir (28).

IGRA testlerinin önemli avantajlarından biri, BCG aşısı yapılmış bireylerde veya çevresel non-tüberküloz mikobakteri maruziyetinin yaygın olduğu bölgelerde, yalancı pozitiflik riskini TDT'ye kıyasla anlamlı ölçüde azaltmasıdır. Bu özellik, özellikle BCG aşılamasının rutin uygulandığı toplumlarda IGRA'nın tanısal özgüllüğünü artıran önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (30).

Klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan iki IGRA yöntemi mevcuttur: QFT-Plus ve T-SPOT.TB. QFT-Plus testi, hem $CD4^+$ hem de $CD8^+$ T hücre yanıtlarını ölçmesi açısından daha kapsamlı bir değerlendirme imkânı sunar. T-SPOT.TB testi ise IFN-γ salgılayan hücrelerin sayısal tespiti esasına dayanır. Her iki test de latent

enfeksiyonun varlığını belirlemede etkili olsa da, aktif tüberküloz hastalığı ile ayrım yapma yeteneği yoktur (31). IGRA, uygulama sonrasında üç temel sonuç kategorisiyle raporlanır: pozitif**,** negatif ve belirsiz. Bu sonuçlar, *M. tuberculosis*'e özgü antijenlere karşı oluşan hücresel immün yanıt düzeylerine göre otomatik olarak belirlenir. Pozitif sonuç, bireyin daha önce *M. tuberculosis* ile immünolojik temasta bulunduğunu gösterirken; negatif sonuç, bu tür bir temasın olmadığını veya immün yanıtın yetersiz olduğunu düşündürür. Ancak test, aktif hastalık ile latent enfeksiyon arasında ayırt edici bilgi vermez. IGRA testlerinde özellikle dikkat çeken üçüncü kategori olan belirsiz sonuç**,** testin iç kontrol parametrelerinin geçersiz olması ya da IFN-γ üretiminin ölçüm eşiğinin altında veya üzerinde çıkması durumunda ortaya çıkar (32).

2.11. QuantiFERON-TB Gold Plus testi ve belirsiz sonuçlar

QFT-Plus, *M. tuberculosis* enfeksiyonunun immün yanıt temelli saptanmasına yönelik geliştirilen, dördüncü nesil bir IGRA'dır. Bu test, 2016 yılında bir önceki versiyon olan QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) testinin yerini almak üzere klinik kullanıma sunulmuştur. Geliştirilme amacı, özellikle *M. tuberculosis*'e özgül $CD8^+$ T hücrelerinin bağışıklık yanıtındaki rolünü artırarak testin duyarlılığını yükseltmektir (33).

QFT-Plus testinde, klasik Nil ve mitojen kontrol tüplerine ek olarak iki ayrı antijen tüpü bulunmaktadır: TB1 ve TB2**.** TB1 tüpü, erken salgılanan antijenik hedefler olan ESAT-6 ve CFP-10'dan türetilmiş uzun peptitleri içerir ve ağırlıklı olarak $CD4^+$ T hücre yanıtını uyarır. TB2 tüpü ise bu uzun peptitlere ek olarak daha kısa peptit dizileri içermekte olup, hem $CD4^+$ hem de $CD8^+$ T hücre yanıtını indüklemeyi amaçlamaktadır. TB2 tüpündeki bu tasarım, daha güçlü bir hücresel immün yanıt ölçümünü mümkün kılmayı hedefler (34).

$CD8^+$ T hücrelerinin, özellikle yüksek basil yükü içeren enfekte hücreleri tercihli olarak tanıdığı ve bu yanıtın aktif tüberküloz hastalığı ile yakın zamanda kazanılmış enfeksiyon durumlarında daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu biyolojik temel doğrultusunda, QFT-Plus testinde TB2 ve TB1 tüplerinden elde edilen IFN-γ

yanıtları arasındaki fark (TB2-TB1) $CD8^+$ T hücre aktivitesinin dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Özellikle TB2-TB1 farkının >0.6 IU/mL olması, bazı çalışmalarda aktif TB hastalığı ve yakın dönem enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir (33).

Ancak daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarda bu bulgu tutarlılık göstermemektedir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada, farklı risk grupları arasında TB2-TB1 farkının anlamlı düzeyde farklılık göstermediği ve 0.6 IU/mL üzerindeki farkın yakın dönem enfeksiyonun güvenilir bir göstergesi olmadığı ortaya konmuştur (35).

Bununla birlikte, 761 katılımcıyla yapılan büyük ölçekli bir retrospektif analizde TB2'nin IFN-γ düzeyinin TB1'e göre istatistiksel olarak biraz daha yüksek olduğu (0.21 vs 0.19 IU/mL) ancak bu farkın mutlak düzeyinin çok küçük olduğu, dolayısıyla klinik olarak anlamlı kabul edilemeyeceği sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada TB1 ve TB2 sonuçları arasında %94.3 oranında uyum saptanmış, yani iki tüpün sonuçları büyük ölçüde örtüşmüştür (36).

Belirsiz test sonuçları, genellikle iki ana nedene bağlıdır: yüksek negatif kontrol (Nil > 8.0 IU/mL) veya düşük pozitif kontrol (Mitogen < 0.5 IU/mL). Nil tüpü**,** bazal IFN-γ düzeyini ölçer. Yüksek Nil değeri (örneğin >8 IU/mL) teknik hata, inflamasyon, otoimmün aktivite veya nonspesifik IFN-γ salınımını düşündürebilir ve testi belirsiz yapabilir. Mitogen tüpü**,** T-hücre fonksiyonunu gösteren pozitif kontroldür. Düşük mitogen yanıtı (<0.5 IU/mL, Nil düşüldükten sonra) immünsüpresyon, ağır hastalık, steroid kullanımı veya teknik sorunlara bağlı olabilir. Pozitif kontrol yanıtının düşük olması, genellikle bağışıklık sisteminin zayıf yanıt verdiğini ve testin güvenilirliğini etkileyebilecek bir durumu işaret eder. Bu durum, immünsüpresif hastalarda, ileri yaşta bireylerde veya laboratuvar öncesi işlem hatalarında daha sık görülmektedir (34).

Japonya'da 412 temaslı birey üzerinde yapılan bir çalışmada, QFT-Plus testiyle yapılan analizde hiçbir belirsiz sonuçla karşılaşılmadığı bildirilmiştir. Bu durum, laboratuvar protokollerinin doğru uygulanması ve katılımcıların bağışıklık durumunun genel olarak iyi olmasıyla ilişkilendirilmiştir (34). Aynı şekilde, Suudi Arabistan'da gerçekleştirilen 761 kişilik geniş ölçekli bir çalışmada da yalnızca 10 kişinin belirsiz veya eksik test sonucuna sahip olduğu ve bu kişilerin analiz dışı bırakıldığı

belirtilmiştir (36).Bu oran, testin teknik olarak başarılı şekilde uygulanabildiğini ve belirsizliğin göreceli olarak nadir olduğunu ortaya koymaktadır.

Öte yandan, testin immünsüpresif bireylerde uygulanması durumunda belirsiz sonuç alma olasılığı artmaktadır. Anti-TNF tedavisi alan bireylerde IFN-γ yanıtının baskılanmış olması, mitojen kontrol yanıtlarını düşürebilmekte ve bu da testi belirsiz hale getirebilmektedir. TNFi kullanan bireylerde TB1 ve TB2 tüpleri arasında uyumun azaldığını ve test performansının düştüğünü göstermiştir. Bu grupta belirsizliğin oranı düşük kalmış olsa da, testin duyarlılığında azalma tespit edilmiştir (36).

Sonuç olarak, QFT-Plus testi, LTBE saptanmasında değerli bir araç olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, $CD8^+$ T hücrelerinden elde edilen yanıtların genel tarama popülasyonlarında tanısal açıdan sınırlı katkı sağladığı, ancak aktif TB hastalarında veya testin pencere döneminde pozitifleştiği vakalarda potansiyel klinik anlam taşıyabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca QFT-Plus testinde belirsiz sonuçlar genellikle nadirdir ve çoğunlukla testin doğru uygulanması ve bireyin immün durumu ile ilişkilidir. Ancak immünsüpresif bireylerde veya yaşlı popülasyonda bu risk artabilir ve sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gerekir (33,35).

İmmünsüpresif tedavi gerektiren inflamatuvar romatolojik hastalıklarda (İRH), LTBE erken dönemde saptanması klinik güvenlik açısından kritik öneme sahiptir. Ancak QFT-Plus testi ile yapılan taramalarda özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde belirsiz sonuçlarla karşılaşılabilmekte ve bu durum tanısal kararsızlığa yol açabilmektedir. Belirsiz sonuçlar; hastalığın aktivitesi, eşlik eden sistemik inflamasyon, yaş, hematolojik parametreler ve uygulanan immünsüpresif tedaviler gibi çok sayıda faktörle ilişkili olabilmektedir. Buna rağmen romatoloji pratiğinde bu belirsizliğin sıklığı ve belirleyicileri konusunda veriler sınırlıdır.

Bu çalışma, 2020–2025 yılları arasında LTBE taraması amacıyla QFT-Plus testi uygulanmış erişkin romatoloji hastalarında belirsiz sonuç oranını ortaya koymayı ve bu sonuçların gelişiminde rol oynayabilecek klinik, demografik ve laboratuvar değişkenleri çok yönlü olarak analiz etmeyi amaçlamaktadır. Elde edilecek bulguların, immünsüpresif tedavi öncesi tarama stratejilerinin daha rasyonel planlanmasına,

yüksek riskli alt grupların tanımlanmasına ve QFT-Plus test sonuçlarının klinik bağlamda daha doğru yorumlanmasına katkı sağlaması hedeflenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tasarımı ve Veri Kaynağı

Bu çalışma, tek merkezli ve retrospektif tasarımlı olup, Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalına başvuran ve immünsüpresif tedavi öncesinde LTBE taraması amacıyla 2020-2025 yılları arasında QFT-Plus testi yapılmış olan erişkin romatoloji hastaları üzerinde yürütülmüştür.

Hasta verileri, Sağlık Bakanlığı onaylı PROBEL® Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak incelenmiş olup QFT-Plus test sonuçları laboratuvar sistemlerinden; demografik veriler, romatolojik tanılar, tedavi öyküsü ve hastalık aktivite skorları poliklinik vizit notlarından elde edilmiştir. Çalışma kaynaklı herhangi bir müdahale uygulanmamıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Romatoloji kliniğinde romatizmal bir hastalık tanısı ile izlemde olup, izlemde LTBE taraması endikasyonu olan hastalar içerisinde QFT-Plus testi yapılmış olmak
- Hastane bilgi sisteminde laboratuvar ve klinik kayıtlarına eksiksiz şekilde ulaşılabiliyor olmak

Dışlama kriterleri:

- QFT testinin öncesine ait klinik verilerinin eksik olması
- Test sonucu raporsuz olan hastalar

Romatoloji kliniğinde izlemde olup, LTBE taraması endikasyonu olan romatoloji hastaları içerisinde QFT-Plus testi yapılmış olanlar tarandı. QFT-Plus testi tarihleri kaydedildi. Hastaların tanıları kaydedildi. Tanılarına göre hastalar altı tanı kategorisinden birine atandı: SpA, RA, sistemik vaskülitler, BDH, otoinflamatuar hastalıklar ve diğer inflamatuar romatizmal hastalıklar.

Hastaların demografik özelliklerinden cinsiyetleri, QFT-Plus testi gönderildiğindeki yaşları, kaydedildi. Yine aynı tarihteki hastalık süreleri kaydedildi.

Test sırasında aldıkları tedaviler kaydedildi: GK'ler, Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD), biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (bDMARD) ve hedefe yönelik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (tsDMARD)

Laboratuvar incelemeleri kapsamında QFT-Plus testinin gönderildiği tarihe en yakın olan laboratuvar parametreleri kayda alındı (12 hafta). C-reaktif protein (CRP)(mg/L), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH)(mm/s), hemogram [lökosit ($\times 10^9$/L), nötrofil ($\times 10^9$/L), lenfosit($\times 10^9$/L), hemoglobin (Hb) (g/dL), trombosit ($\times 10^9$/L)], kreatinin (mg/dL), ALT(U/L), AST(U/L), serum albümin (g/dL) değerleri kaydedildi. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)(%) hesaplandı.

Hastalarda romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), antisitoplazmik antikor(ANCA), İmmunglobulin seviyeleri (IgG, IgA, IgM), prokalsitonin değerleri kaydedildi.

Seri vizitlerde aynı hastada QFT Plus testi tekrar edilmiş ise tarihleri ile kaydedildi. Eş zamanlı TDT değerlendirilmiş ise not edildi.

3.2. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada erişkin romatoloji hastalarının aktivite değerlendirilmesinde tüm hastalarda ESH ve CRP kullanılmıştır. Bunun yanısıra ilgili hastalık gruplarının hastalık aktivitesini nesnel olarak değerlendirmek için farklı skorlar tercih edilmiştir.

DAS28 (Disease Activity Score 28) skoru , RA hastalarında hastalık aktivitesini belirlemek için kullanılan, objektif ve kantitatif bir değerlendirme aracıdır. Skor; 28 eklemdeki hassasiyet ve şişlik sayıları, hastanın genel sağlık değerlendirmesi ve akut faz reaktanı olan ESH veya CRP düzeylerinin dahil edildiği özel bir formül ile hesaplanır.

DAS28 skorlaması şu şekilde yorumlanır:

- <2.6: Remisyon
- 2.6–3.2: Düşük hastalık aktivitesi
- 3.2–5.1: Orta hastalık aktivitesi
- 5.1: Yüksek hastalık aktivitesi

Bu skorun tedavi kararlarında yönlendirici rolü bulunmaktadır. DAS28'in, romatoid artritte tedaviye yanıtı değerlendirmede etkinliği ve biyobelirteçlerle ilişkisi sistematik olarak incelenmiş ve geçerliliği teyit edilmiştir (37).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), AS ve aksiyel spondiloartrit hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir özbildirim ölçeğidir. Hastaların son bir hafta içinde yaşadığı yorgunluk, sırt ağrısı, sabah tutukluğu, eklem ağrısı ve entezit gibi semptomları 0–10 arası puanlamalarla değerlendirir. Toplam puan 5 bileşenden oluşan bir ortalamayla hesaplanır.

Genellikle BASDAI ≥4, klinik olarak anlamlı hastalık aktivitesine işaret eder. BASDAI, hem klinik hem de araştırma amaçlı kullanımlarda yaygın olarak tercih edilmekte olup, Türkçeye çevrilmiş ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları yapılmıştır (38).

DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis) skoru, Psöriatik Artrit (PsA) hastalarında kullanılan, hastalık aktivitesini değerlendirmeye yönelik sayısal bir skordur. Hesaplamaya dahil edilen değişkenler şunlardır:

- Hassas eklem sayısı (28 eklem)
- Şiş eklem sayısı (28 eklem)
- Hasta tarafından bildirilen ağrı düzeyi (VAS)
- Genel sağlık durumu değerlendirmesi (VAS)
- CRP düzeyi

DAPSA skoru ile hastalık aktivite düzeyleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

- ≤4: Remisyon
- 4–14: Düşük aktivite
- 15–28: Orta aktivite

· 28: Yüksek aktivite

DAPSA, Türk PsA popülasyonunda geçerlilik ve psikometrik özellikler açısından değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur (39).

Görsel Analog Skala (VAS), hastaların ağrı, yorgunluk ve genel sağlık durumu gibi subjektif şikâyetlerini sayısal olarak ifade etmelerini sağlayan, kolay uygulanabilir ve yaygın kullanıma sahip bir ölçektir. Genellikle 10 cm uzunluğunda düz bir çizgi üzerinde işaretleme yapılır ve hastanın belirttiği değer, 0–100 mm aralığında skora dönüştürülür.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel kohort çalışmasıdır. İstatistiksel analizler tanımlayıcı ve çıkarımsal yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Veriler R (v2025.09.02) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise dağılıma göre ortalama ± standart sapma veya medyan (çeyrekler arası aralık) şeklinde ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için ANOVA veya Kruskal–Wallis testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır.

Birincil sonlanım noktası belirsiz OFT-Plus sonucu olup, ikili değişken olarak analiz edilmiştir. Belirsiz QFT ile ilişkili faktörler önce tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizlerde, olay sayısının düşük olması nedeniyle Firth penalize lojistik regresyon yöntemi tercih edilmiştir. Çok değişkenli analizler yalnızca tam veri bulunan olgular üzerinden yapılmış, eksik veriler için imputasyon uygulanmamıştır.

Belirsiz QFT sonuçları ile inflamasyon arasındaki olası nedensel ilişki nedensel aracı analizi (casual mediation) ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerde doğrusal olmayan ilişkileri ortaya koymak amacıyla kısıtlı kübik spline modelleri kullanılmıştır. Model performansı Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) eğrisi altında kalan alan (AUC) ve karar eğrisi analizi (Decision Curve Analysis) yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiş ve tüm analizler iki yönlü olarak gerçekleştirilmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.01.2026 tarih ve 2026/01-11 numaralı kararı ile onay alınmıştır.

4.BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda 2020–2025 yılları arasında QFT-Plus testi yapılan toplam 701 erişkin hasta tespit edildi. Ancak aşağıdaki nedenlerle bazı hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- 108 hastanın romatoloji takibinin bulunmaması,

- 37 hastanın laboratuvar sonuçlarına veya klinik takibine ulaşılamaması,

- 38 hastada romatolojik değerlendirme yapılmış olmasına rağmen herhangi bir romatolojik hastalık tanısı konulamamış olması.

Bu dışlama kriterleri sonrasında çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 518 olarak belirlendi.

Birincil analiz kohortu , geçerli bir temel QFT sonucu (negatif/pozitif/belirsiz) olan 518 hastadan oluşmaktadır. Tekrarlayan QFT testi yapılan hastalarda (n=21), tüm birincil ilişki ve tahmin analizlerinde bağımsızlığı sağlamak amacıyla yalnızca ilk test kullanıldı; tekrar test sonuçları betimleyici olarak özetlendi.

4.1. Çalışma Tanımı ve Demografik Özellikler

Bu çalışma kapsamında LTBE yapılan İRH sahip 518 hasta değerlendirildi. Veriler 2020–2025 yılları arasında toplanmış olup, çalışma tüberkülozun endemik olduğu Türkiye'de yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların QFT alındığı tarihteki medyan yaşı 50.0 yıl olup yaş aralığı 19 ile 89 yıl arasında değişmektedir (IQR 24). Yaş dağılımı incelendiğinde, hastaların %27'sinin 40 yaşın altında olduğu, %35'inin 40–54 yaş aralığında yer aldığı, %31'inin 55–69 yaş arasında olduğu ve %8'inin 70 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. Hasta grubunun %61'ini kadınlar oluşturmaktadır. Hastalık süresinin medyan değeri 6,5 yıl olarak saptandı.

4.2.Hastalık Dağılımı ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların romatolojik tanıları incelendiğinde, en büyük hasta grubunu aksiyel SpA (n:184) oluşturmaktaydı, bunu sırasıyla RA (n:159), PsA (n:44), FMF (n:22), Behçet (n:19), periferik SpA (n:17), ANCA ilişkili vaskülitler (n:12), SLE (n:14), sarkoidoz (n:9), Sjögren sendromu (n:9), enteropatik artrit (n:8), Takayasu arteriti (n:8), dev hücreli arterit (n:7), skleroderma (n:6), erişkin still hastalığı (n:5), juvenil idyopatik artrit (n:5), idyopatik inflamatuar miyopatiler (n:4), IgG4 ilişkili hastalık (n:4), pyoderma gangrenosum (n:5), mikst bağ doku hastalığı (BDH)(n:3), kristal artritleri (n:3), polimiyaljiya romatika (n:2), yaygın değişken immün yetmezlik (n:2), Cogan sendromu (n:1), kronik tekrarlayan multifokal osteomiyelit (n:1) izlemekteydi. RA hastalarının bir kısmında (n:33) BDH ile overlap mevcuttu. Yine aksiyel SpA hastalarının bir kısmında (n:9) inflamatuar barsak hastalığı, Behçet, FMF gibi diğer romatolojik hastalıklarla birliktelik izlenmekteydi.

Hastalar tanılarına göre altı ana kategori altında değerlendirildi. En geniş hasta grubunu 250 hasta (%48,3) ile SpA oluştururken, bunu 142 hasta (%27,4) ile RA izledi. Sistemik vaskülit tanısı olan 47 hasta (%9,1), otoinflamatuvar hastalıklar 31 hasta (%6,0), BDH 30 hasta (%5,8) ve diğer romatolojik hastalıklar 18 hasta (%3,5) oranında temsil edildi.

4.3 Laboratuvar Bulguları

Çalışmadaki hastaların QFT gönderildiği tarihte hemogram değerlendirmesi yapıldığında beyaz küre sayısı (WBC) ortalama 8,6 $\times 10^9$/L (SD: 0,16), nötrofil sayısı 5,67 $\times 10^9$/L (SD:0,15), lenfosit sayısı 2,12 $\times 10^9$/L (SD: 0,42), Platelet sayısı 305,4 $\times 10^9$/L (SD: 4.4) , Hb ise 12.45 (SD: 0,08) g/dL olarak tespit edildi. Hastaların 89 tanesinde (%17,2) nötrofili olduğu izlendi. Lenfopeni 36 hastada (%6,9) mevcuttu, bunlardan 5 tanesinde ağır lenfopeni (<0,5 $\times 10^9$/L) izlendi. Hastaların 209 tanesinde (%40,3) anemi tespit edildi. Tüm grupta ferritin sonuçlarına 178 hastada ulaşılabildi, ortalama ferritin 203ng/mL (SD 50,9) olarak tespit edildi.

Tüm grupta kreatinin ortalama 0,86 (SD: 0,02) mg/dL olup hastaların 52 ‘sinde (%10) kronik böbrek yetmezliği izlendi (GFR < 60 mL/dk/1.73 m^2).

Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ortalama 20,64 U/L (SD: 0,04) ve AST ortalama 21,2 IU/L (SD: 0,61) tespit edildi; serum albümin değerine hastaların %68.9'unda ulaşıldı, tüm grupta ortalama 4,0 g/dL (SD: 0,02) olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda inflamasyon belirteçleri değerlendirildiğinde, CRP düzeyinin medyan değeri 8,5 (IQR: 3–20) mg/L, ESH için medyan değer 22 (IQR:12–38) mm/saat olarak saptandı. NLO medyan değeri 2,4 (IQR: 1,7–3,5) arasında değişmekteydi.

Hastaların CRP düzeyleri kategorik olarak değerlendirildiğinde, 172 hastada (%33) CRP düzeyinin normal aralıkta (<5 mg/L) olduğu saptandı. Hafif düzeyde CRP yüksekliği (5–19 mg/L) 209 hastada (%40) izlenirken, orta düzeyde yükseklik (20–99 mg/L) 131 hastada (%25) tespit edildi. Yüksek CRP düzeyleri (≥100 mg/L) ise 23 hastada (%4) saptandı.

Çalışmada otoantikor testlerinin uygulanma durumu ve sonuçları değerlendirildiğinde, ANA testi 312 hastada yapılmış olup, bu hastaların 146'sında pozitif, 166'sında negatif sonuç saptandı. ANA testi 206 hastada yapılmadı. RF testi 354 hastada uygulandı; 143 hastada pozitif, 211 hastada negatif sonuç elde edildi. RF testi 164 hastada yapılmadı.

Anti-siklik sitrüline peptid (anti-CCP) antikoru 290 hastada değerlendirilmiş olup, 77 hastada pozitiflik, 213 hastada negatiflik saptandı; 228 hastada ise anti-CCP testi yapılmadı. ANCA testi 150 hastada gerçekleştirildi, bu hastaların 46'sında pozitif, 104'ünde negatif sonuç elde edildi. ANCA testi 368 hastada uygulanmadı.

QFT testi gönderildiği tarih aralığında serum Ig düzeylerine 143 hastada ulaşılabildi. Toplam 13 hastada (%2,5) IgG düşüklüğü (serum IgG<700 mg/dL), 2 hastada (%0,4) IgA düşüklüğü (serum IgA<70 mg/dL) ve 10 hastada (%1,9) IgM düşüklüğü (serum IgM<40 mg/dL) tespit edildi.

4.4 Hastalık Aktiviteleri

QFT testi gönderildiği esnada hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi mümkün olan hastalar arasında, RA tanısı bulunan 60 hastada DAS28, SpA tanılı 108 hastada

BASDAI, ve PsA tanısı olan 4 hastada DAPSA skorlarına ulaşılabildi. Aktivite skoru hesaplanabilen toplam 172 hasta, genel hasta sayısının %33,2'sini oluşturmaktadır.

Tüm grupta RA hastalarının DAS28 ortalaması 4,8 (SD: 0,17) olup 49 hasta (tüm hastaların %9,5) aktifti (DAS28 skoru>3,2). Aksiyel SpA hastalarının ise BASDAI ortalaması 52,08 (SD:1,84) olarak değerlendirildi, hastaların 84'ünde (tüm hastaların %16,6'sı) hastalık aktifti (BASDAI>40).

4.5 Tedaviler

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi profili incelendiğinde, QFT testi gönderildiği esnada, GK kullanımı 218 hastada (%42,1) saptandı. Hastaların %59,8'inin (n=310) QFT testi gönderildiği esnada aktif olarak csDMARD tedavisi aldığı görüldü. Bu grupta en sık kullanılan ilaç metotreksat olup 135 hastada (%26) kullanıldığı saptandı. Bunu 119 hasta (%23) ile sulfasalazin ve 104 hasta (%20) ile leflunomid izledi. Hidroksiklorokin 63 hastada (%12), azatioprin 33 hastada (%6) ve mikofenolat mofetil 32 hastada (%6) kullanıldığı saptandı. Ayrıca QFT testi esnasında bDMARD tedavisi alan hasta sayısı 57 (%11) olup, bu grupta en sık kullanılan biyolojik ajanlar anti-TNF tedavileridir (n=46, %8,9). Diğer ileri tedavilerin ise (JAKi, IL-1, IL-6 ve IL-17 inhibitörleri, B hücre hedefli tedavi) 11 hastada (%2,1) uygulandığı görüldü. Ek tedavilere bakıldığında, kolşisin 56 hastada (%11) kullanıldığı saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. İmmünsupresif Tedavi Profili

Konvansiyonel DMARD Tedavileri (n = 310, %59,8)	**n**	**%**
Metotreksat	135	26
Sulfasalazin	119	23
Leflunomid	104	20
Hidroksiklorokin	63	12
Azatioprin	33	6
Mikofenolat mofetil	32	6
Biyolojik DMARD Tedavileri (n = 57, %11)		
Anti-TNF	46	8,9
Diğer biyolojik	11	2,1
Diğer Tedaviler		
Glukokortikoid	218	42,1
Kolşisin	56	11

4.6. Hastalarda Tüberküloz Öyküsü

Hastaların tüberküloz öyküsü ve ilişkili risk faktörleri değerlendirildiğinde, 19 hastada geçirilmiş tüberküloz öyküsü bulunduğu, 351 hastada böyle bir öykünün olmadığı ve 148 hastada bu bilginin kayıtlı olmadığı saptandı. TB temas öyküsü 26 hastada mevcutken, 342 hastada temas öyküsü bulunmamakta olup, 150 hastada temas durumu bilinmemektedir. Aktif tüberküloz tanısı 2 hastada mevcutken, 512 hastada aktif tüberküloz saptanmadı ve 4 hastada bu bilgiye ulaşılamadı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 518 hastanın tüberküloz profilaksisi alma durumları incelendiğinde, 71 hastanın (%13,7) profilaktik anti-tüberküloz tedavi aldığı, 285 hastanın (%55,0) ise profilaksi almadığı belirlendi. Geriye kalan 162 hasta (%31,3) için ise tüberküloz profilaksisi alım durumu bilinmiyordu.

4.7. QFT Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen 518 hastada gerçekleştirilen QFT-Plus test sonuçlarının dağılımı incelendiğinde, hastaların 418'unda (%80,7) test sonucu negatif olarak saptandı. Pozitif sonuç 59 hastada (%11,4) izlenirken, 41 hastada (%7,9) ise belirsiz sonuç elde edildi (Tablo 2).

Tablo 2. QFT Sonuç Dağılımı

QuantiFERON-TB Gold Sonuçları	n	%
Negatif	418	80.7
Pozitif	59	11.4
Belirsiz	**41**	**7.9**

Belirsiz QFT-Plus sonucu elde edilen hastalarda tekrar test sonuçları değerlendirildiğinde, testin tekrarlandığı olguların %75'inde sonuç negatif olarak raporlandı. Olguların %10'unda tekrar test sonucunun pozitifleştiği, %15'inde ise belirsiz sonucun devam ettiği saptandı.

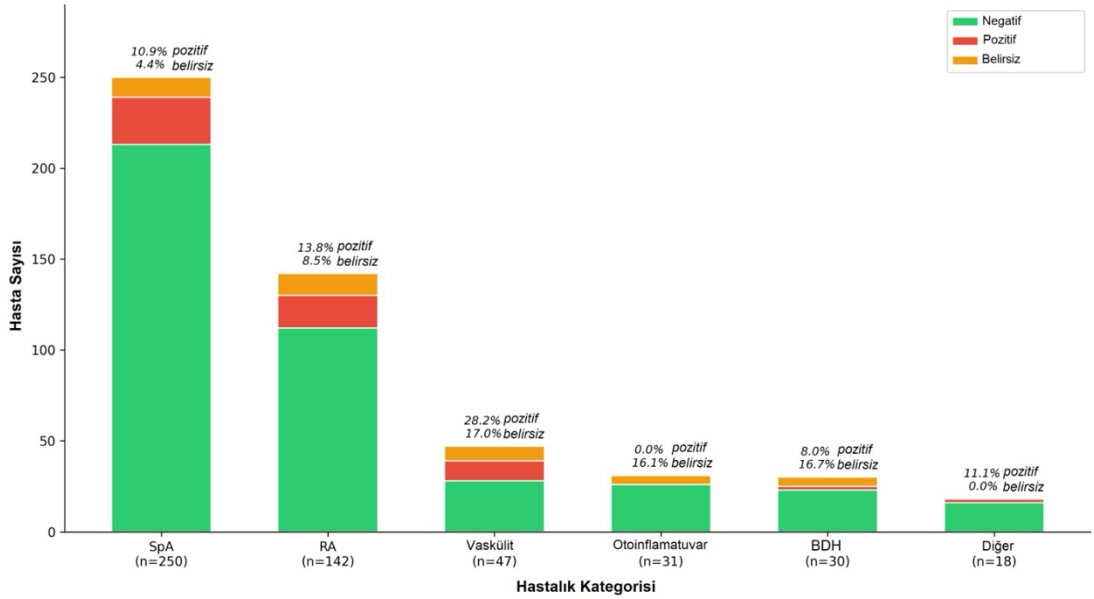
İlk belirsiz sonuç ile tekrar test arasındaki süre incelendiğinde, medyan süre 22 gün olup, bu sürenin 7 ile 394 gün arasında değiştiği görüldü. Tekrar testte pozitif sonuca dönen hastalarda ortalama süre 19 gün olarak hesaplanırken, negatif sonuca dönen hastalarda bu sürenin ortalama 86 gün olduğu saptandı. Belirsiz test sonucu olup tekrar belirsiz gelen 3 hastanın ise test aralık süresi 13-37 gün arasında olup medyan süre 13 gün olarak tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Belirsiz sonuç sonrası tekrar verileri

Tekrar verileri (n=21)	n	%	süre
Belirsiz → Negatif	15	75	86
Belirsiz → Pozitif	2	10	19
Belirsiz → Belirsiz	3	15	13

Hastalık kategorilerine göre QFT sonuçları önemli ölçüde farklılık gösterdi (Şekil 1)**.** Çalışmanın birincil hedefi olan belirsiz QFT sonuçları toplam hasta sayısı üzerinden hesaplandığında, bazı hastalık gruplarında yoğunlaştı. Belirsiz sonuç oranları sistemik vaskülitte %17,0, BDH'da %16,7 ve otoinflamatuar hastalıklarda %16,1 olarak hesaplandı. Buna karşılık referans grup olarak kullanılan SpA hastalarında bu oran yalnızca %4,4'tür (Şekil 1).

Şekil 1. Hastalık Kategorilerine Göre QuantiFERON-TB Sonuçlarının Dağılımı



Şekil 1. Hastalık kategorilerine göre QFT-Plus sonuçlarının dağılımı

Bu şekilde, negatif (yeşil), pozitif (kırmızı) ve belirsiz (turuncu) QFT sonuçlarını gösteren yığılmış çubuk grafik sunulmaktadır. Her çubuğun üzerindeki yüzde değerleri, belirli sonuçlar (negatif + pozitif) arasındaki QFT pozitiflik oranını ve ilgili hastalık kategorisindeki toplam hasta sayısı üzerinden hesaplanan belirsiz sonuç oranını göstermektedir.

QFT-Plus testinde pozitif sonuç oranlarına bakıldığında, tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde, en yüksek pozitiflik oranı vaskülit grubunda saptanmış olup 11 hastada (%28,2) QFT pozitifliği izlendi. RA grubunda 18 hastada (%13,8), SpA grubunda ise 26 hastada (%10,9) pozitif sonuç elde edildi. BDH grubunda QFT pozitifliği 2 hastada (%8,0) saptanırken, otoinflamatuvar hastalık grubunda QFT pozitifliği gözlenmedi. Diğer romatolojik hastalıklar grubunda ise 2 hastada (%11,1) QFT pozitifliği tespit edildi.

4.8. QFT Sonuçlarına Göre Klinik ve Laboratuvar Karşılaştırmaları

Yaş, QFT pozitif grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (58,0 ± 14,1 yıl, $p < 0.001$). Ayrıca GK kullanımı, QFT belirsiz grubunda belirgin şekilde daha yaygın olup, bu grupta hastaların %65,9'u GK tedavisi almakta idi ($p = 0.005$). CRP düzeyi (45,0 ± 52,0 mg/L, $p < 0.001$), NLO (6.60 ± 8.19, $p < 0.001$) ve serum albümin düzeyi (3.52 ± 0.79 g/dL, $p < 0.001$) de QFT belirsiz grubunda anlamlı düzeyde farklılık gösterdi. Bu bulgular, özellikle sistemik inflamasyonun ve immünsüpresyonun test sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Buna karşılık, cinsiyet dağılımı (kadın cinsiyet: $p = 0.27$), hastalık süresi ($p = 0.58$), csDMARD kullanımı ($p = 0.28$) ve bDMARD kullanımı ($p = 0.10$) açısından QFT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde, hastalık alt gruplarının QFT sonuçlarına dağılımı incelendiğinde bazı farklılıklar gözlense de, istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşılamadı (Tablo 4).

Tablo 4. QFT-Plus Sonucuna Göre Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Özellik	Toplam (n=518)	Negatif (n=418)	Pozitif (n=59)	Belirsiz (n=41)	p
Yaş, yıl (ortalama ± SS)	50.2±15.1	48.9±14.8	58.0±14.1	52.4±16.6	<0.001
Kadın cinsiyet, n (%)	319 (61.6)	264 (63.2)	31 (52.5)	24 (58.5)	0.27
Hastalık süresi, yıl	8.1±9.2	8.2±8.9	7.0±10.2	8.8±10.9	0.58
Spondiloartrit, n (%)	250 (48.3)	213 (51.0)	26 (44.1)	11 (26.8)	
Romatoid artrit, n (%)	142 (27.4)	112 (26.8)	18 (30.5)	12 (29.3)	
Sistemik vaskülit, n (%)	47 (9.1)	28 (6.7)	11 (18.6)	8 (19.5)	
Otoinflamatuar hastalıklar, n (%)	31 (6.0)	26 (6.2)	0 (0.0)	5 (12.2)	
BDH, n (%)	30 (5.8)	23 (5.5)	2 (3.4)	5 (12.2)	
Glukokortikoid kullanımı, n (%)	218 (42.1)	166 (39.7)	25 (42.4)	27 (65.9)	0.005
csDMARD kullanımı, n (%)	310 (59.8)	245 (58.6)	41 (69.5)	24 (58.5)	0.28
bDMARD kullanımı, n (%)	57 (11.0)	52 (12.4)	3 (5.1)	2 (4.9)	0.10
CRP, mg/L (ortalama ± SS)	23.1±35.7	21.7±34.2	17.7±26.8	45.0±52.0	<0.001
NLO (ortalama ± SS)	3.42±4.20	3.20±3.75	2.73±1.36	6.60±8.19	<0.001
Albümin, g/dL (ortalama ± SS)	4.06±0.54	4.13±0.48	4.07±0.45	3.52±0.79	<0.001

* P değerleri, sürekli değişkenler için uygunluğuna göre ANOVA veya Kruskal–Wallis testi, kategorik değişkenler için ise ki-kare (χ^2) testi kullanılarak hesaplandı.

QFT belirsiz sonucunu etkileyebilecek faktörlerden hastalık aktiviteleri değerlendirilmesi için, hastaların QFT alındığı tarihte en yakın Romatoloji vizitindeki aktivite skorları vizit notları üzerinden tarandığında sınırlı sayıda skora ulaşılabildi (Tablo 5).

Tablo 5. QFT Durumlarına Göre Vizitte Hastalık Aktiviteleri

QFT	Toplam (n=518)	QFT Negatif (n=418)	QFT Pozitif (n=59)	QFT Belirsiz (n=41)
DAS28 (n) (med, IQR)	(n:60)	(n:54) 5.45 (2.1)	(n:4) 6.10 (1.3)	(n:2) 5.45 (-)
BASDAI (n) (med, IQR)	(n:112)	(n:100) 56 (18.5)	(n:6) 66.5 (22)	(n:6) 55.5 (28.3)
DAPSA(n)(med, IQR)	(n: 4)	(n:4) 9.8 (8.7)	-	-

4.9. Belirsiz QFT Sonuçlarının Tek Değişkenli Öngördürücüleri

Tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, değişkene özgü eksiksiz örnekler kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, çeşitli demografik, laboratuvar, tedaviyle ilişkili ve hastalık kategorisi değişkenlerinin belirsiz QFT sonuçlarıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptandı (Tablo 6; Şekil 2).

Sürekli laboratuvar değişkenleri arasında, serum albümin düzeyinin daha düşük olması, belirsiz QFT sonuçlarıyla en güçlü ilişkiyi gösterdi. Albümin düzeyinde her 1 g/dL artış, belirsiz sonuç olasılığını yaklaşık %84 azalttı. (OR 0.16, %95 GA 0.08–0.30, p<0.001).

Benzer şekilde, hemoglobin düzeyinin düşük olması da belirsiz sonuç olasılığı ile ilişkili bulundu. (her 1 g/dL artış için OR 0.69, %95 GA 0.58–0.82, p<0.001).

Sistemik inflamasyon belirteçleri tutarlı biçimde artmış riskle ilişkiliydi:

- CRP (her 1 mg/L için OR 1.01, %95 GA 1.01–1.02, p<0.001)
- ESR (her 1 mm/saat için OR 1.02, %95 GA 1.01–1.03, p=0.001)
- NLO (her birim artış için OR 1.11, %95 GA 1.05–1.19, p=0.001)

Ayrıca, WBC sayısının daha yüksek olması da belirsiz QFT ile ilişkiliydi (her 1×10^9/L artış için OR 1.09, %95 GA 1.02–1.18, p=0.022).

Tedavi açısından değerlendirildiğinde, GK kullanımı belirsiz QFT sonucu alma olasılığını yaklaşık üç kat artırmıştır (OR 2.89, %95 GA 1.50–5.80, p=0.002). Ayrıca RF pozitifliği de anlamlı bir ilişki gösterdi (OR 2.14, %95 GA 1.00–4.59, p=0.048).

Hastalık kategorileri açısından ciddi farklılıklar görüldü. Firth ceza yöntemli lojistik regresyon kullanılarak, SpA referans grup olarak alındığında:

- Sistemik vaskülit (OR 4.48, %95 GA 1.69–11.53, p=0.003),
- BDH (OR 4.49, %95 GA 1.40–13.02, p=0.014),
- Otoinflamatuar hastalıklar (OR 4.32, %95 GA 1.35–12.49, p=0.016)

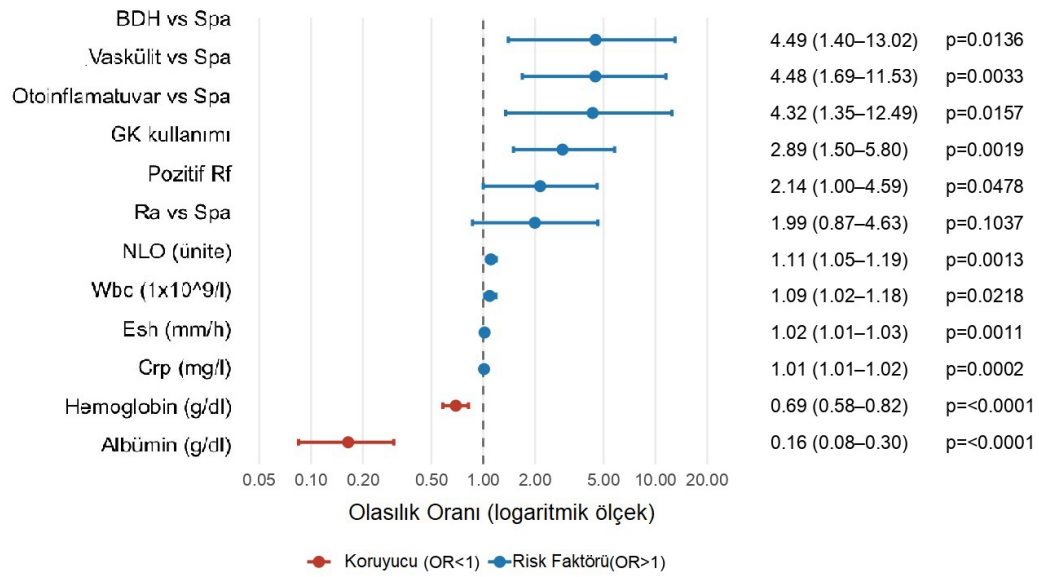
gruplarında, belirsiz QFT sonucu alma olasılığı yaklaşık dört kat daha fazladır.

Buna karşılık, RA hastaları ile SpA arasında anlamlı bir fark saptanmadı (OR 1.99, %95 GA 0.87–4.63, p=0.10).

Tablo 6. Belirsiz QFT-Plus Sonuçlarının Tek Değişkenli Belirleyicileri

Belirleyici	N	Olaylar	OR (95% CI)	p-değeri
Albümin (1 g/dL)	357	37	0.16 (0.08–0.30)	<0.001
Hemoglobin (1 g/dL)	512	40	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
CRP (1 mg/L)	514	41	1.01 (1.01–1.02)	<0.001
ESH (1 mm/h)	491	39	1.02 (1.01–1.03)	0.001
NLO (1 unit)	513	41	1.11 (1.05–1.19)	0.001
Glukokortikoid kullanımı	518	41	2.89 (1.50–5.80)	0.002
WBC (1×10⁹/L)	513	40	1.09 (1.02–1.18)	0.022
Pozitif RF	338	30	2.14 (1.00–4.59)	0.048
Vaskülit vs SpA*	297	19	4.48 (1.69–11.53)	0.003
BDH vs SpA*	280	16	4.49 (1.40–13.02)	0.014
Otoinflamatuvar vs SpA*	281	16	4.32 (1.35–12.49)	0.016

***** Hastalık kategorileri arasındaki karşılaştırmalar**,** nadir olaylar nedeniyle Firth cezalandırılmış lojistik regresyon kullanılarak tahmin edildi. Her bir belirleyici için**,** değişkene özgü tam veri (complete-case) örneklemleri kullanıldı.



Şekil 2. Belirsiz QFT Sonuçlarının Tek Değişkenli Öngördürücüleri

Bu orman grafiği, belirsiz QFT sonuçlarını öngören değişkenler için tek değişkenli odds oranlarını (logaritmik ölçekte) ve %95 güven aralıklarını göstermektedir. Kırmızı işaretler koruyucu faktörleri (OR<1), mavi işaretler ise risk faktörlerini (OR>1) temsil etmektedir. Hastalık kategorileri arasındaki karşılaştırmalar, SpA referans grubu kabul edilerek Firth regresyonu ile tahmin edildi. Serum albümin düzeyi, belirsiz QFT sonuçlarıyla en güçlü ilişkiyi gösteren değişken olarak öne çıkmaktadır (her 1 g/dL artış için OR 0.16).

4.10. Çok Değişkenli Analiz: Belirsiz QFT Sonuçlarının Bağımsız Belirleyicileri

Tüm kovaryat verileri eksiksiz olan 347 hasta arasında (36 belirsiz QFT vakası dahil), belirsiz sonuçların bağımsız belirleyicilerini belirlemek amacıyla çok değişkenli Firth ceza yöntemli lojistik regresyon analizi yapıldı (Tablo 7).

Tam ayarlanmış modelde, düşük serum albümin düzeyi (<3.5 g/dL), belirsiz QFT sonucu ile ilişkili tek bağımsız belirleyici olarak bulundu (ayarlanmış OR 7.27, %95 güven aralığı 2.80–19.92, p<0.001). Albümin sürekli değişken olarak modele dahil edildiğinde, her 1 g/dL artış belirsiz sonuç olasılığını yaklaşık yüzde 80 oranında azalttı (ayarlanmış OR 0.20, %95 güven aralığı 0.09–0.44, p<0.001).

Glukokortikoid kullanımı, artmış risk yönünde tutarlı fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim gösterdi (ayarlanmış OR 2.07, %95 güven aralığı 0.83–5.47, p=0.12) (Tablo 7).

Tablo 7. Belirsiz ve Belirli QFT Sonuçları için Çok Değişkenli Firth Cezalandırılmış Lojistik Regresyon Analizi (n = 347)

Değişken	Düzeltilmiş OR (95% CI)	p-değeri
Yaş	0.98 (0.95–1.01)	0.14
Erkek cinsiyet	1.67 (0.72–3.88)	0.23
Hastalık süresi	1.00 (0.96–1.03)	0.87
CRP 5–19 vs <5 mg/L	1.77 (0.59–6.21)	0.32
CRP 20–99 vs <5 mg/L	1.80 (0.54–6.70)	0.34
CRP ≥100 vs <5 mg/L	3.07 (0.67–14.56)	0.15
NLO 3–5 vs <3	1.20 (0.40–3.46)	0.74
NLO≥5 vs <3	1.66 (0.50–5.43)	0.41
Albümin <3.5 g/dL	**7.27 (2.80–19.92)**	**<0.001**
Glukokortikoid kullanımı	2.07 (0.83–5.47)	0.12
csDMARD kullanımı	0.75 (0.30–1.87)	0.53
bDMARD kullanımı	0.62 (0.06–3.17)	0.61

Serum Albumin ve Belirsiz QFT Arasındaki İlişki :

Serum albüminin belirsiz QFT sonuçlarını ayırt etme gücü ROC analizi ile değerlendirildi, Youden indeksi kullanılarak optimal eşik değer belirlendi. Bu analiz sonucunda serum albümin için 3.5 g/dL eşik değeri değeri saptandı. Spline modellemeden elde edilen risk eğrisi, albümin ile belirsiz QFT sonuçları arasındaki ilişkinin tam doğrusal olmadığını ve özellikle 3.5 g/dL'nin altında risk artışının belirginleştiğini düşündürmektedir. Bu gözlem, ROC analizleriyle belirlenen veri temelli eşik değerinin geçerliliğini desteklemektedir.

Belirsiz QFT sonuçları ile inflamasyon arasındaki olası nedensel ilişkide hipoalbumineminin (<3.5 g/dL) inflamatuvar diğer belirteçlerle birlikte nedensel aracılık ayrıştırma analizi (casual mediation) yapıldı. Nedensel aracılık ayrıştırma analizinde, albümin aracılığıyla olan dolaylı yolun istatistiksel olarak anlamlı olduğu, buna karşılık CRP'nin doğrudan etkisinin anlamlı olmadığı saptandı. Buna göre CRP'nin belirsiz sonuçlar üzerindeki etkisinin %77'si albümin azalması aracılığıyla gerçekleşmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. QFT belirsiz sonuçlarının belirleyicisi olarak CRP ve hipoalbüminemi arasındaki ilişkinin nedensel aracılık ayrıştırma analizi ile değerlendirilmesi

Etki	Kestirim	95% GA	p-değeri
Dolaylı etki	5.29×10^{-4}	$2.19 \times 10^{-4} – 9.19 \times 10^{-4}$	<0.001
Doğrudan etki	1.61×10^{-4}	$-5.78 \times 10^{-4} – 6.16 \times 10^{-4}$	0.64
Total etki	6.90×10^{-4}	$8.43 \times 10^{-5} – 1.06 \times 10^{-3}$	0.033
Aracılık oranı	0.77	0.24 – 3.71	0.033

Dolaylı yol: ACME, direk yol (ADE) , proportion mediated (aracılık oranı)

Serum albümin düzeyine göre yapılan tabakalı analizlerde, GK kullanımının belirsiz QFT sonuçları üzerindeki etkisinin albümin düzeyine bağlı olarak anlamlı biçimde değiştiği gözlendi. Albümini korunmuş hastalarda (≥3.5 g/dL) GK kullanımı belirsiz sonuçlarla yalnızca zayıf ve istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki gösterirken (OR 1.25, %95 GA 0.45–3.44), hipoalbuminemik hastalarda (<3.5 g/dL) GK kullanımı belirsiz sonuç olasılığında belirgin bir artışla ilişkiliydi (OR 6.01, %95 GA 1.12–32.24).

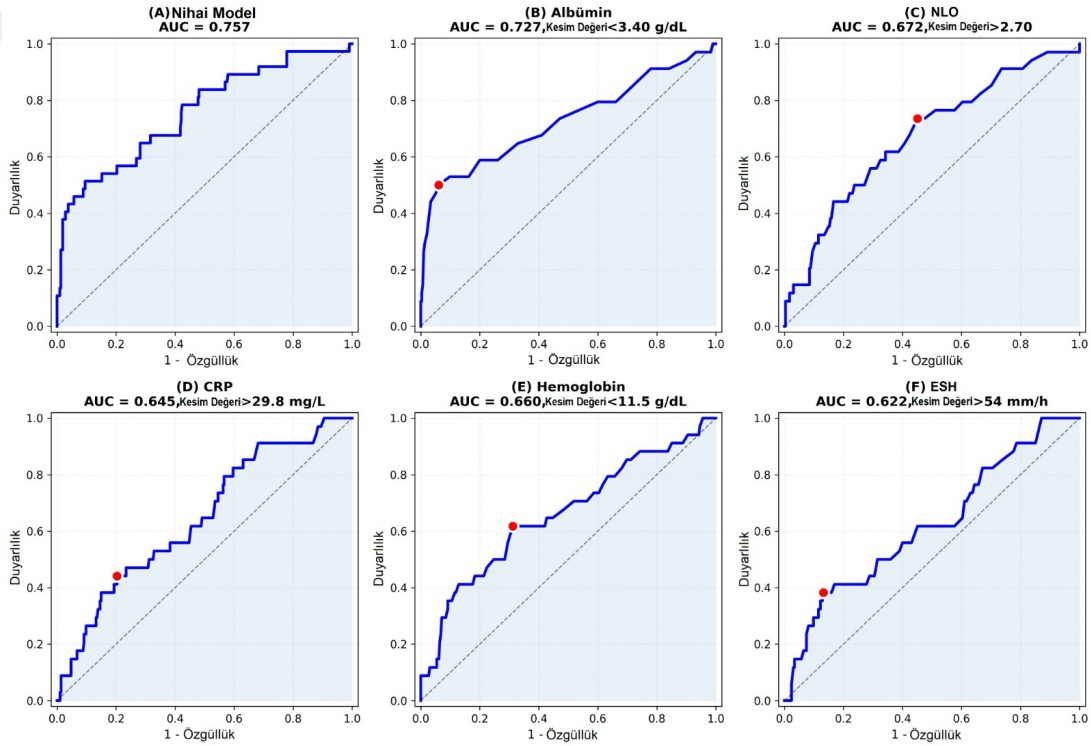
Belirsiz QFT sonucunu öngörmeye yönelik parsimoniyöz (yalın) bir tahmin modeli, albümin, NLO ve GK kullanımını içerecek şekilde değerlendirildi. Ayırt edicilik, Youden indeksine dayalı eşik değerler kullanılarak AUC ile nicelendirildi. Karar eğrisi analizi ile, aşağıdaki modellerin net klinik yararı karşılaştırıldı.

- Serum albümin, NLO ve GK kullanımını içeren nihai model
- Yalnızca serum albümin
- NLO

- CRP
- Hemoglobin
- ESH

ROC analizlerinde, albümin, NLO, CRP, hemoglobin ve ESH tek başına orta düzeyde ayırt edici performans gösterirken (AUC: 0,62–0,73), albümin, NLO ve GK kullanımını içeren nihai model en yüksek ayırt ediciliği sağlamış (AUC=0,757) ve belirsiz QFT sonuçlarını öngörmede tekil biyobelirteçlere kıyasla daha üstün performans göstermiştir (Şekil 3).

Şekil 3. Belirsiz QFT Sonuçlarını Öngörmeye Yönelik ROC Eğrileri



Şekil 3. Belirsiz QFT Sonuçlarını Öngörmede Ayırt Edici Performans

Açıklama: Bu alanda, bireysel biyobelirteçlerin ve nihai çok değişkenli modelin belirsiz QFT sonuçlarını ayırt etme yeteneğini gösteren ROC (receiver operating characteristic) eğrileri sunulmaktadır.

(A) Serum albümin, NLO ve glukokortikoid kullanımını içeren nihai model
(B) Yalnızca serum albümin
(C) NLO
(D) CRP
(E) Hemoglobin
(F) ESH

Eğriler üzerindeki noktalar, Youden indeksine göre belirlenen en uygun eşik değerleri göstermektedir. En yüksek ayırt edici performans, nihai modele aittir.

4.11. Belirli QFT Sonuçları Arasında QFT Pozitifliğinin Belirleyicileri

Belirli QFT sonucu olan hastalar arasında, 311 hastanın (45 pozitif, 266 negatif) kovaryat verileri eksiksizdi ve bu hastalar ayrı bir çok değişkenli Firth regresyon analizine dahil edildi (Tablo 9).

Artan yaş, QFT pozitifliğinin tek bağımsız öngördürücüsü olarak bulundu (ayarlanmış OR 1.05, her yıl için; %95 güven aralığı 1.02–1.08, p<0.001).

Tablo 9. QFT Pozitifliği (Pozitif vs Negatif) için Çok Değişkenli Firth Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Düzeltilmiş OR (95% CI)	p-değeri
Yaş	1.05 (1.02–1.08)	<0.001
Erkek cinsiyet	1.72 (0.82–3.57)	0.15
Hastalık süresi	0.99 (0.95–1.02)	0.48
Albümin (g/dL)	0.73 (0.29–1.80)	0.50
CRP (sürekli)	1.00 (0.99–1.01)	0.93
NLO (sürekli)	0.77 (0.56–1.03)	0.10
Glukokortikoid kullanımı	0.64 (0.27–1.48)	0.29
csDMARD kullanımı	1.62 (0.74–3.70)	0.23
bDMARD kullanımı	0.39 (0.003–3.77)	0.49

4.12. TDT

Çalışma kapsamında 81 hastada TDT uygulandı. Bu hastaların 56'sında (%69) TDT sonucu pozitif (≥5 mm) olarak saptandı. TDT ile QFT-Plus test sonuçları arasındaki uyum değerlendirildiğinde, kappa katsayısı 0,129 olarak hesaplanmış olup, bu değer iki test arasındaki uyumun zayıf düzeyde olduğunu göstermektedir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, tüberkülozun endemik olduğu bir ülkede, İRH tanısı almış 518 erişkin hastada QFT-Plus test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve testin belirsiz sonuç verme sıklığı ile bu sonuçlarla ilişkili klinik risk faktörleri analiz edilmiştir.

Normal (immünkompetan) popülasyonda IGRA testlerinde belirsiz sonuç oranı genellikle düşüktür ve çoğu çalışmada %2'nin altındadır (40,41). Ancak inflamatuar hastalık grupları ile yapılan çalışmalarda bu oranın artmış olarak gözlendiği bilinmektedir. Çalışmamızda QFT-Plus testi uygulanan hastaların %7,9'unda sonuç belirsiz olarak saptanmıştır. İnflamatuvar hastalıklarda QFT testinde belirsiz sonuç oranlarını değerlendiren çalışmalarda; SLE hastalarında bu oran %2,5–4 aralığında (42,43), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalarda QFT belirsizlik oranı %0,9–7,6 aralığında (44–47), RA'da %5-7 (48,49), aksiyal SpA'da %1,3-4 aralığında rapor edilmiştir (48,50). Farklı İRH dahil edildiği çalışmalarda ise belirsiz sonuç oranları %4,8–17,6 arasında değişmektedir (5,51,52). Ayrıca COVID-19 hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda da QFT testinde belirsiz sonuç oranlarının genel popülasyona kıyasla arttığı ve %10 düzeyine ulaştığı bildirilmiştir (6).

Çalışmamızdaki belirsiz oranı (%7,9) ise diğer çalışmalardaki hasta oranlarına göre oranına kıyasla kısmen yüksektir. Bu farklılık, özellikle çalışmamızda yer alan hasta grubunun farklı İRH içeriyor olmasından ileri gelebilir. Çalışmamızda yer alan sistemik vaskülit, BDH ve otoinflamatuar hastalık tanılı hastalarda QFT testinde belirsizlik oranı başı çekerken (sırasıyla %17, %16,7 ve %16.1), SpA hastalarında bu oran 4.4 olarak tespit edildi. Sistemik vaskülitlerde, BDH'larda ve otoinflamatuar hastalıklarda, belirsiz QFT sonucu alma olasılığı SpA'lara göre yaklaşık dört kat daha fazla tespit edildi (Şekil 1). Buna karşılık, RA hastaları ile SpA grupları benzerdir. Türkiye'de sadece SpA hastalarıyla yapılan bir başka çalışma olan Özsoy ve ark. (2025) ile karşılaştırıldığında, belirsiz sonuç oranı çalışmamıza göre düşük seviyede gözlenmiştir (%1,3) (50). Rousset ve arkadaşlarının (2020) vaskülitli hastalarda yürüttüğü çalışmada da QFT testinde yüksek oranda belirsiz sonuç gözlendiği bildirilmiş ve bu durumun, yine hastalığa özgü immün yetersizlikle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (53).

Çalışmamızda belirsiz olarak sınıflandırılan tüm QFT sonuçları incelendiğinde, bu sonuçların ortak olarak mitojen tüpüne karşı yetersiz interferon-γ yanıtı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. QFT-Plus testi IFN-γ yanıtını değerlendiren bir testtir. SLE ve Behçet hastalığı gibi vaskülitler, interferon yolaklarının aktive olduğu interferonopatik hastalıklar olarak bilinen ve kronik tip I interferon imzasının hakim olduğu hastalıklardır. Bu grup hastalıklarda T-hücre disfonksiyonu ve sitokin dengesizliği hücresel immün yanıtın niteliğini değiştirebilir (54,55). Kronik immün aktivasyonun uzun vadede T-hücre proliferasyonunu ve efektör fonksiyonları azalttığı ve fonksiyonel tükenmeye yol açtığı gösterilmiştir (56). Bu bağlamda, söz konusu interferonopatik ve kronik inflamatuvar ortamın, IGRA testinde mitojen tüpüne karşı yeterli IFN-γ üretimini sınırlayarak belirsiz sonuçlara zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca literatürde otoinflamatuvar hastalıklarda IGRA üzerine yapılmış özgül çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda, otoinflamatuar hastalığı olan 31 hastada QFT pozitifliğinin hiç gözlenmemesi ve belirsiz sonuç oranının anlamlı şekilde yüksek olması (%16,1), bu hasta grubunun IGRA testine farklı immünolojik profillerle yanıt verdiğini göstermektedir. Otoinflamatuar hastalıklarda IL-1 inhibisyonu, IFN-γ üretimini dolaylı olarak etkileyebilecek bir mekanizma olabilir, bu grup hastalarda IGRA testinin tanısal doğruluğu sınırlı olabilir. Bu alanda prospektif, mekanistik ve kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir.

Çalışmada belirsiz sonuçları etkileyen inflamasyon göstergeleri değerlendirildiğinde, belirsiz QFT test sonucu veren hastalarda CRP düzeylerinin, (ort 45,0 ± 52,0 mg/L, $p < 0.001$), serum albumin değerlerinin (ort 3.52±0.79, $p < 0.001$) ve NLO değerlerinin (ort 6,60 ± 8,19, $p < 0.001$) öne çıktığı görüldü. Bu durum, aktif inflamasyonun ve sistemik immün yanıtın belirsiz test sonuçlarına yol açabileceğini düşündürmektedir. Birincil çok değişkenli modellerde, inflamatuvar yük göstergeleri (CRP, NLO) düzeltilmemiş analizlerde belirsiz QFT sonuçları ile ilişkili bulundu, ancak lojistik regresyon analizleri sonrasında bu ilişkinin kaybolduğu görüldü; buna karşılık serum albümin güçlü ilişkisini korudu. Serum CRP'nin, nedensel aracılık ayrıştırma analizlerinde belirsiz QFT sonuçlarında sadece hipoalbüminemi üzerinden dolaylı etkiye sahip olduğu gözlendi. Bu bulgu, özellikle 'kronik' inflamasyonun güçlü olduğu durumlarda testin mitojen tüpüne karşı zayıf yanıtla sonuçlanabileceğini

ve bu nedenle testin belirsiz olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Bu örüntü, sistemik inflamasyonun, sistemik rezervin bir göstergesi ve negatif akut faz reaktanı olarak, serum albümin düzeyini azalttığı ve bunun da dolaylı olarak interferon-γ yanıtının belirsiz çıkma olasılığını artırdığını düşündürmektedir. Süreğen inflamasyon ve immün aktivasyon başlangıçta immün sistemi uyarıyor gibi görünse de, uzun vadede T-hücre proliferasyonu ve efektör fonksiyonlarında azalmaya yol açarak mitojen uyarısına karşı yetersiz IFN-γ üretimi ile sonuçlanabilir (57). Bu çerçevede, serum albüminin tek başına baskın belirteç olarak saptanması, kronik inflamatuvar yükün hücresel immün rezerv üzerindeki etkisini yansıtan bütüncül bir biyobelirteç rolü üstlendiğini düşündürmektedir.

Serum albümin, yalnızca beslenme durumu değil, aynı zamanda kronik inflamasyon ve sistemik hastalık yükünü de yansıtan bir biyobelirteçtir. Düşük albümin düzeyleri, lenfosit fonksiyonu ve T hücresi yanıtında azalma ile ilişkilidir. Geçmişte Jacquier ve ark. (2022) tarafından yürütülen çalışmada, düşük serum albümin düzeylerinin QFT testinde belirsiz sonuç alma riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiş ve bu durumun, sistemik inflamasyonun hücresel immünite üzerindeki baskılayıcı etkilerine bağlı olabileceği belirtilmiştir (4). Benzer şekilde, Román-Montes ve ark. (2025) belirsiz QFT sonuçlarının analizinde düşük serum albümin düzeylerini risk faktörü olarak tanımlamış; özellikle hastanede yatan, inflamatuvar yükü yüksek veya immünsüpresif tedavi alan bireylerde bu etkinin daha belirgin olduğunu vurgulamıştır (6). Bellagha ve ark'nın çalışmasında düşük serum albümin düzeyinin (<35 g/L) QFT testinde belirsiz sonuç riski ile 7,7 kat artmış odds oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (OR: 7,7; %95 GA: 3,8–15,7). Araştırmacılar bu ilişkiyi, düşük albüminin sistemik bağışıklık cevabındaki yetersizliği yansıtmasıyla açıklamışlardır (5). Yine, Ahn ve ark. (2021) tarafından romatolojik hastalıklara sahip erişkin bireylerde yürütülen kapsamlı bir çalışmada da, serum albümin düzeyinin QFT test sonuçları üzerindeki belirleyici etkisi açıkça ortaya konmuştur. Araştırmada, özellikle aktif hastalık döneminde GK ve immünsüpresif tedavi altında olan bireylerde serum albümin düzeylerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve bu düşüklüğün, QFT testinin belirsiz sonuçlanma riskini artırdığı gösterilmiştir (3).

Çalışmamızda, QFT-Plus testinde belirsiz sonuç veren hastaların %65,9'unun GK tedavisi aldığı saptanmıştır. Bu oran, diğer test gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksektir ($p = 0.005$). Tek değişkenli regresyon analizi ile GK tedavisi alan hastalarda, belirsiz sonuç görülme riski artmış olup, bu durum çok değişkenli analizlerde desteklenmemiştir. Ancak ana belirleyici olan hipoalbüminemi varlığında hastalara GK kullanımı da eşlik ediyorsa QFT belirsizliği için bir faktör olarak tespit edilmiştir. GK'ler, lenfosit fonksiyonlarını baskılayarak hücresel immün yanıtı azaltır. Bu durum, QFT-Plus testinde kullanılan mitojen tüpüne karşı beklenen IFN-γ salınımının yeterli olmamasına ve sonuçların belirsiz kategorisine düşmesine yol açabilir. Ramos ve ark. (2013) GK tedavisi altındaki inflamatuvar hastalıklar grubunda QFT testinde belirsiz sonuç oranlarının belirgin şekilde arttığını rapor etmiş; GK dozu ve süresinin bu etkiyi güçlendiren faktörler olduğunu belirtmiştir (58). Ancak bu konuda literatürdeki tüm çalışmalar aynı yönde sonuç vermemektedir. Örneğin, Bellagha ve ark. (2024) tarafından inflamatuvar hastalıklar grubunda yürütülen büyük ölçekli bir çalışmada, GK kullanımı ile QFT-Plus testinde belirsiz sonuçlar arasında yapılan çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, bazı hasta gruplarında GK'lerin QFT testi üzerindeki etkisinin daha sınırlı olabileceğine işaret etse de bu çalışmada kullanılan hasta popülasyonunun heterojen yapısı ve tedavi dozlarının net tanımlanmamış olması, sonuçların yorumunu sınırlayabilir (5). IGRA sonuçları üzerine immunsupresif tedavinin etkisini değerlendirldiği bir meta-analizde (59), GK kullanımı belirsiz sonuçlar üzerinde etkisiz olarak sonuçlanmıştır. Meta-analizin sonuçlarına göre pozitif IGRA testleri immunsupresiflerden etkilenmekte ve romatolojik hasta grubunda yalancı negatiflik görülmekte, ancak belirsiz durumlar sadece hastanın kendine ait özelliklerinden etkilenmektedir. Aksine bazı çalışmalar günlük yaklaşık 7.5–10 mg prednizon dozunun T-hücre yanıtını baskılamaya yeterli olabileceğini ve bunun IGRA testlerini olumsuz etkileyebileceğini öne sürmektedir (60,61). Bu bağlamda, çalışmamızda belirsiz sonuçların yüksek oranda GK tedavisi alan hastalarda gözlenmesi, genel olarak literatürde bildirilen immünsüpresif etkilerle tutarlıdır; ancak özellikle hipoalbüminemisi olan hastalarda GK tedavi varlığının QFT belirsiz sonuç riskine katkı sağladığı göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda, QFT test sonuçları için csDMARD kullanımı ($p = 0.28$) ve bDMARD kullanımı ($p = 0.10$) açısından test grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda ilk QFT-Plus test sonucu belirsiz olarak saptanan hastalarda testin tekrarlandığı olgular incelendiğinde, bu hastaların %75'inde test sonucunun negatifleştiği, %10'unda pozitifleştiği ve %15'inde ise belirsiz sonucun devam ettiği görülmüştür. Bu bulgular, testin belirsiz sonuç verme potansiyelinin çoğunlukla geçici olduğunu ve özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bu sonucun zamanla değişebileceğini göstermektedir. Guo ve ark. (2025) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde, belirsiz sonuçlanan QFT testlerinin tekrarlandığı hastalarda sonuçların %60,7 oranında negatifleştiği, %3,6 oranında pozitifleştiği ve %31,1 oranında ise belirsizliğin devam ettiği ortaya konmuştur (62). Bu veriler ışığında, belirsiz test sonucunun tek başına LTBE açısından belirleyici olmadığı, bu olgularda testin tekrar edilmesinin tanısal değeri artırdığı ve klinik karar sürecini yönlendirmede önemli rol oynadığı söylenebilir.

Çalışmamızda, ilk belirsiz QFT-Plus testinden tekrar test yapılana kadar geçen sürenin medyan değeri 22 (7- 394) gün arasında değiştiği görülmüştür. Bu sürenin pozitifleşen hastalarda ortalama 19 gün, negatife dönen hastalarda ise ortalama 86 gün iken tekrarda belirsiz çıkma süresi medyan 13 gün (13-37) olduğu saptanmıştır. Román-Montes ve ark. (2025) çalışmasında da, belirsiz QFT-Plus sonucu alan 352 hastanın yalnızca %37'sine tekrar test yapılmıştır. Bu hastaların %62'si negatifleşmiş, %5'i pozitifleşmiş, %32.5'i ise yeniden belirsiz sonuç almıştır. Özellikle, ilk testten sonraki 30 gün içinde tekrar test yapılan hastalarda belirsizlik oranı daha yüksektir. Özellikle immünsupresyon, inflamasyon ve biyolojik değişkenlerin test tepkisini zamansal olarak etkilediği belirtilmiş, Testin çok kısa sürede tekrarlanması durumunda, immun sistem yanıtının benzer olması nedeniyle sonuçların değişmeyebileceği vurgulanmıştır (6). Bu bağlamda, belirsiz sonuç gelmesi halinde immün sisteminin yeniden toparlandığı ve mitojen yanıtının düzeldiği dönemde testin yenşiden yapılmasının uygun olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, QFT-Plus testi pozitif çıkan hastaların yaş ortalamasının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($58,0 \pm 14,1$ yıl, $p < 0.001$). Bu bulgu,

LTBE riskinin yaşla birlikte arttığını ortaya koymakta olup, önceki çalışmalarla da paralellik göstermektedir. Bu durumu destekleyen çalışmalardan biri olan Jung ve arkadaşlarının 2017 yılında TNF-α bloker tedavisi alan hastalarda yaptığı araştırmada, yaşın QFT pozitifliği ile anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir (63).

Bu çalışmada, QFT pozitif saptanmasında yaş tek bağımsız faktör olarak ortaya çıktı. Özellikle yaş ilerledikçe *M. tuberculosis* ile yaşam boyu karşılaşma olasılığı artmakta, aynı zamanda bağışıklık sisteminde meydana gelen yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle latent enfeksiyonun daha sık görülmesi mümkün olmaktadır. Bu tablo otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar grubunda yapılan diğer çalışmalarla da uyum göstermektedir (5).

Güncel literatür incelendiğinde, romatolojik hastalık alt gruplarına göre QFT-Plus test sonuçlarının ayrıntılı dağılımını sunan çalışmaların sayıca oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Mevcut verilerin çoğu, ya yalnızca RA ya da SpA gibi tek bir tanı grubuna odaklanmakta (Özsoy ve ark., 2025) ya da farklı romatolojik hastalıkları kapsayan çalışmalarda (Ahn ve ark., 2021; Bellagha ve ark., 2024) pozitiflik ve belirsizlik oranları toplu olarak bildirilmekte, alt gruplar arası ayrıntılı analizler sunulmamaktadır. Bu nedenle, romatizmal hastalıklarda QFT-Plus testinin tanıya özgü performansını ortaya koyan karşılaştırmalı veriler sınırlıdır (3,5,50). Çalışmamız bu eksikliği gidermekte, sistemik vaskülit, BDH, otoinflamatuar hastalıklar, RA ve SpA gibi farklı İRH gruplarında QFT belirsiz oranlarını ayrı ayrı raporlayarak, bu tanıların test performansı üzerindeki özgül etkilerini karşılaştırmalı şekilde değerlendiren nadir çalışmalardan biri olmaktadır. Özellikle vaskülit, BDH ve otoinflamatuar hastalık gruplarında gözlenen yüksek belirsiz sonuç oranı, testin konak immün sisteminin işlevsel durumunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu yönüyle çalışmamız, IGRA testlerinin yorumlanmasında romatizmal hastalıklara özgü immün profillerin dikkate alınması gerektiğini vurgulayan önemli ve özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamız bazı sınırlılıklar içermektedir. İlk olarak, çalışmanın retrospektif tasarımı, elde edilen bulguların neden-sonuç ilişkisi içinde yorumlanmasını sınırlamaktadır. Bu bağlamda, tespit edilen ilişkiler nedensellikten ziyade gözlemsel düzeyde değerlendirilmeli ve ileriye dönük çalışmalarda desteklenmelidir. İkinci

olarak, araştırma tek merkezli olarak yürütülmüştür. Bu durum, hasta örnekleminin demografik ve klinik çeşitliliğini sınırlamakta ve sonuçların farklı sağlık kurumlarına ya da coğrafi bölgelere doğrudan genellenebilirliğini azaltmaktadır. Üçüncü olarak, GK ve diğer immünsüpresif tedavilere ilişkin veriler doz, süre ve uygulama zamanı gibi detayları içermemektedir. Oysa bu faktörler, testin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini ve dolayısıyla QFT sonuçlarını doğrudan etkileyebilmektedir. Çalışmadaki romatolojik hastalık alt grupları arasındaki örneklem dağılımı da homojen değildir. Bazı alt tanı gruplarında hasta sayısının sınırlı olması, bu gruplar için yapılan analizlerin gücünü zayıflatmaktadır. Ayrıca, test performansını etkileyebilecek T hücresi yanıtı gibi ileri düzey immünolojik belirteçler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu durum, testin biyolojik yanıt mekanizmalarının derinlemesine değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Bir diğer önemli sınırlılık, QFT-Plus testinde belirsiz sonuç saptanan tüm hastalarda testin tekrar edilmemiş olmasıdır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışma, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda QFT-Plus test performansının esas olarak konak sistemik rezervi ve inflamasyon yükünü yansıtan biyobelirteçlere bağımlı olduğunu göstermektedir. Bulgularımız, özellikle hipoalbumineminin belirsiz IGRA sonuçlarının temel belirleyicisi olduğunu ve kronik inflamasyonun T-hücre fonksiyonu üzerindeki kümülatif etkisini yansıtan ve mitojen yanıt kapasitesini dolaylı olarak temsil eden bir gösterge niteliğinde olduğunu desteklemektedir. Ayrıca interferon yolaklarının belirgin aktivasyonu ile karakterize inflamatuar hastalıklarda gözlenen hücresel immün düzensizliklerin, mitojen yanıt yetersizliği üzerinden IGRA performansını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu çerçevede, IGRA sonuçlarının yorumlanmasında romatizmal hastalığa özgü immün profillerin ve hastanın inflamatuvar durumunun dikkate alınması klinik açıdan önem taşımaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Harrison'ın İç Hastalıkları Prensipleri, 21. Baskı | AccessMedicine | McGraw Hill Tıp Fakültesi [Internet]. [cited 2025 Dec 28]. Available from: https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=3095
2. Murray RP, Rosenthal SK, Pfaller AM. MEDICAL MICROBIOLOGY, 1O th Edition [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 2]. Available from: https://www.nobelkitabevi.com.tr/mikrobiyoloji-immunoloji-kitaplari/27308-medical-microbiology10th-edition.html
3. Ahn SS, Kim HW, Park Y. Frequency and Factors of Indeterminate QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold PLUS Test Results in Rheumatic Diseases. J Clin Med. 2021 Oct 1;10(19). doi:10.3390/JCM10194357 PubMed PMID: 34640376.
4. Jacquier M, Binquet C, Manoha C, Audia S, Simonet-Lamm AL, Casenaz A, et al. Beyond QuantiFERON-TB Results, the Added Value of a Weak Mitogen Response. Front Med (Lausanne). 2022 May 30;9. doi:10.3389/FMED.2022.876864/PDF
5. Bellagha R, Dhaouadi T, Riahi A, Ben Rehouma W, Jedidi H, Mouelhi L, et al. A regression predictive model for QuantiFERON-TB Gold Plus® indeterminate results in immunosuppressed patients. SAGE Open Med. 2024 Jan 1;12:20503121241279116. doi:10.1177/20503121241279116 PubMed PMID: 39263635.
6. Román-Montes CM, Tamez-Torres KM, Guaracha-Basañez GA, Ordinola-Navarro A, Ortiz-Bustamante MA, Rajme-López S, et al. Factors associated with indeterminate QuantiFERON-TB Gold Plus Test results during the COVID-19 pandemic. PLoS One. 2025 Jul 1;20(7). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0326615 PubMed PMID: 40690446.
7. Sester M, Altet-Gomez N, Andersen ÅB, Arias-Guillén M, Avsar K, Bakken Kran AM, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of the QuantiFERON-TB gold plus assay for tuberculosis in immunocompromised individuals: a prospective TBnet study. The Lancet Regional Health - Europe. 2025 Oct 1;57. doi:10.1016/j.lanepe.2025.101416
8. Feuchtenberger M, Kovacs MS, Nigg A, Schäfer A. Detection of substantial numbers of latent tuberculosis and positive hepatitis B serology results in rheumatology patients preparing to receive intensified immunosuppressive therapy in a low-prevalence country: why screening still matters. Clinical Rheumatology 2025 44:4. 2025 Feb 25;44(4):1851–9. doi:10.1007/S10067-025-07350-X PubMed PMID: 39998600.
9. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OYC, Gernaey AM, et al. Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. PLoS One. 2008 Oct 15;3(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0003426 PubMed PMID: 18923677.
10. Global Tuberculosis Report 2025 [Internet]. [cited 2026 Jan 2]. Available from: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025
11. Yigci D, Kayı İ, Demiroğlu YZ, Kutlu M, Kılıçaslan Z, Ergönül Ö. Tuberculosis in Turkiye: Epidemiological insights and recommendations for

progress. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2025 Oct 1;44(10):2323–30. doi:10.1007/S10096-025-05201-W PubMed PMID: 40663275.
12. Tille PM., Bailey WRobert, Scott EG. Bailey & Scott's diagnostic microbiology. 2026;1205.
13. Miggiano R, Rizzi M, Ferraris DM. Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis, Infection Prevention and Treatment. Pathogens. 2020 May 1;9(5). doi:10.3390/PATHOGENS9050385 PubMed PMID: 32443469.
14. Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. Int J Mol Sci. 2023 Mar 1;24(6):5202. doi:10.3390/IJMS24065202 PubMed PMID: 36982277.
15. Kireev FD, Lopatnikova JA, Alshevskaya AA, Sennikov S V. Role of Tumor Necrosis Factor in Tuberculosis. Biomolecules 2025, Vol 15, Page 709. 2025 May 12;15(5):709. doi:10.3390/biom15050709 PubMed PMID: 40427602.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1, Prevention : tuberculosis preventive treatment. 2024;246.
17. Cai S, Yan T, Yang Y, Guo X, Li X, Chen H, et al. Effect of BCG vaccination on the progression of latent tuberculosis infection to active disease in contacts: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2025 Dec 24. doi:10.1186/S12879-025-12318-Y PubMed PMID: 41444517.
18. Rajamanickam A, Daniel EA, Gupte N, Thiruvengadam K, Chandrasekaran P, Pattabiraman S, et al. Plasma biomarkers CRP, iFABP, and zonulin as predictors of tuberculosis progression in household contacts of pulmonary TB patients. Tuberculosis. 2026 Jan 1;156. doi:10.1016/j.tube.2025.102720 PubMed PMID: 41411750.
19. Sorohan BM, Tacu D, Bucșa C, Asavei A, Crăciun T, Borboșanu N, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes of Active Tuberculosis in Kidney Transplant Recipients From Romania: A Single-Center Study. Transpl Infect Dis. 2025. doi:10.1111/TID.70156 PubMed PMID: 41427615.
20. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. 2016 Oct 27;2. doi:10.1038/NRDP.2016.76 PubMed PMID: 27784885.
21. Shin E, Ha C, Seo J Do, Kim H, Hur M, Yun YM, et al. A detailed analysis of borderline results in the QuantiFERON-TB Gold-Plus assay incorporating longitudinal follow-up: intermediate-burden setting. Soria J, editor. Microbiol Spectr. 2025 Dec 18. doi:10.1128/SPECTRUM.02675-25 PubMed PMID: 41410477.
22. Rusmariza O, Massi MN, Sjahril R, Handayani, Muttaqin Z, Madjid B, et al. Diagnostic Potential of miR-146a-5p in Differentiating Active and Latent Tuberculosis Infections: A Cross-sectional Study. Int J Mycobacteriol. 2025 Oct 1;14(4):382–9. doi:10.4103/IJMY.IJMY_189_25 PubMed PMID: 41411388.
23. De la Peña Galindo N, Valdez SC, Neira CS, Calderon HB, Sanchez GS, Pelaez FP, et al. IL-5 and IP-10 Detected in Quantiferon Supernatants Distinguish Latent Tuberculosis from Healthy Individuals in Areas with High Burden in Lima, Peru. Pathogens. 2025 Dec 1;14(12). doi:10.3390/PATHOGENS14121225 PubMed PMID: 41471181.
24. Ji X, Hu L, Wang Y, Man S, Liu X, Song C, et al. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and targeted drugs:

meta-analysis of randomized clinical trials. Chin Med J (Engl). 2022 Feb 20;135(4):409–15. doi:10.1097/CM9.0000000000001948 PubMed PMID: 35194004.
25. Song YK, Lee J, Jo J, Kwon JW. Comparison of active tuberculosis occurrence associated with Janus kinase inhibitors and biological DMARDs in rheumatoid arthritis. RMD Open. 2024 Apr 12;10(2). doi:10.1136/rmdopen-2023-003946 PubMed PMID: 38609319.
26. Hai BB, Le Anh T, Thu PNT, Van HN, Van GV, Van DH. Latent and active tuberculosis development in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic disease-modifying antirheumatic drugs: A single-center prospective study. PLoS One. 2024 Jan 1;19(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0295048 PubMed PMID: 38206946.
27. Shin A, Lee YJ, Lee EB, Song YW, Kim SC, Kang EH. Tuberculosis risk with biologics by screening-guided preventive strategy in rheumatoid arthritis under intermediate tuberculosis burden. Rheumatology (Oxford). 2021 Jun 1;60(6):2755–64. doi:10.1093/rheumatology/keaa702 PubMed PMID: 33188421.
28. Selvaraj S, N.S. J. Recent developments in diagnosis of Mycobacterium tuberculosis: an overview. Pathog Glob Health. 2025 Dec 30;1–13. doi:10.1080/20477724.2025.2606469 PubMed PMID: 41468522.
29. Madero L, Bastón I, Brunet-Mas E, Calafat M. Tuberculosis y enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2025 Oct;502587. doi:10.1016/j.gastrohep.2025.502587
30. Health O. Interferon-Gamma Release Assay Testing for Latent Tuberculosis Infection?
31. Igari H, Ishikawa S, Nakazawa T, Oya Y, Futami H, Tsuyuzaki M, et al. Lymphocyte subset analysis in QuantiFERON-TB Gold Plus and T-Spot.TB for latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis. Journal of Infection and Chemotherapy. 2018 Feb 1;24(2):110–6. doi:10.1016/j.jiac.2017.09.012 PubMed PMID: 29054459.
32. Nolt D, Starke JR. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. Pediatrics. 2021 Dec 1;148(6). doi:10.1542/PEDS.2021-054663 PubMed PMID: 34851422.
33. Bin C, Chee -Eng, Kyi-Win K, Tan S, Wang YT. QuantiFERON-TB Gold Plus CD8+ T cell responses in contacts with tuberculosis disease and recent tuberculosis infection. Obar JJ, editor. Microbiol Spectr. 2025 Dec 2;13(12). doi:10.1128/SPECTRUM.01353-25 PubMed PMID: 41114592.
34. Tsuyuzaki M, Igari H, Okada N, Suzuki K. Role of CD8 T-cell in immune response to tuberculosis-specific antigen in QuantiFERON-TB Gold Plus. Journal of Infection and Chemotherapy. 2020 Jun 1;26(6):570–4. doi:10.1016/j.jiac.2020.01.011 PubMed PMID: 32067903.
35. Pérez-Recio S, Pallarès N, Grijota-Camino MD, Sánchez-Montalvá A, Barcia L, Campos-Gutiérrez S, et al. Identification of Recent Tuberculosis Exposure Using QuantiFERON-TB Gold Plus, a Multicenter Study on behalf of the ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC) and the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Clinical Microb…. 2021. doi:10.1128/Spectrum.00972-21

36. Gaifer Z, Alharbi SA, Alharbi L, Jafar HK, Demyati MW, Aljehani BH, et al. Concordance and Interferon-gamma Response Variability between TB1 and TB2 in the QuantiFERON-TB Gold Plus Assay: Insights Across Clinical Subgroups. Int J Mycobacteriol. 2025 Jul 1;14(3):253–60. doi:10.4103/IJMY.IJMY_80_25 PubMed PMID: 40953203.
37. Hassan AB, Hamid RM, Alamien SH, Khalil NA, Saif DS, Elfaki M, et al. Predictive Biomarkers of Methotrexate Treatment Response in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Metabolites. 2025 Nov 1;15(11):715. doi:10.3390/metabo15110715
38. Akgul O, Bodur H, Ataman S, Yurdakul FG, Capkin E, Gurer G, et al. Clinical performance of ASAS Health Index in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: real-world evidence from Multicenter Nationwide Registry. Rheumatol Int. 2020 Nov 1;40(11):1793–801. doi:10.1007/s00296-020-04680-8 PubMed PMID: 32814986.
39. Duruöz MT, Nas K, Acer Kasman S, Uzun E, Gezer HH. Validity and psychometric characteristics of the psoriatic arthritis quality of life (PSAQoL) questionnaire in the Turkish population. Rheumatol Int. 2025 Jul 1;45(7). doi:10.1007/s00296-025-05911-6 PubMed PMID: 40522512.
40. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, et al. Interferon-γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. J Infect Dis. 2011 Nov 15;204 Suppl 4(Suppl 4). doi:10.1093/infdis/jir410 PubMed PMID: 21996694.
41. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, Cohn DL, Daley CL, 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 Jan 15;64(2):e1–33. doi:10.1093/cid/ciw694 PubMed PMID: 27932390.
42. Arenas Miras MDM, Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Gamiz P, Jiménez-Alonso J. Diagnosis of latent tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus: T.SPOT.TB versus tuberculin skin test. Biomed Res Int. 2014;2014. doi:10.1155/2014/291031 PubMed PMID: 25009813.
43. Yilmaz N, Zehra Aydin S, Inanc N, Karakurt S, Direskeneli H, Yavuz S. Comparison of QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test for the identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in lupus patients. Lupus. 2012 Apr;21(5):491–5. doi:10.1177/0961203311430700 PubMed PMID: 22140142.
44. Arias-Guillén M, Riestra S, De Francisco R, Palacios JJ, Belda J, Escalante P, et al. T-cell profiling and the immunodiagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2014 Feb;20(2):329–38. doi:10.1097/01.MIB.0000438429.38423.62 PubMed PMID: 24378597.
45. Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W, et al. Factors impacting the results of interferon-γ release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jan;17(1):84–90. doi:10.1002/ibd.21427 PubMed PMID: 20722065.

46. Wong SH, Ip M, Tang W, Lin Z, Kee C, Hung E, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2014 Nov 1;20(11):2067–72. doi:10.1097/MIB.0000000000000147 PubMed PMID: 25159454.
47. Andrisani G, Armuzzi A, Papa A, Marzo M, Felice C, Pugliese D, et al. Comparison of Quantiferon-TB Gold versus Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Inammatory Bowel Disease Patients. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2026 Feb 17];22(1):21–5. Available from: https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2013.1.7
48. Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S, Atagunduz P, Yavuz S, Direskeneli H. Agreement between quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Journal of Rheumatology. 2009 Dec;36(12):2675–81. doi:10.3899/jrheum.090268 PubMed PMID: 19918035.
49. Hakimian S, Popov Y, Rupawala AH, Salomon-Escoto K, Hatch S, Pellish R. The conundrum of indeterminate QuantiFERON-TB Gold results before anti-tumor necrosis factor initiation. Biologics. 2018 Feb 27;12:61–7. doi:10.2147/BTT.S150958 PubMed PMID: 29520131.
50. Ozsoy Z, Ozdemir A, Ekici M, Bilgin E, Eken A, Saribas Z, et al. QuantiFERON-TB Gold Plus for screening and monitoring latent tuberculosis infection in spondyloarthritis patients. J Infect Dev Ctries. 2025 May 1;19(5):739–46. doi:10.3855/JIDC.21027 PubMed PMID: 40452535.
51. Casas S, Andreu A, Juanola X, Bordas X, Alcaide F, Moure R, et al. Diagnosis of tuberculosis infection by tuberculin skin test and a whole-blood interferon-γ release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor-α therapy. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 Sep;71(1):57–65. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.020 PubMed PMID: 21851871.
52. Scrivo R, Sauzullo I, Mengoni F, Iaiani G, Vestri AR, Priori R, et al. Serial interferon-γ release assays for screening and monitoring of tuberculosis infection during treatment with biologic agents. Clin Rheumatol. 2012 Nov;31(11):1567–75. doi:10.1007/s10067-012-2049-6 PubMed PMID: 22864811.
53. Rousset S, Treiner E, Moulis G, Pugnet G, Astudillo L, Paricaud K, et al. High rate of indeterminate results of the QuantiFERON-TB Gold in-tube test, third generation, in patients with systemic vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2020 May 1;59(5):1006–10. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ390 PubMed PMID: 31518431.
54. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Mar 4;100(5):2610–5. doi:10.1073/pnas.0337679100 PubMed PMID: 12604793.
55. Crow MK. Type I Interferon in the Pathogenesis of Lupus. The Journal of Immunology. 2014 Jun 15;192(12):5459–68. doi:10.4049/jimmunol.1002795 PubMed PMID: 24907379.
56. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. Nat Rev Immunol. 2015 Aug 25;15(8):486–99. doi:10.1038/nri3862 PubMed PMID: 26205583.

57. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. Lancet Infectious Diseases. 2004 Dec 1;4(12):761–76. doi:10.1016/S1473-3099(04)01206-X
58. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, López C, Padilla S, Robledano C, et al. Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON gold in-tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. Clin Exp Med. 2013 Aug;13(3):177–86. doi:10.1007/S10238-012-0192-7 PubMed PMID: 22736247.
59. Wong SH, Gao Q, Tsoi KKF, Wu WKK, Tam LS, Lee N, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. Thorax. 2016 Jan 1;71(1):64–72. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207811 PubMed PMID: 26659461.
60. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. J Rheumatol. 2008;35(5).
61. Kleinert S, Kurzai O, Elias J, Marten K, Engelke C, Feuchtenberger M, et al. Comparison of two interferon-γ release assays and tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis in patients with immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2010 Apr;69(4):782–4. doi:10.1136/ard.2009.113829 PubMed PMID: 20185504.
62. Guo X, Dong Y, Cai S, Xia Y, Zhou Y, Chen X, et al. Repeat testing or additional tuberculin skin tests for management of indeterminate results of interferon-gamma release assays: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2025 Dec 1;25(1). doi:10.1186/S12879-025-11834-1 PubMed PMID: 41184792.
63. Tomio J, Yamana H, Matsui H, Yamashita H, Yoshiyama T, Yasunaga H. Tuberculosis screening prior to anti-tumor necrosis factor therapy among patients with immune-mediated inflammatory diseases in Japan: a longitudinal study using a large-scale health insurance claims database. Int J Rheum Dis. 2017 Nov 1;20(11):1674–83. doi:10.1111/1756-185X.13190 PubMed PMID: 29076252.

8.EKLER

EK-1. Benzerlik Raporu

Sema Çakıroğlu

Makale ithenticate.docx

Dokuz Eylül Üniversitesi

Document Details

Submission ID
trn:oid:::3117:563454997

Submission Date
Mar 4, 2026, 9:27 AM GMT+3

Download Date
Mar 4, 2026, 9:30 AM GMT+3

File Name
Makale ithenticate.docx

File Size
1.6 MB

43 Pages

10,027 Words

69,483 Characters

iThenticate Page 1 of 48 - Cover Page Submission ID trn:oid:::3117:563454997

4% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

3% Internet sources
2% Publications
0% Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

iThenticate Page 2 of 48 - Integrity Overview Submission ID trn:oid:::3117:563454997

EK-2. Etik Kurul

