

I u trećem tisućljeću sa starim poznanikom: problemi u tumačenju rezultata tuberkulinskog testa

*Even in the third millennium with an old friend:
issues in the interpretation of tuberculin skin test results*

Anamarija Jurčev-Savičević, Đorđija Vidić, Kornelija Miše, Rosanda Mulić*

Sažetak

Stremeći prema niskoj incidenciji, a u konačnici i eliminaciji tuberkuloze potrebno je intenzivno sudjelovati u mjerama suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze, primarno kroz rano otkrivanje i liječenje oboljelih, a zatim i kroz traženje kontakata tuberkuloznih bolesnika. Stoga identificiranje osoba s latentnom tuberkuloznom infekcijom, njihovo liječenje ili adekvatni nadzor, postaje nezaobilazna odrednica nacionalne strategije nadzora nad tuberkulozom. Trenutno su dva testa u uporabi za otkrivanje latentne tuberkulozne infekcije: tuberkulinski test i test otpuštanja gama interferona. Bez obzira što se dugo upotrebljava, još uvijek postoje brojne nejasnoće u tumačenju rezultata tuberkulinskoga testa, naročito u populaciji poput naše, koja je cijepljena *Bacillus Calmette-Guerin* cjepivom. Uz to postoje dvojbe oko tumačenja rezultata ponovljenih testiranja za otkrivanje nove infekcije u rizičnim skupinama, kao što su inicijalno tuberkulin-negativni kontakti tuberkuloznoga bolesnika. Stoga je cilj ovoga preglednoga rada pružiti smjernice za pravilnu interpretaciju rezultata tuberkulinskoga testiranja s posebnim osvrtom na konverziju, razloge lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, buster fenomen, kriterije za razlikovanje konverzije od buster fenomena, promjene tuberkulinske reakcije zbog varijabilnosti u rezultatima testiranja, reverziju, testiranje trudnica, te buster efekt tuberkulinskoga testiranja na testove otpuštanja gama interferona.

Ključne riječi: tuberkulinski kožni test, PPD test, test otpuštanja gama interferona, Hrvatska, buster efekt

Summary

As countries approach the low incidence of tuberculosis burden and subsequently its elimination phase, intensive efforts should be undertaken. Along with the most successful intervention in tuberculosis control, which is early detection and early treatment of tuberculosis patients, the importance of detection and treatment of latent tuberculosis infection and emergence of groups at particularly high risk of tuberculosis are gradually increasing. There are currently two tests used to detect latent tuberculosis infection: tuberculin skin test and interferon-gamma release assays. Although tuberculin skin tests have been used for decades, the interpretation of the results is not easy, especially in a population which has been vaccinated with *Bacillus Calmette-Guerin* vaccine. Particular problems have arisen with the use of repeated tuberculin tests to detect new infection in high-risk population such as initially tuberculin-negative contacts of tuberculosis patients. The aim of this review is to provide guidance for the proper interpretation of tuberculin test results, with special emphasis on conversion, reasons for false positive and false negative results, buster phenomenon, criteria for distinguishing conversion from buster phenomenon, changes in tuberculin reactions due to variability in test results, reversion, testing of pregnant women and buster effect of tuberculin test on interferon-gamma release.

Key words: Tuberculin skin test, PPD test, interferon-gamma release assay, Croatia, buster phenomenon

Med Jad 2013;43(3):119-125

* **Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Split** (Anamarija Jurčev-Savičević, dr. med., Đorđija Vidić, bacc. med. techn.); **Medicinski fakultet, Sveučilišta u Splitu** (Prof. dr. sc. Rosanda Mulić, dr. med.); **Klinički bolnički centar Split** (Prof. dr. sc. Kornelija Miše, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence adress: Anamarija Jurčev-Savičević, dr. med., Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Vukovarska 46, 21 000 Split; e-mail: anamarijajs@gmail.com

Primljeno / Received 2012-08-16; Ispravljeno / Revised 2012-12-04; Prihvaćeno / Accepted 2013-01-15

Uvod

Hrvatska je zemlja srednje incidencije tuberkuloze s dugogodišnjim silaznim trendom i razvijenim anituberkuloznim aktivnostima. Stopa incidencije tuberkuloze u 2010. godini iznosila je 17/100.000 stanovnika. Kao nacionalni cilj, još 1998. godine, proglašena je stopa incidencije manja od 10/100.000 stanovnika.¹ Stremeći prema niskoj incidenciji, a u konačnici i eliminaciji tuberkuloze, potrebno je intenzivno sudjelovati u mjerama njezina suzbijanja i sprječavanja, primarno kroz rano otkrivanje i liječenje oboljelih, a zatim i kroz traženje kontakata tuberkuloznih bolesnika. Stoga identificiranje osoba s latentnom tuberkuloznom infekcijom, njihovo liječenje ili adekvatni nadzor, postaje nezaobilazna odrednica nacionalne strategije nadzora nad tuberkulozom. To je dio intenzivnih aktivnosti usmjerenih eliminaciji tuberkuloze, prvenstveno iscrpljivanjem rezervoara budućih slučajeva tuberkuloze preveniranjem reaktivacije bolesti, poglavito onih koje su u visokom riziku obolijevanja nakon infekcije.^{2,3} U novom Napatku za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze, za dijagnosticiranje latentne

tuberkulozne infekcije (LTBI), preporučena su dva testa: tuberkulinski kožni test, koji je u uporabi više od stotinu godina, te testovi otpuštanja gamma interferona koji se koriste zadnjih nekoliko godina.² Testovi otpuštanja gama interferona (IGRA) su testovi koji se koriste zadnje desetljeće u većini razvijenih zemalja svijeta i značajan su doprinos u dijagnosticiranju LTBI-a. Iako su razvijeni s idejom da zamijene tuberkulinski test, to još uvijek nisu napravili, dijelom zbog svojih ograničenja, a dijelom zbog potrebe da se njihovi različiti aspekti testiraju kroz praksu, što je detaljno opisano u nedavnom preglednom radu.⁴

IGRA-e su u uporabi (zaključno sa srpnjem 2012. godine) u Splitu (Klinički bolnički centar Split), Zagrebu (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Klinički bolnički centar Zagreb), Rijeci (Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije) i Osijeku (Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije), dok je za većinu hrvatske populacije i dalje dostupan samo tuberkulinski test. Usporedba osnovnih obilježja oba testa prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Usporedba tuberkulinskog i QuantiFERON-TB Gold In-Tube testa
Table 1 A comparison of the tuberculin and QuantiFERON-TB Gold In-Tube test

	Tuberkulinski test <i>Tuberculin test</i>	IGRA test <i>IGRA test</i>
Vrsta <i>Type</i>	PPD RT 23 SSI- 2 tuberkulinske jedinice <i>2 tuberculin units</i>	QuantiFERON-TB Gold In-Tube test
Antigeni sadržaj <i>Antigen content</i>	Više od 200 antigena <i>More than 200 antigens</i>	ESAT-6, CFP-10, TB7.7
Antigeni spektar <i>Antigen spectre</i>	<i>M. tuberculosis</i> complex BCG soj <i>BCG strain</i> Sve atipične mikobakterije <i>All atypical microbacteria</i>	<i>M. tuberculosis</i> complex Tri atipične mikobakterije: <i>Three atypical microbacteria:</i> <i>M. kansasii, M. szulgai,</i> <i>M. marinum</i>
Podloga <i>Base</i>	Imunološka memorija <i>Immunological memory</i>	Imunološka memorija <i>Immunological memory</i>
Izvođenje <i>Performance</i>	In vivo, kožni test <i>In vivo skin test</i>	Ex vivo, krvni test <i>Ex vivo blood test</i>
Izobrazba ispitivača <i>Examiner training</i>	Potrebno iskustvo i izobrazba <i>Necessary experience and training</i>	Potrebno iskustvo i izobrazba <i>Necessary experience and training</i>
Čitanje testa <i>Text reading</i>	Subjektivno, najčešće se palpirana veličina induracije označi točkicama, a njihova udaljenost mjeri ravnalom <i>Subjectively, the palpated size of indu- ration is most often marked by dots and their distance is measured with a ruler</i>	Automatsko (softverski program) <i>Automatic (software program)</i>

Rezultat <i>Result</i>	Pozitivan: >5 mm <i>Positive: >5 mm</i> Jako pozitivan: >14 mm <i>Very positive: : >5 mm</i> Vrlo jako pozitivan: >20 mm ili pojava centralne nekroze <i>Very strongly positive: >20 mm or central necrosis occurrence</i>	Pozitivan, Negativan, Neodređen <i>Positive, Negative, Undetermined</i>
Varijabilnost u očitavanju <i>Variability in reading off</i>	Da, unutar istog čitača i između različitih čitača <i>Yes, within the same reader and different readers</i>	Ne <i>No</i>
Vrijeme dobivanja rezultata <i>Time for acquiring results</i>	Nakon 48-72 sata <i>After 48-72 hours</i>	Nakon 24-48 h (dulje, ako su testovi u seriji) <i>After 24-48 h (longer if tests are in a series)</i>
Posjeti pacijenta <i>Patient visits</i>	Dvaput <i>Twice</i>	Jednom <i>Once</i>
Specijalizirani laboratorij <i>Specialized lab</i>	Nije potreban <i>Not necessary</i>	Potreban <i>Necessary</i>
Materijalni troškovi jednog testa bez usluge <i>Material costs of one test without service</i>	Niski (3,86 kn) <i>Low (3,86 kn)</i>	Visoki (212 kn) <i>High (212 kn)</i>
Moguća konverzija i reverzija <i>Conversion and reversion possibility</i>	Da <i>Yes</i>	Da <i>Yes</i>
Fenomen busteriranja <i>Booster phenomenon</i>	Da <i>Yes</i>	Ne <i>No</i>
Utjecaj tuberkulinskog testa na IGRU <i>Tuberculin test impact on IGRA</i>	Nije primjenjivo <i>Not applicable</i>	Da, najmanje unutar tri dana od tuberkulinskog testa <i>Yes, at least within three days of tuberculin test</i>
Utjecaj IGRA na tuberkulinski test <i>IGRA impact on tuberculin test</i>	Ne <i>No</i>	Nije primjenjivo <i>Not applicable</i>

Brojni radovi o različitim aspektima uporabi IGRA-i skrenuli su pozornost s uporabe tuberkulinskoga testa, čija pravilna uporaba, kao i interpretacija, zahtijeva veliko znanje i iskustvo, koje se mora usavršavati, kako kod starijih, tako i kod mlađih kolega. Kako su IGRA testovi dostupni manjem dijelu populacije Hrvatske, pravilno izvođenje i interpretacija tuberkulinskoga testa ostaje osnova testiranja LTBI. Tehnika izvođenja i čitanja testa, kao i interpretacija rezultata, zahtjeva iskustvo. Test najčešće izvode medicinske sestre, te je tehnika izvođenja već detaljno opisana.⁵ Ovaj rad je namijenjen primarno liječnicima, dakle onima koji tumače rezultate testa i ovisno o tome poduzimaju odgovarajuće mjere.

Bez obzira što se dugo upotrebljava, još uvijek postoje brojne nejasnoće u tumačenju rezultata tuberkulinskoga testa i oko toga što takav rezultat konkretno znači, naročito u populaciji poput naše koja je cijepljena cjepivom protiv tuberkuloze Bacillus Calmette-Guerin. Uz to postoje nejasnoće oko tumačenja rezultata ponovljenih testiranja za otkrivanje nove infekcije u rizičnim skupinama, kao što su inicijalno tuberkulin-negativni kontakti tuberkuloznog bolesnika. Također se preporučuje testiranje bolesnika prije uvođenja terapije blokatorima tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa za koju je dokazano da povećava rizik od razvoja tuberkuloze u inficiranih osoba.^{6,7} Stoga je cilj ovog preglednoga rada pružiti smjernice u pravilnoj interpretaciji rezultata tuberkulinskoga testiranja.

Tuberkulinski test

Tuberkulinski test je pokazatelj stanične preosjetljivosti kasnoga tipa (Tip IV) in vivo na PPD (pročišćeni proteinski derivat), polivalentnu mješavinu od više od 200 antigena. Njegov antigeni sastav dio je mnogih mikobakterija: cijelog *Mycobacterium tuberculosis* complex-a, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) soja *M. Bovis*, kao i atipičnih, netuberkuloznih mikobakterija.⁸

U Hrvatskoj se za tuberkulinsko testiranje koristi PPD- pročišćeni proteinski derivat sadržan u otopini Tuberkulin PPD RT 23 proizvođača Statens Serum Instituta iz Danske. Jačina PPD-a izražava se u I.J. (internacionalne jedinice) ili T.U. (tuberkulinske jedinice). Prema programu obvezne imunizacije za testiranje se koristi Tuberkulin PPD RT 23 koji u 0,1 ml sadržava 2 T.U. Testiranje se radi po Mantoux metodi na način da se na volarnu stranu lijeve podlaktice, strogo intrakutano aplicira 2 T.U spomenutog tuberkulina, te se rezultat očita za 72 sata. Pri tome se isključivo mjeri induracija, a ne eritem, i to u milimetrima.⁹

Granična vrijednost pozitivnoga testa je u različitim nacionalnim smjernicama različito definirana, ovisno o osobi koja se testira i pridruženim epidemiološkim čimbenicima. Po hrvatskim preporukama, reakcija se drži pozitivnom, ako je promjer induracije veći od 5 mm, jaka ako je veća od 14 mm, a vrlo jaka ako je veća od 20 mm ili se na mjestu injiciranja pojavi centralna nekroza.²

Interval između inicijalne infekcije i manifestacije reakcije kasne preosjetljivosti je varijabilan. Tuberkulinska reaktivnost se javlja u pravilu 2-8 tjedana nakon kontakta s mikobakterijem.^{2,10} Važno je napomenuti da ovaj test služi kao pokazatelj reakcije stanične preosjetljivosti nakon prethodnog kontakta s mikobakterijem, a ne u svrhu dokazivanja aktivne bolesti. Njime se ne mjeri jačina imuniteta, niti dokazuje prisustvo ili odsustvo bolesti nego pokazuje stupanj alergije. Negativan test ne isključuje tuberkulozu, kao što ni pozitivan rezultat ne potvrđuje bolest.²

Nekoliko fenomena utječe na veličinu tuberkulinske reakcije, te ih je potrebno pažljivo evaluirati prilikom interpretacije rezultata testiranja.

Konverzija

Konverzija je porast tuberkulinske reakcije nakon izloženosti bacilu tuberkuloze, netuberkuloznim mikobakterijama ili nakon BCG-cijepljenja. Iznimno je važno ispravno procijeniti radi li se o pravoj konverziji ili buster fenomenu, kako kliničarima, tako

i preventivcima, budući da kod pojave konverzije mogu uslijediti daljnje mjere suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze.

Vjerojatnost da je kožna reakcija rezultat kontakta s *M. tuberculosis* raste s veličinom reakcije, ako je osoba bila u kontaktu s tuberkuloznim bolesnikom, ako je iz visoko rizične grupe za obolijevanje, ako potječe iz zemlje visoke prevalencije tuberkuloze, te što je više vremena prošlo između cijepljenja i testiranja.⁸ Kad je tuberkulinska reaktivnost posljedica infekcije s *M. tuberculosis*, onda perzistira najčešće doživotno, čak i nakon antituberkulozne terapije.^{8,11}

Razlozi lažno pozitivnog rezultata tuberkulinskog testiranja

a) Prethodno cijepljenje BCG-om

Veliko ograničenje tuberkulinskog testa je nedostatak mikobakterijske specifičnosti za specijes uslijed sadržanog velikog broja antigena, od kojih su mnogi prisutni u BCG-soju *M. bovis*. To uvelike otežava pravilnu interpretaciju testa u populacijama koju su cijepljene.¹² Poseban problem su populacije koje su besežirane s visokim cjepnim obuhvatima, a sve donedavno i više puta rebesežirane, poput naše. Kako na odluku o liječenju LTBI u trajanju od najčešće 6 mjeseci utječe, između ostalog, i veličina PPD reakcije, razumljiva je potreba pravilnog interpretiranja rezultata testa, unatoč zbunjujućem čimbeniku poput BCG-cijepljenja. Stoga je interesantno i korisno znati koliki je zapravo utjecaj BCG-a na visinu tuberkulinske reakcije. Poznato je da na nju utječe vrsta i doza cjepiva, način aplikacije cjepiva, dob kod cijepljenja, nutritivni status cijepljene osobe, vrijeme koje je proteklo od cijepljenja, te učestalost tuberkulinskog testiranja.^{8,13} Općenito na tuberkulinsku reaktivnost primarno utječe dob kod cijepljenja BCG-om. Vjerojatno je razlog tome što je imunološki odgovor na BCG cjepivo različit u pogledu mehanizma i/ili prepoznatih antigena.¹⁴ U populacijama koje su primile BCG cjepivo u dobi do 12 mjeseci života, slabo je vidljiv učinak na PPD, naročito nakon više od 10 godina¹⁵ ili 15 godina¹³ nakon cijepljenja. Kod osoba cijepljenih nakon prve godine života, cjepivo je uzrokom češćih, trajnijih i većih PPD-reakcija.¹⁵ Drži se da se kod osoba cijepljenih BCG-cjepivom koje se testiraju zbog kontakta s osobom oboljelom od tuberkuloze, reakcije koje prelaze 15 mm mogu s visokom vjerojatnošću pripisati tuberkuloznoj infekciji,^{13,16} a neki autori tu granicu postavljaju i na 18 mm.¹⁷

b) Infekcija netuberkuloznim mikobakterijama

Netuberkulozne mikobakterije su ubikvitarni mikroorganizmi koji se nalaze posvuda u okolišu (voda, tlo, zemlja, prašina, životinje...), naročito u području tople i vlažne klime. Bolesti koje one uzrokuju zovu se mikobakterioze i ne prenose se interhumano. Stoga se ne prijavljuju epidemiološkoj službi pa prevalencija tih bolesti u Hrvatskoj nije poznata.¹⁸ Općenito se drži da netuberkulozne mikobakterije nisu klinički važan uzrok lažno pozitivnih PPD rezultata, osim u populaciji gdje su visoko prevalentne, a prevalencija tuberkulozne infekcije niska.¹⁵

c) Pogreške u testiranju i čitanju nalaza ili posljedica lokalne infekcije i hematoma

Za pravilno izvođenje testa važno je poznavati ispravnu tehniku testiranja.^{2,5,9} Pogreške u čitanju uglavnom nastaju zbog potrebe preciznog čitanja induracije, dakle palpatornog određivanja rubova induracije (a ne eritema), označavanja bojom, te mjerenja u milimetrima. Varijabilnost je najčešće uzrokovana očitavanjem rezultata, pri čemu je varijabilnost među ispitivačima (standardna devijacija 2,3 – 2,5 mm) u pravilu veća od varijabilnosti kada rezultat višekratno čita ista osoba (standardna devijacija 1,3 – 1,9 mm).¹⁹

Buster fenomen

Poseban problem kod interpretacije tuberkulinskoga testa je buster fenomen koji predstavlja porast tuberkulinske reaktivnosti kod ponovljenog testiranja u odsustvu nove infekcije.²⁰ Drži se da predstavlja nespecifični odgovor imunološke memorije koji se javlja u osoba koje su već bile izložene mikobakterijskim antigenima, neovisno radi li se o bacilu tuberkuloze, BCG-soju ili netuberkuloznim mikobakterijama. Istraživanja su pokazala da je buster fenomen najviše izražen kada do ponovljenog testiranja dođe za 1-5 tjedana,²¹ rjeđi je kada se ponovno testiranje vrši unutar 48 sati²² ili nakon više od 60 dana,²¹ premda može biti prisutan i više od godinu dana nakon prvog negativnog tuberkulinskog testa.^{22,23} Ovaj fenomen je češće zabilježen u starijih osoba i onih cijepljenih BCG-om, naročito kada su cijepljeni nakon dojenačke dobi.^{14,24} Rizik obolijevanja osoba s buster fenomenom je manji od osoba iz iste populacije koji su imale pozitivan inicijalan tuberkulinski test.²⁴

Kriteriji za razlikovanje konverzije od buster fenomena

a) Epidemiološki: ukoliko je do konverzije došlo unutar 1-5 tjedana nakon prvog testiranja tijekom kojega nije bilo ekspozicije, prilikom tzv. two-step testing-a (dva testa u razmaku od 1-3 tjedna) pred zapošljavanje ili putovanja u zemlju koja zahtjeva testiranje, vjerojatno se radi o busteru. Ukoliko je do porasta tuberkulinske reakcije došlo nakon cijepljenja prethodno tuberkulin-negativne osobe ili nakon kontakta sa zaraznim bolesnikom, razumno je pretpostaviti da se radi o konverziji.

b) Veličina reakcije: najčešće preporučeni kriterij razlikovanja je upravo apsolutna veličina rezultata drugog testa i/ili porast veličine reakcije. Najčešće se konverzija definira kao veličina induracije u sljedećem tuberkulinskom testu od 10 i više mm koja je za bar 6 mm veća od prethodnoga testa, premda neki autoru preporučuju i veću vrijednost porasta kožne reakcije kao kriterij za konverziju.^{19,20}

Promjene tuberkulinske reakcije zbog varijabilnost u rezultatima testiranja

Drži se da biološka varijabilnost u odgovoru na tuberkulin, kao i varijabilnost u aplikaciji i čitanju testa rezultiraju u ukupnoj standardnoj devijaciji od manje od 3 mm, što znači da kod ponovljenog testiranja razlika do 6 mm (dvije standardne devijacije od 3 mm) može značiti slučajnost u 95% ispitanika.¹⁹

Stoga se drži da porast reakcije od 6 mm i više može razlikovati slučajnu varijabilnost od stvarne biološke promjene koja može predstavljati konverziju ili buster fenomen.¹⁹

Reverzija

Reverzija znači smanjivanje veličine tuberkulinske reakcije. Premda tuberkulinska reakcija posredovana infekcijom mikobakterijem ostaje obično doživotna, čak i nakon provedenoga liječenja,⁸ moguće je i da dođe do reverzije, ako osoba nije stimulirana novim ekspozicijama. U jednom istraživanju, 8,1% pozitivnih tuberkulinskih reaktora imali su negativan nalaz kada su se retestirali nakon godine dana.²⁵

Pokazalo se da se reverzija češće javlja u starijih ljudi ili u onih u kojih je inicijalna tuberkulinska reakcija bila 5-9 mm,¹¹ 10-14 mm ili u onih koji su imali buster efekt.²⁶

Fenomen reverzije bitno otežava interpretaciju rezultata tuberkulinskog testiranja. Stoga stručnjaci

preporučuju da se kod interpretacije testa ne vodi računa samo o veličini reakcije, nego i o pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti testa (koja je manja u cijepljene populacije), kao i o riziku obolijevanja nakon inficiranja.¹⁴

Razlozi lažno negativnog rezultata tuberkulinskog testiranja

Drži se da barem 10%,⁸ a po nekim istraživanjima i 20%²⁴ oboljelih od tuberkuloze ima negativan tuberkulinski test. Lažno negativni rezultati mogu nastati uslijed različitih tehničkih razloga ili razloga vezanih uz samog ispitanika. Najčešći razlozi tehničke prirode su niska kvaliteta ili kontaminacija testa, nepravilno pohranjivanje tuberkulina, premalo antigena, neodgovarajuća koncentracija, preduboko injiciranje, razmak od navlačenja PPD-a u iglu do aplikacije dulji od 20 min, te pogreške kod čitanja testa. Biološki razlozi mogu biti prisutni u širokom rasponu, od svježije infekcije s *M. tuberculosis*, milijarne tuberkuloze, dobi (<6 mjeseci, >65 godina), nekih virusnih bolesti (hripavac, ospice, zaušnjaci, varicela, mononukleoza), ozbiljne iscrpljujuće bolesti (malignom, bubrežno zatajenje, tifus, HIV-infekcije), imunosupresivne terapije, pothranjenosti, do cijepjenja živim cjepivima.^{8,10}

Testiranje trudnica

Drži se da je testiranje trudnica sigurno i da nema nikakvih štetnih posljedica na trudnicu ili fetus.^{27,28} Istraživanja su pokazala da trudnoća ne utječe na reakciju kasne preosjetljivosti na tuberkulin, te je interpretacija rezultata testa ista, neovisno o trudnoći.^{16,29}

Buster efekt tuberkulinskog testiranja na IGRA-u

Kako tuberkulinski test i IGRA-e dijele neke antigene, rezultati više istraživanja su upozorili da prethodni tuberkulinski test može busterirati naknadni IGRA odgovor.³⁰⁻³² Čini se da je taj utjecaj značajan tek nakon prvih nekoliko dana od tuberkulinskog testa (nakon trećeg dana).³⁰ Buster efekt se javlja i kod inicijalno IGRA-pozitivnih i IGRA-negativnih osoba, ali je nedvojbeno važniji onaj koji se javlja u osoba koje su inicijalno IGRA-negativne. Takvih je 2-12%, što može otežati tumačenje rezultata naknadnih IGRA-i, primjerice kod testiranja kućnih kontakata odmah i nakon prozor-razdoblja. Premda se drži da efekt tuberkulinskog testa na IGRA-u slabi nakon 3 mjeseca,

potrebna su daljnja istraživanja, jer nema dovoljno podataka koji bi točno odredili kada u potpunosti nestaje utjecaj tuberkulinskoga testa na IGRA-u. Stoga se preporučuje da se krv za IGRA-u uzme prije ili unutar 72 sata od tuberkulinskoga testa, kako ne bi došlo do lažno pozitivnih rezultata kao posljedice buster efekta. Drži se da je optimalno vrijeme za uzimanje krvi za IGRA-u na dan čitanja rezultata tuberkulinskoga testa.³⁰

Zaključak

Tuberkulinsko testiranje je, uz sva svoja ograničenja, trenutno jedini široko dostupan i jeftin test. Premda se radi o u načelu jednostavnom testu, daljnji postupak s tuberkulinskim reaktorima nije ni malo jednostavan. Stoga rezultat ne treba interpretirati jednodimenzionalno, odnosno ovisno samo o veličini reakcije. Za svaku osobu rezultat testa treba interpretirati, uvažavajući sve aspekte testa prethodno analizirane u ovom radu, zajedno s epidemiološkom anamnezom i kliničkim podacima. Za brzu orijentaciju može pomoći internetski kalkulator rezultata tuberkulinskoga testa i/ili IGRA-e,³³ ali rezultat testiranja konkretne osobe svejedno treba tumačiti u kontekstu epidemioloških i kliničkih podataka, što znači da konačna interpretacija, zaključak i preporučene mjere suzbijanja i sprječavanja bolesti ostaju isključivo u domeni liječnika.

Literatura

1. Jurčev Savičević A, Katalinić-Janković V, Gjenero-Margan I, et al. Epidemiological patterns of tuberculosis in Croatia in the period 1996-2005. Coll Antropol. 2011;35:523-8.
2. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010.
3. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Eur Respir J. 2002;19:765-75.
4. Jurčev-Savičević A, Katalinić-Janković V, Miše K, Gudelj I. The role of interferon-gamma release assay in tuberculosis control. Arh Hig Rada Toksikol. 2012; 63:49-59.
5. Vidić Đ. Jurčev Savičević A. Tuberkulinsko testiranje u eri interferonskih testova. Javno zdravstvo. 2008; 3:24-6.
6. Hrvatsko reumatološko društvo. Smjernice za dijagnostiku latentne tuberkuloze odraslih cijepljenih bolesnika u Hrvatskoj prije uvođenja terapije anti-TNFa terapije. Dostupno na adresi: http://www.reumatologija.org/Preporuke.aspx?link=Smjernice_z

- a_TB_2008 Datum pristupa informaciji 28. srpnja 2012.
7. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36:1185-206.
 8. Connelly Smith K, Orme IM, Starke JR. Tuberculosis vaccines. U: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, ur. *Vaccines* 5. izd. Amsterdam: Saunders Elsevier; 2004.
 9. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2012. godini. Zagreb: Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske; 2012.
 10. Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1352-64.
 11. Hsu KH. Tuberculin reaction in children treated with isoniazid. *Am J Dis Child*. 1983;137:1090-2.
 12. Joos TJ, Miller WC, Murdoch DM. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:883-91.
 13. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57:804-9.
 14. Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenaway C, Pai M. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:498-505.
 15. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1192-204.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR*. 2000;49. (No. RR-6)
 17. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis*. 2005;40:211-7.
 18. Katalinić-Janković V, Grle SP, Obrovac M, Cvetnić E, Alfirević T. Infections due to nontuberculous mycobacteria. *Lijec Vjesn*. 2007;129:146-51.
 19. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:15-21.
 20. Teixeira EG, Kritski A, Ruffino-Netto A, et al. Two-step tuberculin skin test and booster phenomenon prevalence among Brazilian medical students. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1407-13.
 21. Cauthen GM, Snider DE Jr, Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1597-600.
 22. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119:587-97.
 23. Bass JA Jr, Serio RA. The use of repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123:394-6.
 24. Fitzgerald D, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. izd. Philadelphia: Elsevier; 2005.
 25. Grzybowski S, Allen EA. The challenge of tuberculosis in decline. a study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada. *Am Rev Respir Dis*. 1964;90:707-20.
 26. Gordin FM, Perez-Stable EJ, Reid M, et al. Stability of positive tuberculin tests: are boosted reactions valid? *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:560-3.
 27. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:65-79.
 28. Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:205-11.
 29. Raviglione MC, O'Brien RJ. *Tuberculosis*. U: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald. E, Hauser SL, Jameson JL, ur. *Harrison's principles of internal medicine*. 16. izd. New York: McGraw-Hill; 2005.
 30. Van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-gamma assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One*. 2009;4:e8517.
 31. Choi JC, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Lee MK. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest*. 2008;133:1415-20.
 32. Baker CA, Thomas W, Stauffer WM, Peterson PK, Tsukayama DT. Serial testing of refugees for latent tuberculosis using the QuantiFERON-gold in-tube: effects of an antecedent tuberculin skin test. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:628-33.
 33. McGill University & Montreal Chest Institute Canada. The Online TST/IGRA Interpreter. Dostupno na adresi: <http://www.tstin3d.com/en/calc.html><http://www.tstin3d.com/en/about.html><http://www.tstin3d.com/en/disclaimer.html><http://www.tstin3d.com/en/references.html><http://www.tstin3d.com/en/links.html><http://www.tstin3d.com/index.html> Datum pristupa informaciji: 28. srpnja 2012.

