

88. *Bueno J, Ramil C, Green M.* Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. *Paediatr Drugs* 2002;4:279–90.
89. *Ljungman P.* Managing CMV in stem-cell recipients: The role of benzimidazoles. U: *Managing CMV infection: The quest for better outcomes.* 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2009.
90. *Peggs KS, Preiser W, Kottaridis PD i sur.* Extended routine polymerase chain reaction surveillance and preemptive antiviral therapy for cytomegalovirus after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2000;111:782–90.
91. *Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C i sur.* Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transpl* 2000;25:757–63.
92. *Ogawa-Goto K, Irie S, Omori A i sur.* An endoplasmic reticulum protein, p180, is highly expressed in human cytomegalovirus – permissive cells and interacts with the tegument protein encoded by UL48. *J Virol* 2002;76:2350–62.
93. *Drew WL.* Cytomegalovirus resistance testing: pitfalls and problems for the clinicians. *Clin Infect Dis* 2010;50:733–6.
94. *Beadle JR, Hartline C, Aldern KA i sur.* Alkoxyalkil esters of cidofovir and cyclic cidofovir exhibit multiple-log enhancement of antiviral activity against cytomegalovirus and herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2381–6.
95. *Littler E, Stuart AD, Chee MS.* Human cytomegalovirus UL97 open reading frame encodes a protein that phosphorylates the antiviral nucleoside analogue ganciclovir. *Nature* 1992;358:160–1.
96. *Chou S, Erice A, Jordan MC i sur.* Analysis of the UL97 phosphotransferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutations conferring ganciclovir resistance. *J Infect Dis* 1995;171:576–83.
97. *Sullivan V, Talarico CL, Stanat SC, Davis M, Coen DM, Biron KK.* A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells. *Nature* 1992;358:162–4.
98. *Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S.* Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* 1997;350:1729–33.
99. *Lurain NS, Weinberg A, Crumacker CS, Chou S.* Sequencing of cytomegalovirus UL97 gene for genotypic antiviral resistance testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2775–80.
100. *Eric A.* Resistance of human cytomegalovirus to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:286–97.
101. *Stanat SC, Reardon JE, Erice A, Jordan MC, Drew WL, Biron KK.* Ganciclovir-resistant cytomegalovirus clinical isolates: mode of resistance to ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2191–7.
102. *Brenner MK.* EBV and CMV-specific immunity. *Clin Microb Inf* 2010;16(suppl):2.

USPOREDBA NOVE I STARE DIJAGNOSTIKE LATENTNE TUBERKULOZNE INFEKCIJE (QuantiFERON I PPD)

COMPARISON OF NEW AND OLD TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION (QuantiFERON AND TST)

DUBRAVKA MAJIĆ MILOTIĆ, SANJA POPOVIĆ-GRLE,
VERA KATALINIĆ-JANKOVIĆ, ALEKSANDAR ŠIMUNOVIĆ*

Deskriptori: Latentna tuberkuloza – dijagnoza; Bakteriološke tehnike – metode; Tuberkulinski test; Kožni testovi; Gama interferon – u krvi

Sažetak. Tuberkuloza (TBC) druga je najčešća zarazna bolest na svijetu, uzrokovana bacilom *Mycobacterium tuberculosis*. Uz rijetku laringalnu, plućna tuberkuloza jedini je zarazni oblik bolesti, iako može zahvatiti bilo koji organ ljudskog tijela. Tuberkuloza je ponovni izazov liječnicima, jer se javlja uz brojne kronične bolesti i imunokompromitirana stanja, u starijoj životnoj dobi i jer neprikladno liječenje može dovesti do pojave rezistentnih oblika tuberkuloze. Stoga je dobra rana dijagnostika bolesti ključna za sve programe sprječavanja i suzbijanja tuberkuloze. Prije nego što je QuantiFERON odobren 2001. godine, tuberkulinski kožni test (PPD) bio je jedini test za otkrivanje latentne tuberkuloze. Za razliku od PPD-a, koji je test *in vivo*, postoje novi krvni testovi *in vitro*, tzv. IGRA-testovi (QuantiFERON i EliSPOT.TB). U radu su prezentirane prednosti i nedostaci obje metoda, a pokazalo se da IGRA-testovi u odnosu prema PPD-u imaju višu specifičnost i osjetljivost.

Descriptors: Latent tuberculosis – diagnosis; Bacteriological techniques – methods; Tuberculin test; Skin tests; Interferon-gamma – blood

Summary. Tuberculosis (TB) is the second most common contagious disease, caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Besides a rare laryngeal tuberculosis, pulmonary tuberculosis is the only one contagious form of the disease, although it can affect any organ of the human body. TB represents a new challenge to the doctors because it appears with numerous chronic diseases, affects immunocompromised hosts, elderly people and because nonadequate therapy could create drug resistant tuberculosis. Early diagnosis of TB is fundamental for every tuberculosis control program. Before

* KB Merkur, Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac« (Dubravka Majić Milotić, dr. med.), Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med), Hrvatski zavod za javno zdravstvo (prim. dr. sc. Vera Katalinić-Janković, dr. med.; Aleksandar Šimunović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Majić Milotić, Dolčić 32, 10000 Zagreb, e-mail: dubravkamajic@yahoo.com

Primljeno 7. lipnja 2010., prihvaćeno 18. srpnja 2011.

2001 when QuantiFERON test was approved, tuberculin skin test (TST) was the only diagnostic test for detection of latent *M. tuberculosis* infection. In contrast of TST, which is *in vivo* test, the novel whole blood tests *in vitro*, so-called IGRA tests (QuantiFERON, ELISpot.T-SPOT.TB) now exist. This paper presents advantages and disadvantages of both methods. IGRA tests are considered to have higher specificity and sensitivity than TST.

Liječ Vjesn 2011;133:396–402

Tuberkuloza (TBC) jedna je od najčešćih zaraznih bolesti uzrokovana bacilom *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Bolest najčešće zahvaća pluća (80 do 90% slučajeva), ali može zahvatiti i bilo koji organ ljudskog tijela. Prenosi se kapljičnim putem, u rijetkim slučajevima nekim drugim putem (npr. ingestijom zaraženog mlijeka). Pored vrlo rijetkog slučaja tuberkuloze glasnica, plućna tuberkuloza jedini je zarazni oblik bolesti. Jedna osoba s direktno pozitivnim bacilima tuberkuloze u iskašljaju može zaraziti 10 do 15 nezaraženih osoba. Rizik da se odrasle osobe inficirane bacilom TBC-a razbole od aktivne tuberkuloze tijekom životnog vijeka iznosi 5 do 10%.

U Hrvatskoj je broj novooboljelih bolesnika s tuberkulozom 22/100.000 stanovnika (2008. godina), što je srednje visoka incidencija tuberkuloze. U vrijeme otkrića uzročnika tuberkuloze (Robert Koch, 1882. godine) u svijetu je bio zaražen svaki sedmi stanovnik, dok je danas to svaki treći stanovnik (dvije milijarde ljudi). Takav podatak jasno pokazuje da tuberkuloza nije bolest prošlosti.¹ Tuberkuloza je ponovni izazov liječnicima jer se javlja kod ljudi s bolestima sa smanjenim imunitetom (HIV, maligne bolesti, šećerna bolest, bubrežna insuficijencija), što su bolesti moderne civilizacije, također se javlja u starijoj dobi za koju se u današnje vrijeme očekuje duži vijek trajanja. Posebno je važna pojava rezistentne tuberkuloze koja se može javiti zbog greške bolesnika, ali i liječnika.

Osnova dijagnostike i jedini sigurni dokaz tuberkuloze jest izolacija uzročnika *M. tuberculosis* u biološkom materijalu bolesnika, pri čemu se može analizirati bilo koji uzorak (iskašljaj, mokraća, pleuralni izljev). Temelj je uspješne laboratorijske dijagnostike tuberkuloze kvaliteta uzorka koji se analizira.²

Latentna infekcija *Mycobacterium tuberculosis* (LTBI, engl. Latent TB infection) može se definirati kao stanje trajnog imunosnog odgovora na prije unesene antigene *M. tuberculosis*, bez kliničkih znakova bolesti. Kao pojam latentna infekcija implicira produženi imunosni odgovor na *M. tuberculosis* i nužno ne znači prisutnost samog uzročnika u vrijeme testiranja. Nije potpuno jasno je li LTBI obvezno povezan s prisutnosti vijabilnih bacila.³

Ključni čimbenik kontrole tuberkuloze jest ciljano traženje i liječenje osoba s LTBI koje imaju povišen rizik od progresije infekcije u aktivnu bolest. Ta je strategija ograničena niskom specifičnošću tuberkulinskoga kožnog testa (TST, engl. tuberculin skin test; PPD, hrv. purificirani proteinski derivat) i niskom osjetljivošću u posebnim grupama ispitanika. Specifičnost PPD-a nije dovoljna u populaciji cijepljenoj BCG-om (*Bacille Calmette-Guérin*), a populacija u Hrvatskoj vrlo je visoko procijepljena. U populaciji imunosuprimiranih bolesnika, koja ima najveći rizik od progresije, osjetljivost PPD-a je niska.⁴ Prije nego što je 2001. godine QuantiFERON (QFT, Cellestis limited, Carnegie, Victoria, Australija) bio odobren, tuberkulinski kožni test bio je jedini test za otkrivanje LTBI.⁵

Cilj je ovoga preglednog članka usporedba kožnog i krvnog testa za tuberkulozu, raščlanjivanje njihovih prednosti i nedostataka te upute za interpretaciju nalaza (osobito u posebnim grupama ispitanika).

IGRA-testovi i PPD

Kao pomoć u dijagnostici infekcije *M. tuberculosis* (uključujući i LTBI i aktivnu bolest), pored uobičajenoga, starog, kožnog testa (tuberkulinski PPD-test), sada postoje novi krvni testovi – IGRA-testovi (engl. Interferon Gamma Release Assay). To su QuantiFERON-TB Gold (QFT-G, Cellestis limited, Carnegie, Victoria, Australija), QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT, Cellestis limited, Carnegie, Victoria, Australija) i ELISpot (T-SPOT.TB, Oxford Immunotec, Abingdon, Velika Britanija).

QFT-G je ELISA-test (*enzyme-linked immunosorbent assay*) koji nakon inkubacije s mješavinom sintetskih peptida koji simuliraju dva mikobakterijska proteina: ESAT-6 (*early secretory antigenic target-6*) i CFP-10 (*culture filtrate protein-10*) detektira otpuštanje gama-interferona (IFN- γ) iz T-limfocita u svježoj hepariniziranoj krvi senzibiliziranih osoba. Sve bakterije iz *M. tuberculosis* kompleksa, uključujući i sojeve *M. bovis*, secerniraju te proteine. S obzirom na to da proteini (ESAT-6, CFP-10) nisu prisutni ni u jednom BCG-cijepljenom soju ni u većini netuberkuloznih mikobakterija (NTM) izuzev *M. kansasii*, *M. szulgai* i *M. marinum*, valja očekivati da će QFT-G-test biti specifičniji za otkrivanje *M. tuberculosis* od tuberkulinskoga kožnog testa.⁶ Noviji test QFT-GIT uz ESAT-6 i CFP-10 sadržava još jedan sintetski protein koji simulira TB7.7(p4).

Druga vrsta *in vitro* testa T-SPOT.TB, nakon što su mononukleari izolirani iz pune krvi inkubirani sa sličnim antigenima,⁷ broji T-limfocite koji otpuštaju IFN- γ .

S obzirom na to da ELISpot-test kod nas nije u rutinskoj upotrebi, u ovom radu govori se većim dijelom o QuantiFERON-testu koji je kod nas u upotrebi od 2006. godine i po kojem se u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (QFT-GIT), a uskoro i u KBC-u Zagreb, može napraviti pretraga.

Tehnika izvođenja QuantiFERON-TB Gold In Tube-testa: sustav QFT-GIT sadržava posebne epruvete u koje se uzimaju uzorci krvi koji se najkasnije u roku od 16 sati nakon uzorkovanja trebaju inkubirati pri temperaturi od 37°C u razdoblju od 16 do 24 sata. Uzorci se nakon inkubacije centrifugiraju, a nakon oduzimanja plazme slijedi utvrđivanje količine IFN- γ (uIJ/ml) metodom ELISA. Sustav sadržava tri epruvete: nultu kontrolu, epruvetu TB Antigena i jednu opcionalnu Mitogen epruvetu koja služi kao pozitivna kontrola, a može biti i veoma važna ako je imunosni status bolesnika nejasan⁸ (tablica 1.).

Interpretacija nalaza:

POZITIVAN QuantiFERON-test. U osoba s pozitivnim QuantiFERON-testom treba isključiti aktivnu tuberkulozu (vidi dalje u tekstu). Kada se dokaže da se radi o LTBI, treba procijeniti je li potrebna kemoprofilaksa (vidi odlomak »Obrada kontakata«).

NEGATIVAN QuantiFERON-test. Rezultat se interpretira ovisno o tome radi li se o imunokompetentnoj ili imunokompromitiranoj osobi. Ako se radi o imunokompetentnoj osobi s negativnim QuantiFERON-testom, bez simptoma, daljnja dijagnostika nije potrebna jer se smatra da osoba nema infekciju *M. tuberculosis*. Ako osoba ima simptome (kašalj, mršavljenje, povišena temperatura, znojenje), potrebno je učiniti dodatnu obradu (minimum radio-

Tablica 1. Tehnika izvođenja *QuantiFERON-TB Gold In Tube* testa i interpretacija nalazaTable 1. The principle of performing *QuantiFERON-TB Gold in Tube* test and test results

Nula /Nil (IU/ml)	TB Antigen minus Nula/Nil (IU/ml)	Mitogen minus Nula/Nil (IU/ml)	QuantiFERON-TB (IU/ml)	Interpretacija /Interpretation
≤8,0	<0,35	≥0,5	negativan /negative	infekcija <i>M. tuberculosis</i> nije vjerojatna / <i>M. tuberculosis</i> infection unlikely
	≥0,35 i <25% nula vrijednosti /nil value	≥0,5	pozitivan /positive	infekcija <i>M. tuberculosis</i> vjerojatna / <i>M. tuberculosis</i> infection likely
	≥0,35 i ≥25% nula vrijednosti /nil value	svjedno koliko /doesn't matter how much	neodrediv /indeterminate	rezultati TB antigenske reakcije nejasni /results of the TB Antigen reaction unclear
>8	<0,35	<0,5		
	≥0,35 i <25% nula vrijednosti /nil value	<0,5		
	svjedno koliko /doesn't matter how much	svjedno koliko /doesn't matter how much		

loška snimka prsišta i mikrobiološka obrada sputuma). Ako se radi o imunokompromitiranoj osobi s negativnim *QuantiFERON*-testom, bez simptoma, daljnja je dijagnostika ipak potrebna da bi se isključila aktivna TBC (minimum radiološka snimka prsišta i mikrobiološka obrada sputuma). Negativna prediktivna vrijednost QFT-a u imunokompromitiranih nije poznata, stoga je u osobe sa simptomima (kašalj, mršavljenje, povišena temperatura, znojenje) potrebno učiniti proširenu obradu na ekstrapulmonalnu TBC (radiološka snimka prsišta, mikrobiološka obrada sputuma, urina, stolice).

NEODREDIV *QuantiFERON*-test. Kod neodredivog nalaza nema svjetskih smjernica što dalje učiniti. Tada treba postupiti u skladu s odgovorom na pitanje kolika je vjerojatnost da je osoba inficirana s *M. tuberculosis*; opcije su: ponoviti test, napraviti PPD ili ništa. U nalazu je važno navesti zbog čega je nalaz neodrediv, jer npr. neadekvatan odgovor na mitogen može biti povezan s imunosupresivnim stanjima.⁹

Kao i kod PPD-a, ako se sumnja na TBC bolest, potrebno je učiniti dodatnu dijagnostičku obradu prije ili istodobno kada i QFT-test, uključujući radiološku snimku prsišta, mikrobiološke pretrage sputuma i ostalih uzoraka te serologiju na HIV (sam test ne interferira s ostalim dijagnostičkim pretragama i njihovim nalazima).

Tuberkulinski kožni test jedan je od rijetkih testova koji su razvijeni u 19. stoljeću i koji je još uvijek u upotrebi u kliničkoj medicini. Kratica TST provlači se kroz medicinsku praksu anglosaksonskog govornog područja (engl. tuberculin skin test), dok se u nas za isti test s istom namjenom rabi naziv PPD (purificirani proteinski derivat, Tuberkulin PPD RT 23 SS1). Prvi tuberkulinski test pripremio je R. Koch,¹⁰ a njegovu upotrebu za detekciju TBC infekcije uveo je von Pirquet 1907. godine.¹¹ S obzirom na dugu povijest upotrebe PPD-a iznenađuje što njegova interpretacija ostaje kontroverzna. Uzrok tomu je što ima dosta lažno negativnih nalaza u oboljelih i u imunokompromitiranih bolesnika, odnosno lažno pozitivnih nalaza u BCG-om osoba vakciniranih ili zbog prisutnosti netuberkuloznih mikobakterija.¹²

PPD otkriva *in vivo* odgođeni tip hipersenzitivne reakcije (tip IV). Rezultat se tumači prema veličini infiltrata (induracije) na mjestu aplikacije tuberkulina 48 do 72 sata nakon injekcije. Reaktorima se smatraju osobe preosjetljive na tuberkulin: negativan je nalaz infiltracija <5 mm, pozitivan nalaz infiltracija od 5 do 14 mm, jaka reakcija >15 mm i vrlo jaka reakcija >20 mm. Infiltracija >15 mm u prethodno cijepljenih osoba, odnosno >5 mm u necijepljenih osoba suspektna je na infekciju *M. tuberculosis*. Anergija je paradoksalna odsutnost kožne osjetljivosti na tuberkulin kod osoba zaraženih bacilom tuberkuloze.

Mogući su uzroci lažno negativnih rezultata: 1. vezano uz testiranu osobu: zaraza (virusna, bakterijska, gljivična ili vakcinacija živim virusom), metaboličke smetnje (kronično bubrežno zatajenje), nutritivni čimbenici (hipoproteinemija), bolesti limfnih organa (Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom, sarkoidoza), lijekovi (glukokortikoidi, imunosupresivi), dob (novorođenčad, starost), skora zaraza s *M. tuberculosis*, stres (psihički, organski); 2. vezano uz sam tuberkulin: nepravilno pohranjivanje tuberkulina (izlaganje svjetlosti, izlaganje neadekvatnoj temperaturi), kemijska denaturacija, kontaminacija, apsorpcija; 3. vezano uz metodu apliciranja tuberkulina: premalo antigena, preveliki interval od uvlačenja u špricu do aplikacije, preduboko injiciranje; 4. vezano uz očitavanje: neiskusno osoblje, pogreške kod očitavanja.¹³

Tuberkulinska reakcija može svoju veličinu smanjiti (reverzija) ili povećati zbog slučajne varijabilnosti zbog razlike u aplikaciji, očitavanju ili biološkom odgovoru; imunosnog sjećanja na preegzistentni odgođeni tip hipersenzitivne reakcije na *M. tuberculosis* (boosting); ili zbog nove infekcije (konverzija). Da bi se uklonio utjecaj slučajne varijabilnosti u interpretaciji ponovljenog PPD-a, kao mjera vrijedeće promjene rabi se povećanje reakcije (infiltracije kože) od 6 mm.¹² Na ponovljen PPD, fenomen povećanja tuberkulinske reakcije u odsutnosti nove infekcije vjerojatno je rezultat sjećanja imunosnog odgovora posredovanog stanicama. Ono je najveće kada je interval između dva testa 1 do 5 tjedana, a mnogo manje više godina nakon prvoga negativnog PPD-a.¹⁴ Prevalencija povećanja PPD-reakcije viša je u cijepljenoj populaciji. Trajanje efekta ovisi o vremenu kada je osoba cijepljena; ako je cijepljenje provedeno u dojenačkoj dobi, trajanje je povećanja PPD-reakcije do 5 godina, a ako je cijepljena kasnije u životu ili je osoba do cijepljenja, tada je efekt povećanja PPD-reakcije prisutan i nakon 10 i više godina.^{15,16,17} Konverzija se definira kao pojava nove odgođene hipersenzitivne reakcije na mikobakterijske antigene nakon nove infekcije *M. tuberculosis*, NTM-a ili BCG-vakcinacije. To je sekundarna reakcija više od 10 mm i povećanje od barem 6 mm.¹⁸ Nekoliko PPD-testiranja u studiji kod osoba koje su profilaktički liječene izonijazidom¹⁹ pokazalo je da može doći i do reverzije – smanjenja veličine infiltracije. Takav rezultat najčešće je primijećen nakon višekratnog testiranja iste osobe te je moguće da je pozitivan nalaz bio posljedica ponavljanja PPD-a, a ne prave konverzije.

Usporedba osjetljivosti, specifičnosti, ponovljivosti i podudarnosti IGRA-testova i PPD-a

Za procjenu osjetljivosti analizirale su se studije uzoraka bolesnika s aktivnim TBC-om kao surrogatom LTBI ili kontakata zaraznog TBC-a (visokog i niskog rizika) kao vjerojatnost LTBI. U studijama uzoraka bolesnika s novodijagnosticiranim aktivnim TBC-om kao surogat LTBI sva tri testa imala su suboptimalnu osjetljivost. Najmanju subopti-

malnu osjetljivost imao je PPD, a najvišu ELISpot; osjetljivost za sve PPD bila je 70% (73% za PPD \geq 10 mm, 80% za PPD \geq 5 mm); za sve QFT 76% (67–80%), za sve ELISpot 88% (87–93%). U studijama uzoraka kontakata zaraznog TBC-a različitoga gradijenta ekspozicije kao vjerojatnost LTBI; kod visokog gradijenta ekspozicije prevalencija pozitivnih rezultata IGRA-testova i PPD-a bila je najviša, a u skupini niskog rizika ekspozicije prevalencija pozitivnog PPD-a bila je viša nego IGRA-testova u osoba koje su vakcinirane BCG-om ili starije dobi.^{20–23}

Za procjenu specifičnosti analizirali su se uzorci zdravih osoba mlađih od 40 godina iz krajeva s niskom incidencijom TBC-a (nisu bili izloženi na poslu, na putovanjima ili na neki drugi način). U svim studijama mladih zdravih osoba s vrlo niskim rizikom od infekcije IGRA-testovi s RD1-antigenima imali su visoku specifičnost: QFT 97,7%, ELISpot 92,2% (neovisno o cijepljenom statusu), a za PPD ukupno 66% (u cijepljenih BCG-om 56%, u necijepljenih 98%, s time da je specifičnost bila povezana i s veličinom reakcije).^{24,25}

Za procjenu podudarnosti testovi su se primjenjivali istodobno. Nepodudarnost IGRA-testova i PPD-a najveća je u osoba cijepljenih BCG-om, ali je u dvije studije necijepljenih osoba gotovo 50% osoba s pozitivnim PPD-om imalo negativan rezultat IGRE. U 6–7% od svih testiranih osoba našao se pozitivni IGRA uz negativni PPD, odnosno 23% pozitivnih QFT-G i 26% pozitivnih ELISpot imalo je negativan PPD.^{24,25}

Za procjenu ponovljivosti isti se test izvodio kod istog bolesnika minimalno dvaput. O takvim slučajevima nema puno studija. Test, povezan koeficijent varijacije za QFT u studiji koju je provodio proizvođač, bio je 8,7%.²⁶ U studiji 12 zdravih dobrovoljaca iz Gambije kod kojih je ELISpot-test ponavljan nakon jednog tjedna, nije bilo konverzije, ali je bila jedna reverzija pozitivnog u negativan nalaz,²⁷ a u studiji zdravstvenih radnika u Indiji koji su retestirani nakon 18 mjeseci, 11,6% imalo je QFT-konverziju, dok je 24% inicijalno pozitivnih postalo negativno. QFT-reverzija bila je povezana s negativnim inicijalnim PPD-om ili inicijalnim QFT-rezultatom blizu donje granice pozitivnosti.²⁸ U jednoj studiji kratkotrajne reproducibilnosti (unutar 3 dana) rezultati su pokazali da je QFT-GIT-test jasan i visoko ponovljiv test.²⁹

Među studijama bolesnika liječenih zbog LTBI u dvije studije nije došlo do promjene u rezultatu IGRE, a u trećoj studiji došlo je do reverzije u negativan nalaz u 16% liječenih bolesnika, s time da je u toj istoj studiji došlo do reverzije i u 28% bolesnika koji nisu liječeni. To je fenomen koji je već vidljiv u onih čiji je inicijalni ELISpot bio granično pozitivan, a PPD negativan. Za sada utjecaj terapije na konverziju IGRA-testova ostaje proturječan.³⁰

Novi *in vitro* testovi nude poboljšanje otkrivanja LTBI i aktivnog TBC-a, a najveća im je mana, kao i kod PPD-a, nemogućnost validacije jer ne postoji dijagnostički zlatni standard. Prednosti IGRA-testova pred PPD-om jesu: nije potreban drugi posjet, rezultati su dostupni sljedeći dan, BCG-cijepljenje ne utječe na rezultat, nema varijabilnosti u očitavanju, nema križne reakcije na NTM izuzev *M. kansasii*, *M. szulgai* i *M. marinum*, a s obzirom na to da se izvode *ex vivo* nema neželjenih štetnih reakcija. S obzirom na višu specifičnost u odnosu prema PPD-u, bit će prepoznato manje inficiranih kontakata nego što bi to PPD pokazao. Nedostaci su: cijena, potreba za posebno opremljenim laboratorijem te oprezno rukovanje pri uzimanju i pohrani uzoraka kako bi limfociti ostali vijabilni.

Kada se u dijagnostici infekcije *M. tuberculosis* rabe i PPD i IGRA-testovi, potrebno je IGRA-testiranje provesti unutar 72 sata od aplikacije tuberkulina kako bi se izbjegao mogući utjecaj PPD-a na rezultat IGRE.³¹ S obzirom na to da tuberkulin sadržava ESAT-6 i CFP-10, oni bi mogli barem u teoriji, izazvati lažno pozitivne rezultate inducirajući T-stanični odgovor na te antigene. Ipak, takva teorija nije potvrđena u studiji na 42 osobe čiji rezultati ELISpot-testa nisu bili promijenjeni zbog prethodnih triju PPD-a.³²

Posebne grupe osoba kod kojih se preporučuje upotreba QFT-testova

1. Kontakti (osobe koje su bile u doticaju s bolesnikom s manifestnom plućnom tuberkulozom)

Svrha epidemiološke obrade kontakata oboljelog od TBC-a jest pronalaženje i probir osoba koje su zaražene tuberkulozom, osoba koje imaju LTBI i pridružene rizične čimbenike za razvoj aktivnog TBC-a, s ciljem osiguranja zdravstvenog nadzora ili kemoprofilakse. Samo se pacijenti s mikrobiološki dokazanom plućnom ili laringalnom tuberkulozom smatraju zaraznima za druge osobe, a zaraznost je najveća kad su mikroskopski razmazi iskašljaja direktno pozitivni. To znači da je u obitelji mogućnost zaraze ostalih ukućana 50 do 60%, a ako je bolesnik pozitivan samo u kulturi, mogućnost zaraze ostalih ukućana jest 20%.^{33,34}

Iako odgovor na rane sekretorne antigene tijekom razvoja LTBI još nije potpuno odgonetnut, nakon nenamjerne vakcinacije *M. tuberculosis* (»the Lübeck disaster«), PPD je bio pozitivan u sve djece unutar 3 do 7 tjedana.^{35–37} U grupi kontakata koji su cijepljeni BCG-om tuberkulinska reakcija veća od 5 mm bila je prisutna unutar 4 tjedna.³⁸ Smatra se da vrijeme od početka infekcije do konverzije nije nikad duže od 8 tjedana. »Period prozora« ili vrijeme prvog PPD-testa u osoba u kontaktu treba raditi 8 tjedana nakon susreta s BK-pozitivnim bolesnikom. Posebnu skupinu kontakata čine djeca mlada od 5 godina i/ili imunokompromitirane osobe (osobito HIV-pozitivni bolesnici) u kojih se prvo testiranje radi odmah jer se razvoj aktivnog TBC-a događa češće i brže.¹²

U studiji Diel i suradnici³⁹ uspoređivani su QFT i PPD u nedavnih bliskih kontakata s pozitivnom kulturom TBC-a (u trajanju od minimalno 40 sati u zatvorenoj sobi) i rizik od progresije u aktivni TBC unutar dvije godine. Bilo je 11% QFT-pozitivnih naspram 40,4% PPD-pozitivnih. Aktivna tuberkuloza u osoba koje nisu primile kemoprofilaksu razvila se u 14,6% QFT-pozitivnih, naspram 2,3% PPD-pozitivnih tijekom 2 godine. U bolesnika koji su bili PPD-pozitivni, a QFT-negativni i nisu dobili kemoprofilaksu, nije se razvio aktivni TBC unutar 2 godine. To znači da je negativna prediktivna vrijednost QFT-a 100%, što je u skladu s japanskom studijom u kojoj nijedan PPD-pozitivni/QFT-negativni kontakt nije primio kemoprofilaksu i nije došlo do razvoja aktivnog TBC-a u 3,5 godine perioda praćenja.⁴⁰ Za razliku od PPD-a, QFT-pozitivnost bila je povezana s duljnim vremenom ekspozicije indeksnom slučajem.^{39,41–44}

Prema Naputku za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze Republike Hrvatske³⁴ kemoprofilaksu je obavezno provesti u visokoprioritetnih (obiteljskih) kontakata odmah nakon što se isključi aktivna bolest: ako se radi o djeci mlađoj od 5 godina, čak i kod PPD-reakcije <5 mm i/ili negativnog QFT-testa te kod kontakata zaraženih HIV-om ili nekom drugom imunosupresivnom bolesti; zatim kod zdravog novorođenčeta od majke koja je tijekom trudnoće oboljela od TBC-a; kod sve imunokompromitirane djece, te djece zara-

žene HIV-om i djece do 14 godina koja imaju pridružene rizike za obolijevanje od TBC-a.

Odluka o liječenju LTBI u nadležnosti je specijalista pulmologa.

2. Imunokompromitirane osobe

Zašto je važno otkriti LTBI u imunokompromitiranih osoba? Relativni rizik od reaktivacije LTBI u aktivnu bolest značajno je viši u imunokompromitiranih osoba u odnosu prema općoj populaciji. Taj rizik iznosi za stečene bolesti: HIV 50 do 200;⁴⁵ hematološke tumore (leukemije i limfome) 11 do 16;⁴⁶ terapijski induciranu imunosupresiju: kortikosteroidnu terapiju >5;⁴⁷ imunosupresivnu terapiju nakon transplantacije organa 20 do 74;⁴⁸ antiTNF α -terapiju 4 do 8;⁴⁹ za kronične bolesti: kronično bubrežno zatajenje/dijalizu 6 do 52.⁵⁰

Ako se u dijagnostici LTBI rabi PPD za imunokompromitirane osobe (bolesnici koji uzimaju oralne glukokortikoidne >1 mjesec, imunosupresive >3 mjeseca), česta je potreba za ponavljanjem kožnog testa, kao i za spuštanjem granice reakcije pozitivnog testa na 5 mm. Krvni testovi u imunokompromitiranih bolesnika imaju višu osjetljivost u odnosu prema PPD-u. Osjetljivost QFT-a u 32 bolesnika s pozitivnom kulturom bila je 78%, značajno više nego PPD 50%, $p < 0,05$.⁵¹

U studiji Ferrara i sur. QuantiFERON-test bio je pod utjecajem imunosupresije, s visokim brojem neodredivih rezultata (21,4% – slabo pozitivna mitogenska kontrola),⁹ dok je T-SPOT.TB zadržao osjetljivost i mogućnost testiranja i u imunokompromitiranih, s puno nižim brojem neodredivih rezultata (4,3%). ELISpot omogućuje bolju identifikaciju bolesnika (osobito onih s hematološkim bolestima koji zahtijevaju kemoterapiju) kod kojih je potrebno provesti kemoprofilaksu LTBI i kod kojih je važno znati je li negativni rezultat krvnog *in vitro* testa stvarno negativan ili je takav zbog nedostatne funkcije T-limfocita. Stoga, brojenje T-limfocita i mogućnost korekcije rezultata prema broju stanica omogućuje dobivanje valjanog rezultata (ELISpot).⁵²

Posebnost tuberkuloze kod imunokompromitiranih bolesnika, za razliku od imunokompetentnih osoba, jest da se češće javlja izvanplućna tuberkuloza: limfnih čvorova, središnjega živčanog sustava, koštano-zglobnog sustava, spolno-mokraćnog sustava i crijeva (teže je dijagnosticirati nego plućnu tuberkulozu).

3. Osobe koje trebaju biti liječene biološkom terapijom

U tuberkuloznoj infekciji citokin TNF α povećava fagocitnu sposobnost makrofaga da neutralizira mikobakterije i sudjeluje u formiranju granuloma koji sekvstriraju zahvaćeno tkivo i ograničavaju širenje bacila tuberkuloze. Stoga antiTNF α -terapija povećava rizik od progresije latentne infekcije u aktivni TBC te povećava rizik od nove infekcije. Rizik od granulomatozne infekcije za infliksimab (anti-TNF α -blokator, monoklonsko protutijelo) iznosi 129 na 100 000 bolesnika. Oblici tuberkuloze koji se javljaju tijekom antiTNF α -terapije jesu u većem postotku ekstrapulmonalnih (>50% slučajeva) i diseminiranih (oko 25%). Najkritičniji period za reaktivaciju jesu prva 3 mjeseca primjene monoklonskog protutijela, a 98% svih slučajeva dogodi se unutar 6 mjeseci. Zbog toga je prije započinjanja terapije potrebna ocjena rizika od reaktivacije LTBI i nove zaraze u suradnji s pulmologom.

Ako je QFT pozitivan prije početka antiTNF α -terapije, potrebno je provesti 6-mjesečnu kemoprofilaksu izonijazidom 5 mg/kg TT. Najbolje je potpuno završiti profilaksu, no

ako zbog aktivnosti reumatoidnog artritisa ili neke druge upalne bolesti (crijeva, koža) treba započeti antiTNF α -terapiju, može se primijeniti i ranije, najčešće 2 mjeseca nakon početka terapije. Kontrolni pulmološki pregled treba učiniti nakon 3 mjeseca redovitog uzimanja lijeka. Aktivno traženje LTBI smanjilo je pojavnost manifestne tuberkuloze u tih bolesnika za 90%.⁵³

Ograničenja pri upotrebi QuantiFERON-testa te njegova isplativost

Ograničenja pri upotrebi QFT-a:

Osjetljivost QFT-a za otkrivanje infekcije *M. tuberculosis* u neliječenih osoba s pozitivnom kulturom *M. tuberculosis* otprilike je 70% do 80%, s time da osjetljivost u specifičnoj populaciji s tuberkulozom (djeca, imunokompromitirani bolesnici) još nije sasvim određena.^{54,55}

Za sada se iz izmjerene visine koncentracije IFN- γ ne može izvesti zaključak o stadiju ili stupnju infekcije, mjeri imunosne reaktivnosti ili o vjerojatnosti progresije u aktivnu bolest.

QFT, kao i PPD, ne može infekciju TBC-om povezanu s aktivnom bolesti razlučiti od LTBI. Za dijagnozu LTBI potrebno je isključiti TBC bolest medicinskom evaluacijom koja obuhvaća ciljanu anamnezu, kliničku sliku (kašalj, mršavljenje, povišena temperatura, znojenje), radiološku snimku prsišta te, prema indikaciji, mikroskopski pregled sputuma ili drugih uzoraka na prisutnost *M. tuberculosis*.

S obzirom na to da QFT »hvata« nedavno aktivirane limfocite iz uzoraka krvi na periferiji, moguće je da 24-satna inkubacija može promašiti neke »spavajuće« infekcije.⁵⁶

Nema nijedne studije o utjecaju netuberkuloznih mikobakterija (*M. kansasii*, *M. szulgai* i *M. marinum*) na rezultate IGRA-testova, a osobe s bolešću uzrokovanom netuberkuloznim mikobakterijama mogu imati pozitivan rezultat na RD1-IGRA-testu, jer njihov genom sadržava regiju RD1 čiji su produkti proteini ESAT-6 i CFP-10.⁵⁷

Ostala su neka za sada neodgovorena ili nepotpuno odgovorena pitanja, koja zahtijevaju daljnja istraživanja: QFT-testiranje u djece mlađe od 5 god.; QFT-testiranje u osoba s oštećenim imunosnim sustavom (uključujući osobe s HIV-infekcijom/bolesti), osobe koje će biti liječene antagonistima faktora tumorske nekroze; testiranje i praktično izvođenje testa u većem broju osoba koje prolaze periodične probire; povezanosti rezultata testa s rizikom od infekcije i rizikom od progresije LTBI u aktivni TBC; vrijeme koje treba proći od završetka ekspozicije do utvrđivanja infekcije i nastanka pozitiviteta u QFT-testu (osobito valja provjeriti osobe koje imaju različit rezultat IGRA-testova i PPD-a); ekonomska evaluacija isplativosti bazirana na usporedbi QFT-a s PPD-om; promjena u rezultatima QFT-testa za vrijeme terapije bilo aktivnog TBC-a ili LTBI; izvođenje QFT-testa radi probira kod osoba koje su se nedavno doselile iz zemalja s visokom incidencijom TBC-a te kontakata; primjena za testiranje ostalih uzoraka (pleuralni izljev, likvor, ascites).

Isplativost QFT-testa:

Smatra se da je QFT isplativ i da je alternativa PPD-u (nije potrebno ni preporučljivo rabiti oba testa) u testiranjima u sklopu programa za kontrolu TBC-infekcije u određenim institucijama kao što su zdravstvene institucije, zatvori i popravni domovi te skloništa za beskućnike. U tim slučajevima, osobito kod osoba koje su cijepljene BCG-om, a posebno ako su revakcinirane (drugi dolazak na očitane rezultata može se »preskočiti«, što sve vodi neefikasnosti; zemlje s visokom incidencijom TBC-om) lažno pozitivan

PPD je problem. Viša specifičnost QFT-a i potreba za jednim posjetom čini QFT prihvatljivijim u odnosu prema PPD-u. Također će viša specifičnost smanjiti ili eliminirati lažno pozitivne rezultate PPD-a u osoba cijepljenih BCG-om, čime će se izbjeći trošak nepotrebne kemoprofilakse i njezina eventualna toksičnost. Viša će osjetljivost identificirati više inficiranih u PPD-lažno negativnih osoba, a više stvarno pozitivnih rezultata u inficiranih osoba povisit će broj dijagnoza i liječenja LTBI u populaciji koja ima najveći rizik od progresije LTBI u aktivni TBC (pozitivan QFT-nalaz povezan je s visokim rizikom od progresije u aktivni TBC).^{4,39}

U početku će uvođenje krvnih testova u praksu povisiti cijenu kontrole TBC-a, međutim dugoročno će zbog svoje više specifičnosti i osjetljivosti smanjiti teret troška liječenja aktivnog TBC-a (prevencijom progresije LTBI u aktivni TBC) i smanjenje broja neinficiranih osoba cijepljenih BCG-om koje su nepotrebno liječene zbog LTBI.^{4,58}

Zaključak

Primjena imunodijagnostičkih IGRA-testova znači napredak u dijagnostici tuberkuloze. Nisu namijenjeni za dijagnostiku aktivne bolesti, odnosno manifestne tuberkuloze, jer zlatni standard i dalje ostaje izolacija uzročnika *M. tuberculosis* kao jedinog sigurnog dokaza tuberkuloze.

IGRA-testovi imaju najveću ulogu u dijagnostici latentne infekcije *M. tuberculosis* u dvije grupe osoba. Prva je grupa dijagnostika u kontakata s bolesnicima koji imaju direktno mikroskopski pozitivan nalaz acidorezistentnih bacila u iskašljaju. Druga su grupa imunokompromitirani bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju dulje od mjesec dana. Među njima su i bolesnici kod kojih se planira primijeniti biološka terapija (npr. lijekovi anti-TNF-a), a gdje je više desetaka puta povećan rizik od prijelaza latentne infekcije *M. tuberculosis* u aktivnu bolest. I u jednoj i u drugoj grupi dolazi u obzir primjena kemoprofilakse izonijazidom; uz individualnu procjenu, nije potrebna u svih osoba. U prvoj grupi (kontakti) potrebna je ako se radi o obiteljskom kontaktu te u osoba s komorbiditetom, a u drugoj grupi (imunokompromitirani) važan je podatak o obiteljskoj anamnezi te plan terapije u sljedećim mjesecima za tog bolesnika. Ako je indicirana biološka terapija, a bolesnik je inficiran bacilom tuberkuloze, tada se prema smjernicama Hrvatskoga pulmološkog društva i Hrvatskoga reumatološkog društva kemoprofilaksa treba provesti.

LITERATURA

- Ryan F. The Forgotten Plague: How the War Against Tuberculosis was Won-and Lost. Boston: Little, Brown; 1992, str. 21–2.
- Katalinić-Janković V. Mjesto mikrobioloških metoda u otkrivanju i praćenju tuberkuloze. U: Popović-Grle S, ur. Tuberkuloza – ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća. Zagreb: Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska; 2004, str. 51–3.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, i sur. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009;33:956–73.
- Richeldi L. An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection. Am J Resp Crit Care Med 2006;174:736–42.
- CDC. Guidelines for using the QuantiFERON – TB test for Diagnosing Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. MMWR 2003;52(No. RR-2):15–8.
- Andersen P, Munk ME, Doherty TM i sur. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000;356:1099–104.
- Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systemic review. Lancet Infect Dis 2004;4:761–76.
- Clinicians guide to QuantiFERON TB Gold test. www.cellestis.com/IRM/Content/pdf/HR
- Ferrara G, Losi M, Meacci M i sur. Routine hospital use of a commercial whole blood interferon- γ assay for tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:631–5.
- Koch R. An address on bacteriological research. Br Med J 1890;2:380–3.
- von Pirquet C. Frequency of tuberculosis in childhood. JAMA 1907;52:675–8.
- Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. Am J Resp Crit Care Med 1999;159:15–21.
- Šepec S. Purificirani proteinski derivat (PPD). U: Popović-Grle S, ur. Tuberkuloza – ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća. Zagreb: Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska; 2004, str. 55–7.
- Cauthen GM, Snider DM, Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. Am J Resp Crit Care Med 1994;149:1597–600.
- Menzies RI, Vissandjee, Rocher I, St. Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. Ann Intern Med 1994;120:190–8.
- Menzies RI, Vissandjee B. Effect of Bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992;145:621–5.
- Comstock GW, Edwards LB, Nabangwang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. Am Rev Respir Dis 1971;103:572–5.
- Canadian Thoracic Society. Canadian Tuberculosis Standards. Ottawa: Canadian Lung Association; 1996.
- Houk VN i sur. The eradication of tuberculosis infection by isoniazid chemoprophylaxis. Arch Environ Health 1968;16:46–50.
- Menzies D i sur. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007;146:340–54.
- Kang YA, Lee HW, Yoon HI i sur. Discrepancy between tuberculin skin test and the whole blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. JAMA 2005;293:2756–61.
- Lalvani A, Pathan AA, Durjkan H i sur. Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T-cells. Lancet 2001;357:2017–21.
- Chang KC, Leung CC. Systematic review of interferon-gamma release assay in tuberculosis: focus on likelihood ratios. Thorax 2010;65:271–6.
- Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follman F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:65–9.
- Porsa E, Cheng L, Seale MM i sur. Comparison of a new ESAT-6/CF-10 peptide-based gamma interferon assay and tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. Clin Vacc Immunol 2006;13:53–8.
- QuantiFERON Precision and reproducibility report. www.cellestis.com/IRM/content/gold/Precisionproductivity.pdf
- Aiken AM, Hill PC, Fox A i sur. Reversion of the ELISpot test after treatment in Gambian tuberculosis cases. BMC Infect Dis 2006;6:66.
- Pai M, Joshi R, Dogra S i sur. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:349–55.
- Detjen AK, Loebenberg L, Grewal HMS i sur. Short-term reproducibility of a commercial interferon gamma release assay. Clin Vacc Immunol 2009;16:1170–5.
- Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosis TB infection and problems with these assays. J Infect Chemother 2009;15:143–55.
- van Zyl-Smit RN, Pai M, Praph K i sur. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon- γ responses after tuberculin skin testing. Am J Crit Care Med 2009;180:49–58.
- Richeldi L, Ewer K, Losi M, Roversi P, Fabbri LM, Lalvani A. Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISpot results. Thorax 2005;61:180.
- Popović-Grle S. Tuberkuloza – ponovni izazov liječnicima na početku trećeg tisućljeća. U: Popović-Grle S, ur. Tuberkuloza – ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća. Zagreb: Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska; 2004, str. 13–5.
- Prevenција tuberkuloze i principi epidemiološke obrade kontakata. Naputak za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze. II, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010, str. 60–77.
- Demissie A, Leyten EM, Abebe M i sur. Recognition of stage-specific mycobacterial antigens differentiates between acute and latent infections with Mycobacterium tuberculosis. Clin Vacc Immunol 2006;13:179–86.
- Perry S, Sanchez L, Yang S, Agarwai Z, Hurst P, Parsonnet J. Reproducibility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay. Clin Vacc Immunol 2008;15:425–32.
- Mazyh P, Augusta E, Young CC i sur. Lübeck disaster. Am J Public Health Nat Health 1932;22:296–7.

38. *Edwards LB, Palmer CE, Magnus K.* Response to BCG Vaccination. BCG Vaccination studies by the WHO Tuberculosis Research Office. The World Health Organization, Geneva. 1953.
39. *Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A.* Predictive value of a whole-blood IFN- γ assay for the development of active TB disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1164–70.
40. *Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y.* Use of QuantiFERON-TB-Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* 2007;12:88–92.
41. *Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Anderson P.* Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:462–7.
42. *Funayama K, Tsujimoto A, Mori M i sur.* Usefulness of QuantiFERON TB-2G in contact investigation of a tuberculosis outbreak in a university. *Kekkaku* 2005;80:527–34.
43. *Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follman F, Andersen P.* Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65–9.
44. *Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM i sur.* Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin test for tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618–27.
45. *Nunn P, Williams B, Floyd K, Dye C, Elzinga G, Raviglione M.* Tuberculosis control in the era of HIV. *Nat Rev Immunol* 2005;5:819–26.
46. *Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD.* Tuberculosis in cancer patient: an update. *J Thorac Imag* 1997;12:41–6.
47. *Cisneros JR, Murray KM.* Corticosteroids in tuberculosis. *Ann Pharmacother* 1996;30:1298–303.
48. *Singh N, Patterson DL.* Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipient: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266–77.
49. *Winthrop KL, Siegel JN, Jareb J, Taylor Z, Iademarco MF.* Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2005;52:2968–74.
50. *Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H.* Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial* 2003;16:38–44.
51. *Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M.* Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Resp J* 2007;30:945–50.
52. *Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P i sur.* Use of T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur respir J* 2006;28:31–4.
53. *Popović-Grle S, Babić-Naglić D.* Dijagnostika latentne tuberkuloze odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije antagonistima faktora tumorske nekroze. *Reumatizam* 2008;55:31–5.
54. *Mori T, Sakatani M, Yamagashi F i sur.* Specific detection of tuberculosis infection: an interferon γ assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59–60.
55. *Kang YA, Lee HW, Yoon HI i sur.* Discrepancy between tuberculin skin test and the whole-blood interferon- γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756–61.
56. *Cehovin A, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P.* Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006;7:56.
57. *Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K i sur.* Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with Mycobacterium marinum or M. kansasii. *J Infect Dis* 2002;186:1797–807.
58. *Pooran A, Booth H, Miller RF i sur.* Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med* 2010;10:7.

* * *

Vijesti

News



PRVA OBAVIJEST

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR; HDIM; KB DUBRAVA

organiziraju

5. međunarodni kongres o hemodinamskom monitoriranju

5th International Congress of hemodynamic monitoring

24.—25. veljače 2012., KB Dubrava

Informacije: www.hdim.org, e-mail: inoh@kdb.hrKlinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu
Tel.: 01 290 3440; mob. 091 580 9941

Kotizacije: specijalisti 1200 kn, specijalizanti 1000 kn.

Uplata se vrši na Žiro račun Hrvatskoga liječničkog zbora: 2360000-1101214818,
poziv na broj 268-118-6.