

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı[§]

Süheyla SÜRÜCÜOĞLU

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Tüberkülozun etkin kontrolünde aktif tüberküloz hastalığı gelişme riski yüksek kişilerde latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı büyük önem taşımaktadır. Günümüzde latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan altın standart bir yöntem yoktur. Tanıda 100 yıldan beri tüberkülin deri testi ve son 10 yıldır interferon gama salınım testleri kullanılmaktadır. Her iki yöntemin de olumlu ve olumsuz yönleri vardır. Testlerin duyarlılıkları benzer olmakla birlikte, aşılanmış kişilerde interferon gama salınım testlerinin özgüllükleri *Mycobacterium tuberculosis*'e özgü olan ve BCG bovis suşunda bulunmayan antijenlerin kullanılması nedeniyle tüberkülin deri testine göre daha yüksektir. Bu makalede latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan testlerin klinik uygulamaları ve geliştirilmekte olan yeni tanı yöntemleri derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Interferon gama salınım testleri, latent tüberküloz enfeksiyonu, tanı, tüberkülin deri testi

SUMMARY

Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection

Diagnosis of latent tuberculosis infection in people who are at increased risk for the development of active disease is very important for the effective control of tuberculosis. There is no gold standard method for the diagnosis of latent tuberculosis infection at the present time. Tuberculin skin test and interferon gamma releasing assays are used for the last 100 and 10 years, respectively, for the diagnosis of tuberculosis. Both tests have advantages and disadvantages. Although the sensitivities of the tests are comparable, the specificity of the interferon gamma releasing assays in BCG vaccinated people is higher than that of tuberculin skin test as a result of using antigens specific to *Mycobacterium tuberculosis* in this test which are not found in BCG bovis strains. In this paper, the clinical applications of the present tests used in the diagnosis of latent tuberculosis infection and new diagnostic methods developed for the diagnosis of latent tuberculosis infection were reviewed.

Key words: Interferon gamma releasing assays, latent tuberculosis infection, diagnosis, tuberculin skin test

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2014 verilerine göre dünyada dokuz milyon tüberküloz (TB) hastası ve iki milyardan fazla latent tüberküloz enfeksiyonlu (LTBE) kişi vardır⁽¹⁾. LTBE'li kişilerin %10'u yaşamlarının bir döneminde tüberküloz hastası olma riskine sahiptir. Her tüberküloz hastasının da 10-20 kişiyi enfekte etme olasılığı vardır. Bu nedenle tüberkülozun kontrolü için LTBE'li kişilerin tanısı ve tedavisi büyük önem taşır. Çünkü koruyucu ilaç tedavisi ile, *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte kişilerde aktif hastalık gelişme riski %75-90 oranında azalmaktadır⁽²⁾. Tüm dünya nüfusunun kitlesel olarak taranarak iki milyardan fazla kişiye koru-

yucu ilaç tedavisi verilmesi olası olmadığından aktif tüberküloz hastalığı gelişme riski yüksek olan LTBE'li kişilerin tanısı önceliklidir.

DSÖ, 2015 yılında yüksek gelirli ve insidansı yüz binde 100'ün altında olan üst-orta gelirli ülkeler için LTBE Yönetimi Rehberi yayınlamıştır⁽³⁾. Ülkemiz de bu grup içinde yer almaktadır. Bu rehber göre (Tablo 1) LTBE yönünden sistematik olarak taranması ve tedavi edilmesi gereken risk grupları şunlardır: Akciğer TB hastası ile yakın zamanda temas eden erişkin ve çocuklar, HIV (+) kişiler, anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) tedavisi başlanacak hastalar, diyaliz tedavisi alanlar, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu yapılacak hastalar ve sili-

Alındığı tarih: 28.05.2015

Kabul tarihi: 21.06.2015

Yazışma adresi: Süheyla Sürücüoğlu, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

e-posta: suheylasurucuoglu@yahoo.com

[§] Bu derleme VII. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu'nda (8-10 Mayıs 2015, Mersin) sunulmuştur.

kozisli hastalar. Bu grup dışında hapisanede kalanlar, sağlık çalışanları, TB insidansı yüksek ülkelerden göç edenler, evsizler ve yasadışı ilaç bağımlıları için de LTBE taraması düşünülebilir. Her iki grup için de tanıda tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım testleri (İGST) uygulanabilir. Ancak diabetes mellituslu hastalar, alkol ve sigara bağımlıları ve aşırı zayıf kişiler için yukarıda tanımlanan durumlar olmadığı sürece tarama testi yapılması önerilmez. Düşük gelirli ve insidansı yüz binde 100'ün üzerinde olan diğer ülkelerde öncelikli olarak LTBE taraması gerekenler HIV (+) kişiler, aktif akciğer tüberkülozlu hasta ile aile içi veya yakın temaslı 5 yaşın altındaki çocuklar öncelikli grup olarak belirlenmiş ve bu ülkelerde TDT'nin uygulanması önerilmiştir.

LTBE tanısında kullanılan altın standart bir yöntem yoktur⁽⁴⁾. Günümüzde yüz yıldan beri TDT ve son on yıldır İGST'leri olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Her iki yöntem de konağın TB antijenlerine karşı hücrel bağışıklığının (bellek T hücre yanıtı) olup olmadığını araştıran dolaylı tanı araçlarıdır ve hiçbirli LTBE ile aktif TB hastalığını birbirinden ayırt edemez⁽⁴⁾.

Tüberkülin Deri Testi

TDT'de *Mycobacterium tuberculosis*'den saflaştırılarak elde edilen protein türevleri (purified protein derivatives, PPD) antijen olarak kullanılarak deri içine enjekte edilir. *M. tuberculosis* ile karşılaşan ve hücrel bağışıklık yanıtı gelişen kişilerde 48-72 saat sonra deride gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı endürasyon oluşur. Endürasyonun büyüklüğü milimetrik olarak ölçülerek değerlendirilir. Ülkemizde kullanılan kriterlere göre bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri, BCG aşısı olmayanlarda 10 mm ve üzeri, aşıllarda ise 15 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. Kültür ile doğrulanmış TB'li hasta-

larda TDT'nin duyarlılığının %75-90 arasında olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, ağır hastalarda, gençlerde veya yaşlılarda yanlış negatif sonuç alınabilir.

Kullanılan antijenin tüberküloz dışı mikobakterilerde ve BCG aşı kökeninde bulunması ise testin özgüllüğünü düşürmektedir. Aşıllarda TDT'nin özgüllüğünün %65-70 arasında olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Testin yanlış uygulandığı durumlarda ve değerlendirme hatalarında da yanlış pozitif veya negatif sonuçlar alınabilmektedir. Hastanın iki kez sağlık kurumunu ziyaret etme zorluğunun olması da testin olumsuz yönlerinden sayılır.

İnterferon Gama Salınım Testleri

1990'ların başlarında LTBE tanısı için İGST'ler geliştirilmiştir. Bu testler canlı dışı (in-vitro) uygulanan ve konakta antijene karşı gelişen hücrel bağışıklık yanıtının değerlendirildiği kan testleridir. İGST'lerde kullanılan antijenler *M. tuberculosis* komplekse özgüdür ve bakteri DNA'sının RD1 lokusunda bulunan genler tarafından kodlanır. Bu antijenler *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai* ve *M. flavescens* dışındaki tüberküloz dışı mikobakterilerin çoğunda ve BCG aşı kökeninde bulunmaz⁽⁴⁾. Günümüzde Amerika Ulusal Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan iki farklı ticari test kullanılmaktadır: QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT) testi (Qiagen, Avustralya) ve T-SPOT.TB testi (Oxford Immunotec, İngiltere). Her iki testte de hastadan periferik kan örneği alınarak antijenler ile karşılaştırılır. Antijen ile daha önce karşılaşan kişilerde antijeni tanıyan T lenfositler interferon (IFN) gama üretir. QFT testinde salınan IFN gama ELISA ile ölçülür ve sonuç mililitredeki birim olarak verilir. T-SPOT.TB testinde ise ELISPOT tekniği ile IFN-gama üreten T lenfosit sayısı belirlenir ve sonuç spot oluşturan birim olarak verilir⁽²⁾. Her iki

Tablo 1. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı ve tedavisi için öncelikli risk grupları.

Yüksek gelirli veya TB insidansı<100/yüz bin olan üst-orta gelirli ülkeler	
• LTBE* tanısı ve tedavisi yapılması gerekenler	• HIV (+) kişiler, temaslı çocuk ve erişkinler, anti-TNF başlanacaklar, diyaliz alanlar, transplantasyona hazırlananlar, silikozisli hastalar
• Önerilen Test: TDT** veya İGST***	
• LTBE tanısı ve tedavisi önerilen kişiler	• Mahkûmlar, sağlık çalışanları, göçmenler, evsizler, ilaç bağımlıları
• Önerilen Test: TDT veya İGST	
• LTBE tanısı önerilmeyen kişiler (yukarıdaki koşullar olmadığı sürece)	• Diyabetliler, alkolikler, sigara bağımlıları, vücut ağırlığı düşük olanlar
Kaynakları kısıtlı veya diğer üst-orta gelir düzeyindeki ülkeler	
• LTBE tanısı ve tedavisi yapılması gerekenler	• HIV (+) kişiler, TB hastası ile aile içi veya yakın temaslı <5 yaş altındaki çocuklar
• Önerilen Test: TDT	

*Latent Tüberküloz Enfeksiyonu, **Tüberkülin Deri Testi, ***İnterferon Gama Salınım Testleri

Tablo 2. İnterferon gama salınım testlerinin özellikleri.

Değişken	QuantIFERON	T-SPOT.TB
Yöntem	ELISA	ELISPOT
Örnek	Tam kan (Her tüp için 1 ml, 3 tüp; antijen karışımı tüp ve kontroller)	Periferik kan MNL (2.5X10 ⁵ /kuyu, 4 kuyu; 2 ayrı antijen ve kontrol kuyuları)
Antijenler	ESAT6, CFP-10, TB7.7	ESAT6, CFP-10
Pozitif kontrol	Fitohemaglutinin	Fitohemaglutinin
Sonuç birimi	IU/ml	Spot oluşturan birim (spot forming unit, SFU)
Pozitif sonuç	>=0.35 IU/ml ve negatif kontrol değerinin > %25	>=8 SFU
Sınır değeri	Yok	5, 6, 7 SFU
(Borderline) Belirsiz sonuç (Indeterminate)	Pozitif kontrol<0.5 IU/ml ve/veya Negatif kontrol>8.0	Negatif kontrolde >10 SFU veya Pozitif kontrolde <20 SFU

testin özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 2'de verilmiştir.

İGST'lerin TDT'ye üstünlükleri şunlardır:

1. Kullanılan antijenler *M. tuberculosis* komplekse özgüdür.
2. Elde edilen sonuç sayısal olduğundan değerlendirmek kolaydır.
3. Hasta sağlık kurumuna bir kez gelir.
4. Yineleyen testler için pekiştirici etkisi (boosting) yoktur.

Son on yılda İGST'lerin TDT'ne göre performansını değerlendiren çok sayıda klinik araştırma ve meta-analiz yayınlanmıştır. Çalışmalar çoğunlukla TB hastası ile teması olanlar, çocuklar, HIV (+) kişiler, göçmenler ve sağlık çalışanlarını kapsamaktadır. Ancak bu çalışmaların yöntemlerine ilişkin iki önemli sorun vardır⁽⁶⁾. İlk sorun LTBE tanısında altın standart bir yöntem olmamasıdır. Testin duyarlılığı genellikle TB hastalarının sonuçlarına göre, özgüllüğü ise TB için risk taşımayan kişilerin sonuçlarına göre hesaplanır. İkinci sorun ise küçük çocuklar,

bağışık sistemi baskılanmış hastalar gibi belli hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalarda örneklem büyüklüğünün az olmasının istatistiksel değerlendirme yapılmasını güçleştirmektedir. Bu sınırlamalara karşın İGST'nin duyarlılık ve özgüllüğü TDT'den daha az değildir, BCG ile aşılarında ise TDT'den daha özgündür⁽⁶⁾. BCG ile aşı ve aşısız kişilerde İGST ve TDT'nin LTBE tanısındaki duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 3'te gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Tablo 3. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri.

Testin özelliği	QuantiFERON	T-SPOT.TB	Tüberkülin Deri Testi
Duyarlılık*	%80	%90	%80
Özgüllük			
BCG Aşısız	>%95	>%95	>%95
BCG Aşılı	>%95	>%95	%60

*Bağışık sistemi baskılanmış kişilerde bu değerler daha düşüktür.

İnterferon Gama Salınım Testlerinin Klinik Kullanımları

İGST testlerinin TB insidansı düşük ve orta düzeyde olan ülkelerde kullanımı giderek artmaktadır. Gelir düzeyi yüksek olan ülkelerin birçoğu bu testlerin kullanımına ilişkin ulusal rehberler hazırlamıştır^(8,9). Ancak, İGST çalışmalarının çoğunun yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde yapılmış olması ve enfeksiyon oranları yüksek olan düşük ve orta gelirli bölgeler için yalnızca tahmini değerlendirmelerin yapılması nedeniyle DSÖ tarafından düşük ve orta gelirli ülkelerde İGST'lerin TDT yerine kullanılmaması önerilmiştir⁽³⁾. Yüksek ve üst-orta gelir düzeyine sahip ülkelerde ise iki testten birinin tercih edilebileceği belirtilmiştir. Rutin olarak her iki testin uygulanması önerilmemektedir. Ancak, İGST kullanımının yaygınlaşması nedeni ile özellikle düşük insidanslı ülkelerde ardışık testin (önce TDT/İGST, ardından ikinci yöntem ile doğrulama) uygulanmasına doğru bir eğilim oluşmuştur.

Özel Hasta Gruplarında LTBE Tanısı

a. Çocuklar

Sistematik derlemelerden elde edilen sonuçlar çocuklarda LTBE tanısında TDT ve İGST yöntemlerinin geçerliliğinin benzer olduğunu, beş yaş altındaki veya HIV (+) çocuklarda bütün testlerin duyarlılığının daha düşük olduğunu göstermektedir^(4,8). Aktif TB hastalığı tanısında ise testlerin hiçbiri güvenilir değildir. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından beş yaşın üzerindeki ve BCG aşı çocuklarda LTBE tanısı için İGST'lerin kullanımı önerilmiştir⁽⁸⁾. Beş yaşın üzerinde ve aşısız çocuklarda ise TDT değerlendirme için hastanın ikinci kez gelme olasılığı düşük ise İGST kullanılabileceği belirtilmiştir. Beş yaş altındaki çocuklarda ise TDT'nin tercih edilmesi, risk taşıyan çocuklarda ardışık testin yapılması önerilmiştir.

b. Bağışık Sistemi Baskılanmış Hastalar

HIV (+) hastalarda LTBE'nin aktif tüberküloza ilerleme riski yüksek olduğundan enfeksiyon yönünden taranmaları çok önemlidir. Kültür ile tüberküloz olduğu doğrulanmış HIV (+) hastalarda QFT'nin duyarlılığı %61 olarak bulunmuştur⁽⁴⁾. T-SPOT.TB testinin ise bağışık baskılanmadan daha az etkilendiği ve duyarlılığının %72 olduğu bildirilmiştir. Ancak hiçbiri TDT ile kıyaslandığında daha duyarlı bulunmamıştır. DSÖ HIV (+) hastalarda TDT kullanımını önermektedir. Diğer rehberlerde ise duyarlılığı artırmak için TDT negatif olan hastalarda İGST kullanımı veya her iki testin birden kullanımı önerilmektedir⁽⁹⁾. Anti-TNF kullanan hastalarda yapılan çalışmalar yetersizdir ve sonuçlar oldukça değişkendir⁽⁴⁾. Bu grup hastalarda da HIV (+) hastalarda uygulanan tanı yaklaşımı önerilmektedir.

c. Sağlık Çalışanları

Sağlık çalışanlarında tüberküloz riskinin yüksek

olması nedeniyle yılda bir kez enfeksiyon yönünden taramaları önerilmektedir⁽⁴⁾. Tarama testleri ile yeni enfekte olan, dolayısıyla aktif TB hastalığına yakalanma riski yüksek olan kişiler bulunarak koruma tedavisine alınabilir. Düşük ve orta insidanslı bölgelerde yapılan çalışma sonuçlarının derlendiği bir araştırmada, sağlık çalışanlarında İGST pozitif sonuçların TDT'den daha az olduğu, bu bölgelerde İGST kullanımı ile koruyucu tedavi verilen sağlık çalışanı sayısının azalabileceği bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Ancak, İGST'lerin taramalarda kullanımına ilişkin en önemli sorun; test yinelenmelerinde konversiyon (negatif sonucun pozitifleşmesi) ve reversiyon (pozitif sonucun negatifleşmesi) olaylarının yaşanmasıdır⁽⁴⁾. Konversiyon tüberküloz enfeksiyonuna bağlı olabileceği gibi spontan olarak da ortaya çıkabilir. Bunun dışında diğer enfeksiyonlara, aşılarla veya testin uygulanmasında yapılan laboratuvar hatalarına bağlı olarak da gelişebilir. Spontan negatifleşme ise sıklıkla TDT negatif ve önceki İGST sonucu sınırda olan kişilerde gözlenir. İGST uygulanan olguların %12-50'sinde tüberküloz teması olmadığı halde yineleyen testlerde pozitifleşme veya herhangi bir tedavi görmeyen olgularda negatifleşme izlenmiştir⁽⁹⁾. Bu belirsizlik rehberlere de yansımıştır. Birçok ülke yineleyen taramalarda İGST kullanımını önermemektedir. TDT negatif veya TDT pozitif ise İGST kullanımı önerilmektedir⁽⁹⁾. TDT'nin İGST sonuçlarını etkileyebileceği (boosting) bilinmekle birlikte, hasta kanı TDT uygulandıktan sonra ilk üç gün içinde alınırsa bu olasılık kaldırılmış olur⁽⁴⁾. Konversiyon ve reversiyon sorununun çözümü için bir başka öneri de testlerin gri zon aralığının belirlenmesidir. Test eşik değerinin sağlık çalışanı taramaları için yeniden düzenlenmesi ile yanlış sonuçların engellenebileceği savunulmaktadır⁽¹¹⁾.

Sonuç olarak, LTBE tanısında kullanılan testlerin tümünün hem olumlu hem de olumsuz yönleri vardır. Aktif TB hastalığı gibi bu testlerin uygulanmaması gereken durumlar olduğu gibi, bağı-

şık engelli hastalar gibi her iki yöntemin de kullanılabilmesi veya ardışık olarak uygulanabileceği durumlar olabilmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında yayınlanan "Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi"nde ülkemizde TDT'nin sürdürülmesi, İGST'nin TDT negatif ve kuvvetle LTBE düşünülen bağışıklığı baskılanmış ya da baskılayıcı tedavi alan kişilerde yapılması önerilmektedir⁽¹²⁾.

İnterferon Gama Dışında Çalışılan Belirteçler

LTBE tanısında kullanılacak tanı değeri yüksek olan yeni testlere gereksinim vardır ve İGST'lerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar sürmektedir. IFN gama dışında farklı sitokin ölçümlerinin eklenmesi veya farklı antijenlerin kullanılması ile yeni kuşak İGST'ler geliştirilebilir⁽¹³⁾. Rv2031c ve heparin bağlayan hemaglutinin gibi latent faz antijenleri sayılan antijenler testlere eklenerek çalışmalar yapılabilir. IFN gama tarafından indüklenen protein 10 (IP-10 veya CXCL10) ölçümünün tek başına IFN gama ölçümüne oranla %4 daha duyarlı olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. IP-10'un TB tanısındaki geçerliliğini inceleyen bir meta-analizde testin duyarlılığı %73, özgüllüğü %83 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. İnterlökin 2 (IL-2) ölçümü de umut vericidir. Çünkü hem IFN gama hem de IL-2 sekresyonunun hastalardaki bakteri yükü ve TB tedavisine yanıt ile orantılı olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. LTBE tanısında IL-2 ölçümüne ilişkin çalışmaları derleyen bir meta-analizde duyarlılık %81, özgüllük %95 olarak belirlenmiş ve İGST'lere IL-2 ölçümü eklenmesinin testlerin güvenilirliğini artıracığı vurgulanmıştır⁽¹⁵⁾.

MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry) yöntemi ile plazma biyobelirteçlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise LTBE'li hastalarda 14 farklı protein saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Bu proteinlerin çoğunun akut faz proteinleri olduğu ve patoge-

nezde rol oynayabildikleri bildirilmiştir. Wu ve ark. ⁽¹⁷⁾ tarafından yapılan bir başka araştırmada, ise ESAT-6 uyarısına yanıt olarak sentezlenen interlökin 8, FOXP3 ve interlökin 12β'nın mRNA ekspresyon düzeylerinin ölçülerek LTBE ile aktif TB hastalığının ayırt edilebileceği bildirilmiştir.

Sonuç olarak, hâlen LTBE tanısında kullanılan altın standart yöntem olmamakla birlikte, yeni tanı testlerinin geliştirilmesine yönelik umut verici çalışmalar vardır. Günümüzde LTBE tanısında kullanılan testler hastadaki TB riskinin derecesi düşünülerek dikkatli bir klinik değerlendirme ile birlikte yapılmalı, tek başına tanı ve tedaviye yol gösterici olmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Erişim Tarihi: Mayıs 2015)
2. **Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N.** Clinical applications and limitations of interferon gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1031-7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir068>
3. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO, Cenevre, İsviçre, 2015.
4. **Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al.** Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:3-20. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00034-13>
5. **Schluger NW.** Advances in the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:60-6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1333545>
6. **LoBue PA, Castro KG.** Is it time to replace the tuberculin skin test with a blood test? *JAMA* 2012; 308: 241-2. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.7511>
7. **Blumberg HM, Kempker RR.** Interferon-γ release assays for the evaluation of tuberculosis infection. *JAMA* 2014; 312:1460-1. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4928>
8. **Starke JR.** Interferon-γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014; 134:1763-73. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2983>
9. **Denkinger CM, Dheda K, Pai M.** Guidelines on interferon-γ release assays for tuberculosis infection: Concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:806-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03555.x>
10. **Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M.** Interferon-γ release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax* 2012; 67:62-70. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.143180>
11. **Catanzaro A, Daley C.** A summary of the Third Global Interferon-γ Release Assay Symposium. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:619-24. <http://dx.doi.org/10.1086/670634>
12. http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/Kitaplar/tuberkuloz_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf (Erişim Tarihi: Mayıs 2015)
13. **Kasprowichz VO, Churchyard G, Lawn SD, Squire SB, Lalvani A.** Diagnosing latent tuberculosis in high risk individuals: Rising to the challenge in high burden areas. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 4):S1168-78. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir449>
14. **Guo SJ, Jia LQ, Hu QJ, Long HY, Pang CS, Wen FQ.** Diagnostic accuracy of interferon gamma induced protein 10 for tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7:93-100.
15. **Mamishi S, Pourakbari B, Teymuri M, et al.** Diagnostic accuracy of IL-2 for the diagnosis of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:2111-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2190-z>
16. **Zhang X, Liu F, Li Q, et al.** A proteomics approach to the identification of plasma biomarkers for latent tuberculosis infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79:432-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.005>
17. **Wu B, Huang C, Kato-Maeda M, et al.** Messenger RNA expression of IL-8, FOXP3, and IL-12beta differentiates latent tuberculosis infection from disease. *J Immunol* 2007; 178:3688-94. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3688>