

Hemodiyaliz Hastalarında LIOFeron® TB/LTBI Testi ile Latent Tüberküloz Araştırılması

Investigation of Latent Tuberculosis with LIOFeron® TB/LTBI Test in Hemodialysis Patients

Hamide KAYA (iD), Taylan BOZOK (iD), Harun GÜLBUDAK (iD), Gönül ASLAN (iD)

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Cite this article as: Kaya, H, Bozok T, Gülbudak H, Aslan G. Hemodiyaliz hastalarında LIOFeron® TB/LTBI testi ile latent tüberküloz araştırılması. FLORA 2022;27(3):422-9.

ÖZ

Giriş: Son dönem böbrek yetmezliği sebebiyle hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda kronik hastalık ve alınan diğer tedavilere bağlı olarak gelişen immünsupresif durum latent tüberkülozun aktifleşmesi açısından risk oluşturmaktadır. Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında latent tüberküloz varlığının LIOFeron® TB/LTBI interferon gama salınım testi (İGST) ile araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Toplam 104 kişi (51 hemodiyaliz hastası ve kontrol grubu olarak 53 sağlıklı birey) çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılara İGST uygulandı. Hastalara ait demografik veriler ve eş zamanlı hemogram değerleri dosya taraması ile elde edildi. Sonuçlar ki-kare, Mann-Whitney U ve Spearman testleri kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplamda 104 katılımcının dahil edildiği bu çalışmada hasta ve kontrol gruplarının yaş, hemogram, İGST sonuçları karşılaştırıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması 55.0 ± 11.9 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 46.4 ± 13.6 idi. İGST pozitifliği hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla tespit edildi (%37.3 ve %15.1; $p=0.01$). Belirsiz sonuçlar hasta grubunda daha fazla görülmele birlikte iki grup arasında anlamlı farklılığa rastlanmadı. Lenfosit sayısı ($p=0.007$) ve yüzde değerleri ($p=0.001$) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu. Lenfopenisi olan hastalarda belirsiz sonuçlar daha fazla tespit edildi (%38.5; $p=0.036$).

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarında latent tüberküloz daha sık gözlenmektedir. Hastalığa bağlı immünsupresif durumları nedeniyle latent tüberküloz aktivasyon riskini en aza indirmek için bu hastaların mutlaka etkinliği yüksek testler ile taranması ve koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz; Latent tüberküloz; İnterferon gama salınım testi; LIOFeron® TB/LTBI test

ABSTRACT

Investigation of Latent Tuberculosis with LIOFeron®TB/LTBI Test in Hemodialysis Patients

Hamide KAYA, Taylan BOZOK, Harun GÜLBUDAK, Gönül ASLAN

Department of Medical Microbiology, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Türkiye

Introduction: In patients receiving hemodialysis treatment due to end-stage renal disease, the immunosuppressive state, which develops due to chronic disease and other treatments, poses a risk for the activation of latent tuberculosis. In our study, we aimed to investigate the presence of latent tuberculosis in a group of hemodialysis patients with LIOFeron®TB/LTBI interferon gamma release assay (IGRA).

Materials and Methods: A total of 104 people (51 hemodialysis patients and 53 healthy individuals as control group) were included in the study. IGRA was applied to all participants. Demographic data and simultaneous hemogram values of the patients were obtained by file scanning. The results were statistically evaluated using Chi-square, Mann-Whitney U and Spearman tests.

Results: In this study, which included 104 participants in total, age, hemogram, and IGRA results of the patient and control groups were compared. The mean age of the patient group was 55.0 ± 11.9 , and the mean age of the control group was 46.4 ± 13.6 . IGRA positivity was found to be statistically significantly higher in the patient group than in the control group (37.3% vs. 15.1%; $p=0.01$). Indeterminate results were seen more in the patient group, but there was no significant difference between the two groups. Lymphocyte count ($p=0.007$) and percentage values ($p=0.001$) were found to be significantly lower in the patient group than in the control group. Indeterminate results were more common in patients with lymphopenia (38.5%; $p=0.036$).

Conclusion: Latent tuberculosis is observed more frequently in hemodialysis patients. In order to minimize the risk of latent tuberculosis activation due to their immunosuppressive status due to the disease, these patients should be screened with highly effective tests and protective measures should be taken.

Key Words: Hemodialysis; Latent tuberculosis; Interferon gamma release test; LIOFeron®TB/LTBI test

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) bakterisinin neden olduğu özellikle akciğerleri etkileyen bir hastalıktır. Tüm dünyada ilk on ölüm nedeni arasındadır^[1]. İnsanların çoğunda, MTBC ile enfeksiyon başlangıçta konak savunması tarafından kontrol altına alınır ve enfeksiyon latent kalır. Latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) herhangi bir zamanda vücut bağışıklığı yetersiz kaldığında aktif tüberküloza dönüşme potansiyeli vardır ve aktif tüberkülozu olan kişiler yeni enfeksiyonların kaynağı haline gelir. LTBE tedavisi, aktif TB gelişme olasılığını önemli oranda azaltır. LTBE tedavisi potansiyel enfeksiyon kaynaklarının sayısını azaltarak bireyin yanı sıra halkın da sağlığını koruma açısından önemlidir^[2].

LTBE, aktif hastalığın klinik belirti ve semptomları olmadan mikobakteriyel proteinler tarafından immünolojik duyarlılığın kanıtlanmasıyla tanımlanır^[3]. LTBE tanısında iki temel test kullanılır. Bunlar tüberkülin deri testi (TDT) ve

interferon gama salınım testi (İGST)'dir^[4]. TDT'de MTBC'nin saflaştırılmasıyla elde edilmiş protein türevleri (*purified protein derivatives*, PPD) cilt altına enjekte edilir. T hücre aracılı hücresel bağışıklık yanıtı oluşur ve 48-72 saat sonra gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşan endürasyon alanı gözlenir. Endürasyonun büyüklüğü milimetrik olarak ölçülür. Bağışıklığı baskılanmış bireylerde 5 mm ve üzeri, BCG aşısı olmayanlarda 10 mm ve üzeri, asılı insanlarda ise 15 mm ve üzeri pozitif değer olarak kabul edilir. 1990'ların başında in vitro uygulanan konak hücrenin hücresel bağışıklık yanıtını IFN-gama salınımı ile ölçen testler geliştirilmiştir^[5]. Bu testler konak immün cevabını ölçen kan testleridir ve TB'de özgül antijenlerle uyarıya yanıt olarak T hücrelerinden salınan IFN-gamayı ölçer^[6]. İmmün sistem bozukluğuna sebep olan hastalıklarda LTBE tanısında TDT'nin duyarlılığı düşüktür. Bu sebeple immünesupresif hastalarda LTBE taramasında *enzyme linked immunospot* (ELISPOT) yöntemiyle bakılan T-SPOT-TB testi (Oxford Immunotec, İngiltere)

veya enzim immünoassay (ELISA) esasına dayanan QuantiFERON®-TB Gold Plus testi (QFT-G) (Qiagen, Almanya) önerilmektedir.^[7,8]

Yeni geliştirilen LIOFeron®TB/LTBI testi de QFT-G gibi tasarlanmıştır, ancak LIOFeron®TB/LTBI'de ilk antijen tüpü (TB-A) tam uzunlukta ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 içermektedir ve ikinci antijen tüpü (TB-B) ise yüksek oranda saflaştırılmış rekombinant Ala-DH antijeni içerir. İkinci antijen tüpüne (TB-B) başka hiçbir antijen veya peptit dahil edilmez^[9]. LIOFeron®TB/LTBI ve QFT-G testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün değerlendirildiği bir çalışmada QFT-G testinin aktif TB hastalarında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %98 ve %97 iken LTBE hastalarında duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %94 olarak bulunmuştur. LIOFeron®TB/LTBI testi ise aktif TB hastalarının teşhisinde sırasıyla duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %98 iken LTBE hastalarının teşhisinde duyarlılığı QFT-G'ye göre daha yüksek (%94) ve özgüllüğü ise yaklaşık aynı (%97) olduğu tespit edilmiştir^[9].

Hemodiyaliz ve periton diyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezlikli hastalar tipik olarak TDT antijenlerine kütanöz anerji gösteren fakat aktif TB gelişme riski yüksek olan bir popülasyon örneğidir. Bu hastalar, genel insan popülasyonu ile karşılaştırıldığında LTBE gelişimi açısından 10-25 kat daha yüksek riske sahiptir. Hemodiyaliz ünitelerinin de TB infeksiyonunun yayılmasında önemli merkezler olduğu gösterilmiştir^[10]. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda hücrel immünitedeki bozukluklara bağlı olarak TB infeksiyonuna daha sık rastlanmaktadır. Anerjiye bağlı olarak yanlış sonuç alınabildiğinden diyaliz hastalarında TDT'nin KBY'li hastalarda yarar tartışmalıdır^[11]. İmmünesupresif olmaları açısından hemodiyaliz hastalarında LTBE taranması ve tedavi edilmesi önerilmektedir. Bu nedenle TDT negatif olan ancak TB infeksiyonu açısından şüpheli, bağırsıklığı baskılı hasta gruplarının interferon gama salınım testi ile araştırılması LTBE belirlenmesi açısından önemlidir^[4].

Bu çalışmada bağırsıklık sistemi baskılanmış hasta gruplarından hemodiyaliz tedavisi almak zorunda olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda LTBE varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmanın Tasarımı

01.12.2021-31.12.2021 tarihleri arasında kurum izni alınan özel bir hemodiyaliz kliniğinde takipli olarak hemodiyaliz tedavisi alan dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olarak haftada en az iki kez hemodiyalize giren hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu tarihler arasında KBY bulunmayan, farklı meslek gruplarına mensup rastgele seçilmiş sağlıklı gönüllüler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Örneklerin Toplanması ve İGST

Hastalardan diyaliz işlem öncesi lityum heparinli tüplere en az 4 cc venöz kan alındı. Alınan kan numuneleri 16 saat içerisinde oda ısısında laboratuvara taşındı. Laboratuvarda biyogüvenlik kabini içerisinde sterilizasyon kurallarına uyularak, çalkalanmadan 10 kez alt üst edilerek, kit içerisinde yer alan TB A (yeşil kapak), TB B (mavi kapak), pozitif kontrol (PC, siyah kapak) ve negatif kontrol (NC, beyaz kapak) tüplerine 1'er cc venöz kan aktarıldı. Tüpler on kez alt üst edildikten sonra kan bekletilmeden etüve konularak 16-24 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 3000 x g devirde 15 dakika santrifüj edilerek plazma kısmı ayrıldı. Hemen çalışılmayacak olan plazma örnekleri 1.5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine aktararak çalışma esasına kadar -20°C'de saklandı. Çalışma öncesi plazma örnekleri oda ısısına getirilerek çalışmaya alındı. İnterferon gama salınım testi (LIOFeron®TB/LTBI IGRA, Lionex GMBH, Almanya) aşağıda belirtilen şekilde üreticinin talimatları doğrultusunda uygulandı.

Çalışmaya başlamadan önce yıkama tamponu hazırlandı. 60 mL yıkama tamponu 540 mL distile su ile dilüe edildi. Çalışma boyunca artan yıkama tamponu +4°C'de saklandı. Liyofilize olan IFN-gama standardı inkübasyon tamponu kullanılarak sulandırıldı ve stok solüsyon hazırlandı. Her çalışma için stok solüsyondan Tablo 1'deki miktarlarda alındı ve standart tüpler hazırlandı.

Her numuneden 50 µL kuyulara eklendi. Üzerine 50 µL antikör solüsyonu eklenerek oda ısısında bir saat inkübe edildi. Kuyular aspire

Tablo 1. LIOFeron®TB/LTBI test standart solüsyonların hazırlanması (S1-S4)

| Standart solüsyon no | IFN-gama konsantrasyonu | Standart solüsyon hacmi | İnkübasyon tamponu hacmi | Toplam hacim |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------|
| S1 | 4 IU/mL | 80 µL stok solüsyon | 170 µL | 250 µL |
| S2 | 1 IU/mL | 50 µL solüsyon S1 | 150 µL | 200 µL |
| S3 | 0.25 IU/mL | 50 µL solüsyon S2 | 150 µL | 200 µL |
| S4 (Boş) | 0 IU/mL | - | 150 µL | 150 µL |

edilerek altı kez yıkama tamponu ile cihazda (Biotek EL x 50, ABD) yıkama yapıldı. 100 µL konjugat eklenerek oda ısısında bir saat inkübe edildi. Ardından kuyular aspire edilerek altı kez yıkandı. 100 µL substrat solüsyonu eklenerek oda ısısında karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. 50 µL durdurma solüsyon eklenerek yıkama yapılmadan 450 nm'de absorpsiyonu ölçüldü (Biotek EL x 800, ABD). Optik dansitometre değerleri LIOFERON (LIONEX, Almanya) programına girildi. Sonuçlar program üzerinden değerlendirildi.

Hastaların klinik bilgileri ve demografik özellikleri dosya üzerinden, kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin verileri anket ile ve eş zamanlı alınan hemogram değerleri dosya üzerinden elde edildi. Sonuçlar karşılaştırılarak yorumlandı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) ve Excel (Microsoft Office Professional Plus 2016) programları kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. %95 güven aralığı tespitinde Student's t testi, parametrelerin normallik analizinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Gruplar arası değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi uygulandı. Yaş ile hemogram değerlerinin korelasyon analizinde Spearman testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan analizler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza KBY ile takipli ve diyaliz tedavisi alan 51 (K/E; 21/29) kişi hasta ve 53 (K/E; 21/32) kişi sağlıklı kontrol olarak toplamda 104 kişi dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 55.0 ± 11.9 (min-maks; 22-82), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 46.4 ± 13.6 (min-maks; 24-89) idi. Toplamda İGST sonuçlarının pozitiflik oranı

%26 (n= 27) olarak bulundu. Hasta grubunda pozitiflik oranı %37.3 (n= 19), kontrol grubunda ise %15.1 (n= 8) saptandı. Belirsiz sonuçlanan örneklere baktığımızda hasta grubunda 11 (%21.5), kontrol grubunda ise 6 (%15.3) örnekte belirsiz sonuç tespit edildi (Şekil 1). Hasta ve kontrol grubundaki İGST sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu analiz edildi ($p = 0.003$) (Tablo 2). Sonuçları ayrı ayrı analiz ettiğimizde; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla pozitiflik gözlemlendi ($p = 0.01$). Ancak belirsiz sonuçlardaki gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.158$).

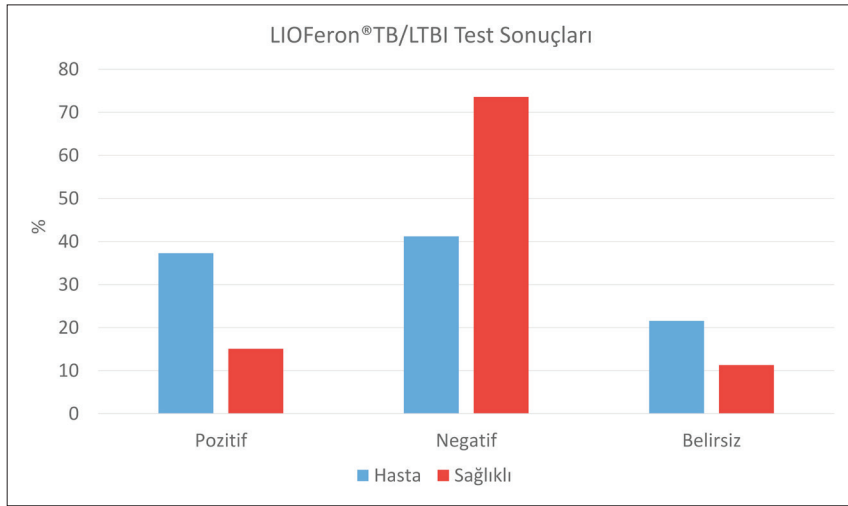
Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait kişilerin yaş ve hemogram değerleri (WBC, LYM) arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmadı ($p > 0.05$).

Çalışma grupları arasındaki yaş dağılımı ve hemogramdaki beyaz küre (WBC) ile lenfosit (LYM) sayıları karşılaştırıldığında; yaş, LYM sayı ve yüzde değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilirken, WBC sayıları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Yaş ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken, LYM sayısı ve yüzde değerleri hastalarda kontrol grubuna nazaran anlamlı şekilde daha düşük bulundu (Şekil 2, Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda lenfopenisi olan kişilerin sonuçları değerlendirildiğinde lenfosit sayısı 1×10^3 mL'in altında olan kişilerde belirsiz sonuç oranı anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (%38.5; $p = 0.036$).

TARTIŞMA

Mycobacterium tuberculosis infeksiyonu başlangıçta çoğu bireyde konak savunmasının kontrolüyle latent infeksiyona dönüşür veya tamamen temizlenir. Bununla birlikte, LTBE



Şekil 1. Hasta ve sağlıklı gruptaki LIOFeron®TB/LTBI test sonuçlarının dağılımının yüzde grafiği.

Tablo 2. Gruplara göre yaş ve test sonuç değerleri

| Özellik | Kontrol (n= 53) | | Hasta (n= 51) | | p |
|-----------------------------|-----------------|-----------|---------------|-----------|--------------|
| | Ort. ± SD | 95% CI | Ort. ± SD | 95% CI | |
| Yaş | 46.4 ± 13.4 | 42.6-50.1 | 55.0 ± 11.9 | 51.7-58.4 | <0.001 |
| WBC (x10 ³ /mL) | 7.8 ± 2.2 | 7.2-8.4 | 7.8 ± 2.1 | 7.2-8.3 | 0.925 |
| LYM (x10 ³ /mL) | 2.1 ± 0.9 | 1.9-2.4 | 1.7 ± 0.8 | 1.4-1.9 | 0.007 |
| LYM (%) | 27.6 ± 10.9 | 24.6-30.6 | 22.1 ± 8.8 | 19.6-24.6 | 0.001 |
| LIOFeron®TB/LTBI Test Sonuç | % (n) | | % (n) | | |
| Pozitif | 15.1 (8) | 5.8-25.0 | 37.3 (19) | 24.6-50.0 | 0.010 |
| Belirsiz | 11.3 (6) | 3.4-20.8 | 21.6 (11) | 10.9-33.3 | 0.158 |
| Negatif | 73.6 (39) | 62.5-86.0 | 41.2 (21) | 27.3-54.3 | 0.001 |

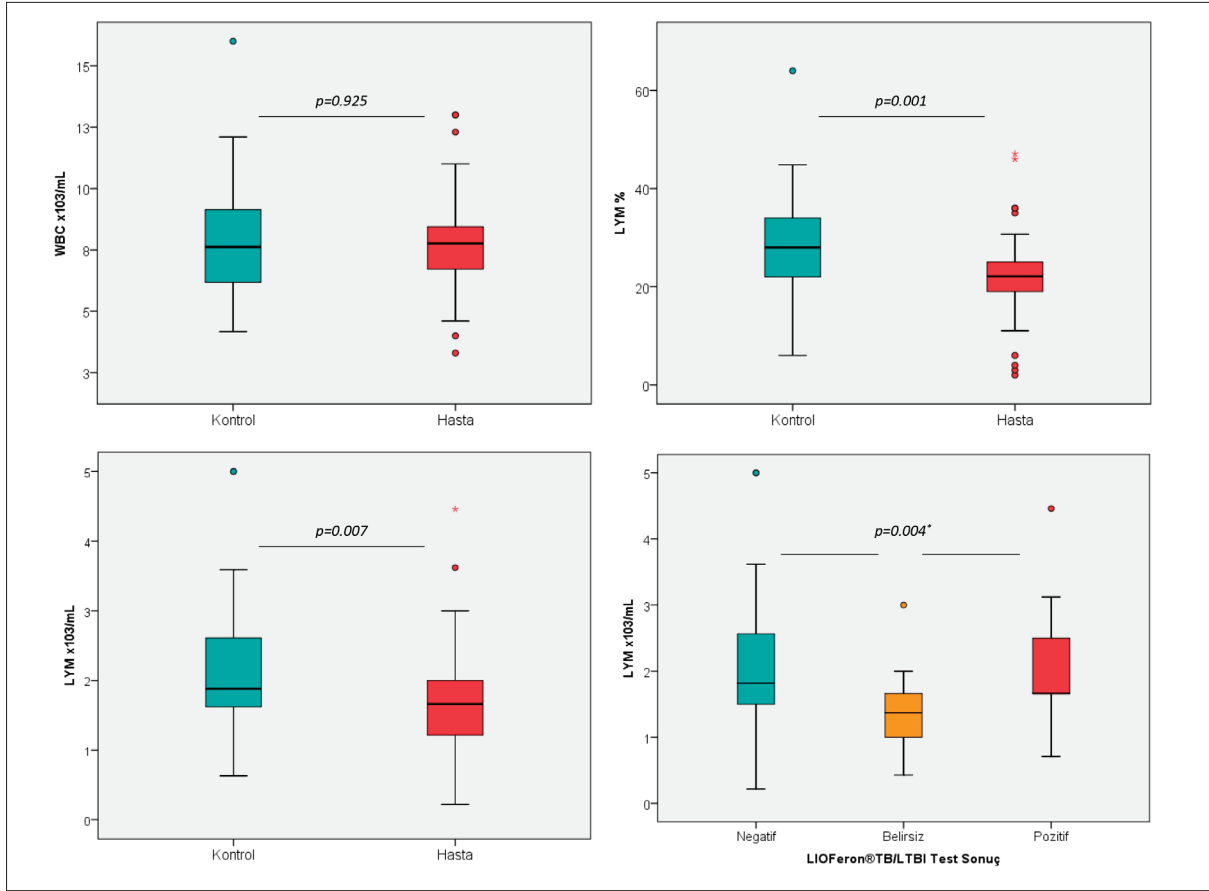
Ort.: Ortalama değer, CI: Güven aralığı, SD: Standart sapma, WBC: Beyaz küre, LYM: Lenfosit.

herhangi bir zamanda semptomatik aktif hastalığa dönüşme potansiyeline sahiptir. LTBE'nin tanımlanması ve tedavisi, hastalık gelişme riskini %90'a kadar azaltabildiği çalışmalarla ortaya konulmuştur^[12,13]. Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin TB ile infekte olduğu düşünüldüğünde LTBE'ye bağlı milyonlarca kişinin etkilenmesi tahmin edilmektedir^[14].

LTBE, aktif bir hastalığın veya herhangi bir klinik veya radyolojik semptomu olmaksızın akciğer dokularında MTBC varlığı ile sıklıkla asemptomatik bir durum olarak tanımlanmaktadır. LTBE'nin doğru bir şekilde teşhis edilmesinin önemi, konakçı komorbid hastalık veya tıbbi tedavi ile immüno-suprese olduğunda aktif ve bulaşıcı

hastalığın yeniden aktivasyon potansiyelinde yatmaktadır. Reaktivasyon, diyaliz tedavisi alan KBY hastaları için özellikle önemlidir. KBY yaygın bağışıklık sistemi disfonksiyonu ile ilişkili olduğundan, diyaliz hastaları aktif tüberküloz hastalığına karşı genel popülasyondan 10 ila 25 kat daha fazla risk taşırlar^[15].

Lenfosit sayısı ve subtiplerinin oranları hemodiyaliz hastalarında sağlıklı kişilere göre değişkenlik göstermektedir. Hemodiyaliz hastalarında total lenfosit sayısının daha düşük olduğu gözlenmiştir^[16]. Çalışmamızda da bu durumla uyumlu şekilde KBY olan hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre total lenfosit sayısı anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (p= 0.007).



Şekil 2. Hemogram değerlerinin gruplara göre kutu grafikleri (istatistiksel analizde Mann-Whitney u testi kullanıldı. *LYM sayılarının belirsiz olan ve olmayan (negatif, pozitif) sonuçlara göre karşılaştırılması.

Ayrıca literatürde diyaliz filtrelerinin, kalsitriol ve eritropoetin kullanımının lenfositlerin sayısını etkilediği belirtilmektedir^[16].

Sayarlıoğlu ve arkadaşları 89 hemodiyaliz hastasında yaptığı çalışmada 40 hastanın QFT-G testi pozitif iken 56 hasta TDT ölçümü 5 mm, 28 hastada 10 mm üzerinde gözlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada TDT ve QFT-G arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$). BCG aşısız hasta grubunda iki test arasındaki uyum iyi iken BCG aşılı gruptaki uyum kötü bulunmuştur^[17]. Ferguson ve arkadaşları yaptığı meta-analiz çalışmasında 102 makale seçilerek 17 makale analiz dahil edilmiştir. TDT, sekiz çalışmada duyarlılığı %31 (%26-%36, %95 güven aralığı) ve özgüllüğü %63 (%60-%65) olarak bulunmuştur. QFT-G testinin dokuz çalışmada duyarlılığı %53 (%49-%59) ve özgüllüğü %69'dur (%65-%72)^[15]. Lee ve arkadaşları 32 hemodiyaliz

hastası ve 32 sağlıklı hasta ile yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda TDT (%62.5), QFT-G (%40.0), ELISPOT (%46.9) ile yüksek bir LTBE prevalansı bulmuşlardır^[18]. Benzer şekilde başka bir araştırmada TB taraması için TDT uygulamalarında son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek oranlarda (%50) pozitiflik saptanmıştır^[11]. Seyhan ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında İGST ile TDT yönteminin uyumunun karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada %65 uyumlu bulunmuştur. İGST test sonuçlarının bu grup hastalarda LTBE saptanmasında daha yararlı olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca çalışma sonuçlarında %43 gibi yüksek bir İGST pozitifliği tespit edilmiştir^[19]. Literatürde diyaliz hastaları ile yapılmış daha düşük oranda İGST pozitifliği tespit edilen çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamıza en yakın pozitiflik oranı olarak

Passalent ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada elde ettiği %35.5'lik İGST pozitifliği oranına literatürde rastladık^[10].

Çalışmamızda elde ettiğimiz belirsiz sonuçların kişilerin lenfosit sayılarıyla olan ilişkisini, İGST temelinde lenfosit yanıtının yer alması nedeniyle lenfopenisi olan hastalarda belirsiz sonuç alınmasıyla açıklamak mümkündür. Bunun yanında hemodiyaliz hastalarında lenfosit sayılarının anlamlı düşüklüğü ile beklediğimiz bir durum; belirsiz İGST sonuçlarına hemodiyaliz hastalarında daha sık karşılaşılmasıdır. Çalışmamızda bu durum frekans olarak uyumlu bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız LIOFeron®TB/LTBI İGST'nin kontrol grubundaki testin etkinliği ile özellikle hemodiyaliz hastalarının LTBE yönünden taranmasındaki etkinliği arasında bir farklılığa rastlamadık.

Bu çalışmada COVID-19 pandemi sürecinde yürütülmesi ve bütçe yetersizlikleri nedeniyle çeşitli kısıtlılıklar ile karşılaşmıştır. Hasta popülasyonuna çalışmaya ek olarak TDT uygulanmaması, hastaların BCG aşılama ve temas öyküsünün çalışmaya dahil edilememesi çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

SONUÇ

Aktif TB enfeksiyonun önlenmesinde LTBE olan olgularının erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Tedavi edilmeyen LTBE aktifleştğinde bağışıklık yetmezliği ile birlikte tedavisi daha güç hale gelecektir. Aktifleşen vakalar TB yayılımı ve yeni vakaların ortaya çıkması açısından büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Bu sebeple özellikle bağışıklığı baskılı olgularda LTBE taranması önerilmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek oranlar bu durumu destekler niteliktedir. Gizli rezervuar olan LTBE'li hastaların doğru tanımlanması için duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın metod kısmında ücretsiz kit desteğini sağlayan Seres Diagnostik Tıbbi Ürünler San. ve Tic. Ltd. Şti. ve çalışanlarına teşekkürlerimizi sunarız.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 703, Tarih: 17.11.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: HK, TB, HG, GA

Analiz/Yorum: HK, TB, HG, GA

Veri sağlama: HK, TB, HG, GA

Yazım: HK, TB, HG, GA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: HK, TB, HG, GA

Onaylama: HK, TB, HG, GA

KAYNAKLAR

1. WHO. Global Tüberküloz Kontrolü. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (Accessed date: 19.12. 2021).
2. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347(23):1860-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp021045>
3. Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, et al. The spectrum of latent tuberculosis: Rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(12):845-55. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2236>
4. TC Sağlık Bakanlığı. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2012. Available from: http://www.hasta.saglik.gov.tr/files/madde_kitabi.pdf_1124638346.pdf (Accessed date: 03 Ocak 2022).
5. Sürücüoğlu S. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014;44(3):85-90.
6. Kocabaş E. Diagnosis of latent tuberculosis infection: Interferon-gamma release assays. *Turkiye Klinikleri J Peditri Sci* 2016;12(3):44-52.
7. Deveci F, İlhan N, Turgut T, Yıldırım F, Muz MH. İmmünesüpresif hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında tüberkülin deri testi ile Quantiferon-TB GIT testinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Nobel Med* 2012;8(3):44-51.
8. Mwaba P, Chakaya JM, Petersen E, Wejse C, Zumla A, Kapata N. Advancing new diagnostic tests for latent tuberculosis infection due to multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*-End of the road? *Int J Infect Dis* 2020;92S:S69-S71. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.011>

9. Della Bella C, Spinicci M, Alnwaisri HFM, Bartalesi F, Tapinassi S, Mencarini J, et al. LIOFeron®/LTBI: A novel and reliable test for LTBI and tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2020;91:177-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.012>
10. Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: A head-to-head comparison of the T-SPOT. TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(1):68-73. <https://doi.org/10.2215/CJN.01280406>
11. Kaçmaz Başoğlu Ö, Atasever A, Telli G, Özol D, Aşçı G, Ardeniz Ö, et al. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda tüberkülin cilt testi yanıtı ve T-lenfosit alt grupları. *Tuberk Toraks* 2006;54(1):5-10.
12. Pai M, Behr M, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme C. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
13. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847-50.
14. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13(10):e1002152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
15. Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM, et al. The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2015;99(5):1084-91. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000451>
16. Sayarlioglu H, Gul M, Eren Dagli C DE, Sahin M, Ucar M. QuantiFERON-TB Gold test for screening latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Tuberk Toraks* 2011;59(2):105-10. <https://doi.org/10.5578/tt.2353>
17. Koşar A, Dalmaz M, Yeksan M, Şengil A, Duman S. Hemodiyaliz hastalarında total lenfosit, CD4, CD8 ve CD4/CD8 oranına değişik faktörlerin etkileri. *Turk J Nephrol* 1995;3:146-50.
18. Lee S, Chou K, Su I, Chen Y, Fang H, Huang T, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB Gold, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection* 2009;37(2):96-102. <https://doi.org/10.1007/s15010-008-8082-3>
19. Seyhan E, Sökücü S, Altin S, Günlüoğlu G, Trablus S, Yılmaz D, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Transpl Infect Dis* 2010;12(2):98-105. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00469.x>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Taylan BOZOK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Mersin-Türkiye

E-posta: taylanbozok@hotmail.com