

Hemodiyaliz Hastalarında Tüberkülin Cilt Testi Yanıtı ve Booster Fenomeni

Tuberculin Skin Testing and the Booster Phenomenon in Haemodialysis Patients

Dr. Ekrem Cengiz SEYHAN,^a
Dr. Sedat ALTIN,^a
Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA,^a
Dr. Sinan TRABLUS,^b
Dr. Derya YILMAZ,^b
Dr. Mustafa DÜLGER,^a
Dr. Halim İŞSEVER^c

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^bNefroloji Kliniği,
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^cBiyostatistik AD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 26.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 17.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ekrem Cengiz SEYHAN
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
drekremcs@yahoo.com

ÖZET Amaç: Hemodiyaliz (HD) hastalarında anerji sık görüldüğü için latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) tanısında tüberkülin cilt testi (TCT)'nin yararı tartışmalıdır. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında TCT yanıtını ve booster fenomenini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 100 HD hastası alınarak TCT yapıldı, 5 mm ve üzeri pozitif kabul edildi. TCT sonucu 5 mm'den küçük olan olgulara ilk aşama testlerini takiben 1 hafta sonra ikinci basamak TCT uygulandı ve iki test arasındaki booster olayı araştırıldı. Hasta dosyaları demografik bilgiler ve laboratuvar değerleri yönünden gözden geçirildi. Ayrıca hastalarda TB risk faktörleri (TB'lu olgu ile temas, TB enfeksiyonu öyküsü ve akciğer grafisinde geçirilmiş TB enfeksiyonuna ait bulgular) araştırıldı. **Bulgular:** Hastaların %37'sinde insiyal TCT pozitifliği görülürken, ikinci basamaktaki testte bu oran %43'e yükselip booster fenomenin %10 oranında ortaya çıktığını görüldü. TCT'yi ve booster fenomeni etkileyen parametreler değerlendirildiğinde; çok değişkenli analizde sadece BCG aşılama öyküsünün TCT pozitifliğini etkileyen belirgin ve bağımsız faktör olduğu görüldü. **Sonuç:** Sonuç olarak HD hastalarında booster fenomeni oluşmasını etkileyen herhangi bir neden bulunmasa da LTBI tanısını artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz; diyaliz; tüberkülin

ABSTRACT Objective: As anergy is common in hemodialysis (HD) patients, the use of tuberculin skin test (TST) is controversial. The aim of the present study was to investigate the factors affecting TST reactivity and the booster phenomenon in HD patients. **Material and Methods:** 100 HD patients were included into the study and TST were performed. An induration with a diameter of 5 mm or more was considered as positive. To determine the development of booster phenomenon, the patients with a reaction of <5 mm induration to the initial TST were given a second tuberculin test, 1 week later. Medical records of the patients were evaluated for demographical data and laboratory findings. Also TB risk factors (contact to TB cases, past history of TB, chest X ray findings of past TB) were evaluated. **Results:** The prevalence of a positive TST was 37% for the initial test while 43% for the second test by the addition of booster effect which was detected in 6 (10%) patients. When the parameters affecting the TST reactivity and the booster effect were evaluated by multivariate analysis, it was seen that BCG vaccination history was the only significant and independent factor effecting TST positivity. **Conclusions:** As a result although there was no reason for occurrence of booster phenomenon in haemodialysis patients, it increases diagnosis of LTBI in these patients.

Key Words: Tuberculosis; dialysis; tuberculin

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2010;11(1):5-12

Kronik renal yetmezlik'li olgularda, genel popülasyona göre tüberküloz (TB) enfeksiyonu daha sık görülmektedir.¹ Özellikle de gelişmekte olan ülkelerde hemodiyaliz (HD) uygulanan olgularda TB gelişme riskinin 10-25 kat arttığı bildirilmiştir.^{2,3} HD hastalarında tüberkü-

lozun sık görülmesinin önemli bir nedeni bozulmuş hücrel bağışıklığa bağlı olarak latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBİ) aktif hastalığa dönüşümüdür.⁴ İmmünespresif hastalarda olduğu gibi HD hastalarında da TB enfeksiyonun erken teşhisi ve tedavisi TB insidansını düşürmede önemli stratejilerdendir.⁵ Bu nedenlerden dolayı, HD hastalarında rutin LTBİ taraması yapılması önerilmektedir.^{3,6}

Tüberkülin cilt testi (TCT), LTBİ'nin tanısında kullanılan standart yöntem olmasına karşılık "altın standart" olmaktan uzaktır. TCT'nin uygulanması ve değerlendirilmesindeki zorluklar yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. "Bacille Calmette-Guerin (BCG)" aşısının içerdiği mikobakteriler pozitif TCT sonucu elde edilmesine neden olabilir.⁷ Ayrıca, insan immünyetmezlik virüsü enfeksiyonu (HIV), disemine TB, transplantasyon veya HD'e bağlı gelişen immünespresyon durumunda anergiye bağlı yalancı negatif TCT sonucu görülebilir.⁸ Yapılan araştırmalarda hemodiyaliz hastalarında anergi oranları %32 ile 40 arasında bulunmuştur.^{3,6} Rutin TCT'nin, HD hastalarındaki bu yüksek anergi oranlarından dolayı uygulanımı tartışmalıdır. Bu gibi nedenlerden dolayı HD hastalarında LTBİ tanısı için alternatif tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır

TCT'nin periyodik kullanımı, TB gelişim riski yüksek olan hastaların takibinde değerlidir.⁹ Bununla birlikte, BCG aşılması veya mikobakterilerle oluşan TCT yanıtı yıllar içinde dereceli olarak azalır veya kaybolabilir. Bu nedenle ilk kez bakılan TCT yanıtı negatif olabilir. Ancak, bir hafta ile bir yıl içinde ikinci bir TCT uygulanması pürifiye protein derivelerinin (PPD) yanıtında artışa neden olabilir. Bu olaya "booster etkisi" denilmektedir.¹⁰ HD hastalarında booster fenomeni sıklığını araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte TCT yanıtı ve booster fenomenine etki eden faktörler konusundaki bilgiler yeterli değildir.^{11,12} Çalışmamızda HD hastalarında TCT yanıtını ve booster fenomenini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya ayaktan ve düzenli olarak HD'e giren 100 erişkin hasta alındı. Testler Kasım-Aralık 2008

tarihleri arasında yapıldı. Hastalar test yapılmadan önce çalışma hakkında bilgilendirildiler ve her bireyden çalışma için sözlü onay alındı. Çalışma için hastane etik kurulu onayı da alındı. Hastalarda fizik muayene ile BCG skarı varlığı ve kaç skar olduğu araştırıldı. Hasta dosyaları demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, vb.), medikal hikayesi (diyaliz süresi ve sıklığı, diğer altta yatan hastalıklar, renal yetmezliğin etiyojisi, vb.) ve laboratuvar değerleri (hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit B virüsü (HBV) serolojisi, ferritin ve paratiroid hormon (PTH)düzeyleri) yönünden gözden geçirildi. Diyaliz yeterliliğini değerlendirmek için kt/V oranına bakıldı. Olgular çalışmaya alınmak için; aktif TB şüphesi olmaması, immünespresif ilaç kullanımı (kemoterapötik ilaçlar, steroid vb.) ve ek immünespresif hastalığının bulunmaması gibi ölçütler aranıldı.

TCT VE BOOSTER FENOMENİ

Başlangıç testi olarak, hastaların arteriovenöz fistül bulunmayan kollarının volar yüzeyine 0.1 ml (5 TU) PPD (Intervax Biologicals, Kanada) Mantoux metoduyla deri içine yerleştirildi ve kalıcı bir kalemle çevresi işaretlendi. Deri testleri tek bir kişi tarafından 26-27 kalibreli özel enjektör kullanılarak ve 6-10 mm'lik bir kabarıklık oluşması sağlanacak şekilde konuldu. Tüm testler hastaların bir sonraki düzenli hemodiyaliz programı çerçevesinde merkeze geldiği sırada, 48-72 saat içinde yine aynı kişi tarafından okundu. 5 mm yada daha fazla endurasyon pozitif olarak kabul edildi.¹³ PPD test sonucu <5 mm olan olgulara ilk aşama testlerini takiben 1 hafta sonra ikinci basamak PPD testi uygulandı ve iki test arasındaki booster olayı araştırıldı.

NÜTRİSYONEL DEĞERLENDİRME

Olguların nütrisyonel durumlarının değerlendirilmesi için antropometrik ve biyokimyasal ölçümler yapıldı. Antropometrik ölçümler için kilonun boyun metrekaresine bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanıldı. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına¹⁴ göre BKİ: < 18 kg/m² düşük VKİ, olarak kabul edildi. Biyokimyasal ölçümler için ise albümin (N: 3.5-5.5 gr/dL) ve lenfosit sayısı (N: 1200-3400 /mm³) incelendi.

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Olguların akciğer grafisindeki bulgular geçirilmiş tüberkülozla uyumlu lezyonlar açısından pozitif, negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Pulmoner opasiteler, nodüller (hilus yada üst lobtaki kalsifikasyonla beraber ya da değil), üst loblardaki ve plevradaki sekel lezyonlar pozitif bulgu olarak kabul edildi. Hiç lezyonu olmayanlar negatif vakalar olarak değerlendirildi.

LTBI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

TB için risk faktörleri olarak; (1) Ev içinde, hemodiyaliz ünitesi veya iş yerinde aynı odada aktif akciğer TB'li olgu ile uzun süreli temas öyküsü, (2) aktif TB veya LTBI öyküsü ve (3) akciğer grafisinde geçirilmiş TB enfeksiyonuna ait bulgular alındı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Windows 11,0 programı kullanıldı. Değişkenler standart sapma değeri ile birlikte ortalama veya ortanca değer şeklinde verildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında Student's t testi, ortanca değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Sıklıklar Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için bir kestirim noktası saptamakta Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi kullanıldı (MedCalc®9.2.0.1, Belçika) Saptanan kestirim noktasına göre değişken, ikili sistemde yeniden düzenlendi. Çok değişkenli analize, tek değişkenli analizde $p < 0.15$ düzeyinde olasılık oranı hesaplanan değişkenler dahil edildi. Bu analizde $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi. p değeri ile birlikte %95'lik güven aralıkları bildirildi.

BULGULAR

Ekim-2008 ile Ocak-2009 tarihleri arasında 100 HD hastası çalışmaya alındı. Hastaların %8'inde TB hastalığı öyküsü, %13'ünde uzun süreli ev veya iş yerinde TB vakası ile temas öyküsü saptandı. Hastaların büyük bir kısmında (%74) BCG aşılama öyküsü mevcuttu. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de belirtildi.

Başlangıç TCT uygulanan (PPD-1) 100 hastanın tüberkülin reaktivitesi, oluşan endürasyon ce-

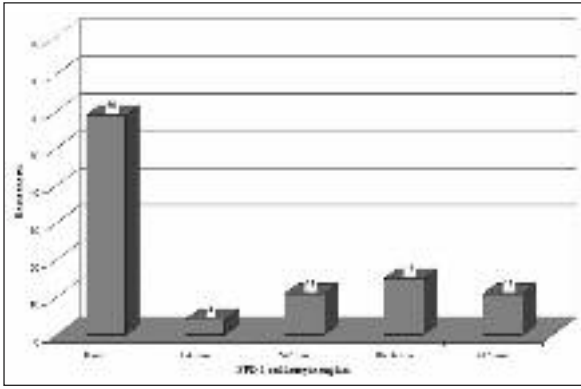
TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları .

Özellikler	n: 100
Yaş, yıl *	55.5±15.9
Cins, Erkek	47
TB enfeksiyonu risk faktörleri	
TB hastalık öyküsü	8
TB'li vaka ile temas öyküsü	13
Akciğer grafisinde geçirilmiş TB enfeksiyonu bulguları	16
BCG aşılama öyküsü	74
BCG skar varlığı	71
Diyalize başlama süresi (yıl)†	2.2 (1-4)
Diyaliz etkinliği (Kt/V) *	1.54±0.2
Lenfosit sayımı (/mm ³)*	1741±644
Albumin (g/dL)*	3.9±0.4
Ferritin (ng/ml)*	1013±458
PTH (pg/ml) †	210 (128-444)
Hepatitis C virus antikor pozitifliği	9
Hepatitis B virus antijeni pozitifliği	7
Düşük VKİ§	11

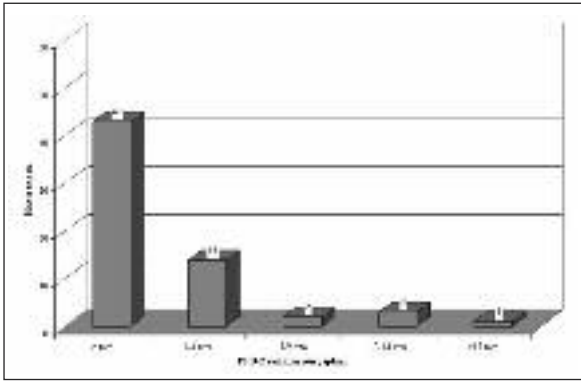
TB: tüberküloz, PTH: parathormon, BCG: Bacillus Calmette-Gueri, VKİ: Vücut kitle indeksi, § VKİ: $< 18 \text{ kg/m}^2$, n: olgu sayısı *Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi, †Veriler medyan (çeyrek aralıklar) olarak verildi.

vabının derecesine göre 5 grupta sınıflandırıldı (Şekil 1). PPD-1 sonucu $< 5 \text{ mm}$ olan 63 (%63) olguya bir hafta sonra ikinci basamak TCT (PPD-T2) uygulandı. PPD-T2' de oluşan endürasyon cevaplarına göre hastalar aşağıdaki gibi sınıflandırıldı (Şekil 2). İkinci basamak tüberkülin testinde $\geq 5 \text{ mm}$ endürasyonu olan 6 olgu ile birlikte toplam 43 (%43) olguda tüberkülin pozitifliği saptandı. Booster fenomeni %10 olarak belirlendi.

İkili tüberkülin testi sonucunda toplamdaki 43 pozitif ve 57 negatif olguda incelenen parametreler açısından karşılaştırıldığında, sadece BCG aşılama öyküsünün ($p=0.001$) TCT pozitif saptanan olgularda anlamlı derecede yüksek oranda olduğu belirlendi (Tablo 2). Buna karşın PPD-T1 sonucunda TCT(+) olgularla PPD-T2 sonucunda TCT(+) olan (Booster fenomeni) olguların özelliklerinin benzer şekilde karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3). Olgular BCG skar sayısına göre TCT sonuçları açısından değerlendirildiğinde, BCG skar sayısı ile PPD endürasyon çapı



ŞEKİL 1: PPD-T1 sonucundaki endurasyon çaplarına göre hastaların sınıflandırılması.



ŞEKİL 2: PPD-T2 sonucundaki endurasyon çaplarına göre hastaların sınıflandırılması.

arasında zayıf bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0.33$, $p=0.001$). Univariate analizlerde anlamlı çıkan faktörlerden ($p<0.15$) olan TB hastalık öyküsü ($p=0.07$), BCG aşılama öyküsü ($p=0.001$) ve yaşın ($p=0.02$) lojistik regresyon yöntemi ile değerlendirildiğinde; BCG aşılama öyküsünün TCT pozitifliğini belirgin ve bağımsız olarak etkileyen tek faktör olduğu görüldü ($p=0.004$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

HD ünitelerinin TB infeksiyonu yayılımında önemli rolünün gösterilmiş olmasından dolayı, LTBI teşhisi HD hastaları arasında nazokomiyal TB infeksiyonu yayılımının önlemesi açısından değerlidir.¹⁵ Ancak LTBI tanısında kullanılan TCT, uzun süredir klinik pratikte kullanılmasına karşın diğer mikobakteriyel antijenlerle çapraz reaksiyonlar verebilmesi, BCG aşısından etkilenir olması, uygulanması ve okunmasında teknik hatalar yapılabilmesi ve uygulanan kişideki olası immünolojik anormallikler varlığı testin duyarlılığı ve özgünlüğünü etkileyen sorunlar olmuştur.¹⁶ Ayrıca HD hastalarında hücrel immünite baskılamasına bağlı olarak PPD'ye verilen yüksek oranlardaki anerjik yanıt TCT testin kıymetini azalttığı da bilinmekte-

TABLE 2: PPD (+) olgular ile PPD(-) olgularda incelenen parametrelerin karşılaştırılması.

	PPD (+) n: 43	PPD (-) n: 57	Univariate analiz (P =)	Multivariate analiz (P =)	OR (%95 GA)
Yaş (yıl)*	51.6 ± 15.2	58.1 ± 13.7	0.04	0.059	2.7 (1.1-6.5)
Yaş ±	23/20	17/40	0.02		
Cins, erkek	21 (%48)	26 (%45)	AD		
BCG aşılama öyküsü	39 (%90)	35 (%61)	0.001	0.004	5.6 (1.7-18.3)
TB risk faktörleri					
TB hastalığı öyküsü	5 (%15)	3 (%5)	0.072	0.09	4.2 (0.7-27.7)
TB vaka ile temas öyküsü	7 (%16)	6 (%10)	AD		
Radyografik bulgu	5 (%11)	11 (%19)	AD		
Dializ süresi (yıl) †	2 (1.5-4.2)	2 (1-3.5)	AD		
Dializ yeterliliği(Kt/v)*	1.5±0.19	1.5±0.2	AD		
Düşük VKİ§	7 (%16)	4 (%7)	AD		
Albumin (g/dL)*	3.9 ± 0.3	3.6 ± 0.4	AD		
Ferritin (ng/ml)*	1012 ± 477	1015 ± 443	AD		
PTH (pg/ml) †	207 (148-326)	214 (122-486)	AD		
Lenfosit sayısı (mm ³)*	1682 ± 690	1820 ± 575	AD		

TB: tüberküloz, PTH: parathormon, Pürifiye protein derivelerinin (PPD), BCG: Bacillus Calmette-Gueri, VKİ: Vücut kitle indeksi,

§ VKİ: < 18 kg/m², n: olgu sayısı,*Değerler ortalama ± standart sapma olarak, †Değerler medyan (çeyrek aralıklar) olarak verildi.

GA: güven aralığı, OR: odds ratio (risk oranı), AD: istatistiksel anlamlı değil. ±yaş: positive/negative (ROC analizine göre).

TABLO 3: PPD-T1 sonucunda PPD(+) olgularla Booster fenomenli olguların incelenen parametrelerin karşılaştırılması.

	PPD-1(+) (n: 37)	Booster (n:6)	P değeri
Yaş (yıl)*	51.2 ± 14.4	51.3 ± 21.1	AD
Cins, erkek	18 (%56)	3 (%48)	AD
BCG aşılama öyküsü	33 (%89)	6 (%100)	AD
TB risk faktörleri			
TB hastalığı öyküsü	4 (%11)	1 (%16)	AD
TB vaka ile temas öyküsü	6 (%16)	1 (%16)	AD
Radyografik bulgu	4 (%8)	1 (%16)	AD
Dallız süresi (yıl) †	2.4 (1.3-2)	2 (1.3-5)	AD
Dializ yeterliliği (Kt/v)*	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.1	AD
Düşük VKİ§	5 (%13)	2 (%33)	AD
Albumin (g/dL)*	3.9 ± 0.3	4 ± 0.4	AD
Ferritin (ng/ml)*	1037 ± 457	890 ± 339	AD
PTH (pg/ml) †	207 (118-320)	247 (160-597)	AD
Lenfosit sayısı (mm ³)*	1832 ± 559	1750 ± 723	AD

TB: tüberküloz, PTH: parathormon, Pürifiye protein derivelerinin (PPD), BCG: Bacillus Calmette-Gueri, VKİ: Vücut kitle indeksi, § VKİ: < 18 kg/m², n: olgu sayısı, *Veriler ortalama ± standart sapma olarak, †Veriler medyan (çeyrek aralıklar) olarak verildi. AD: istatistiksel anlamlı değil.

dir. Bu nedenlerden dolayı HD hastalarına tek basamakta yapılan tüberkülin deri testine göre, iki basamaklı testin (booster fenomeni) daha fazla yol gösterici olduğunu değişik çalışmalarda bildirilmiştir.^{11,12,17-20} Biz de çalışmamızda da HD hastala-

rında, TCT yanıtına ve booster fenomenine etki eden faktörleri inceledik. Çalışma sonucunda BCG aşılama öyküsünün TCT testini etkileyen belirgin faktör olduğunu ve iki basamaklı TCT'nin tek basamaklı teste göre az da olsa tanı oranını artırdığını saptadık.

HD hastalarında TCT yanıtı konusunda ülkemizde ve yurtdışında çok sayıda çalışma olsa da, sonuçlar çelişkilidir (Tablo 4).^{3,6,11,12,17-23} Bu çalışmalarda geniş bir aralıkta TCT testi pozitifliği oranları rapor edilmiştir (%9 ile %63). Çalışmamızda saptadığımız TCT pozitifliği oranı (%34), ülkemizde yapılan çalışmaların bazılarının sonuçları kıyaslanabilir olsa da, yurtdışında yapılan çalışmaların bir hariç, diğerlerinden oldukça yüksektir. Bu farklılığın nedeni olarak çalışmamızın yapıldığı bölgedeki TB infeksiyon prevalansı, TCT pozitifliği için alınan eşik değeri, olguların immün durumu, BCG aşılama oranı ve sahip oldukları TB risk faktörleri gibi etkenlerin çalışmalar arasındaki değişkenliğine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Akciğer grafileri bulgularının TCT sonuçlarına etkisi araştırıldığında pozitif radyolojik bulgular ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde Booster fenomeni gelişen olgularla inisiyal test sonrası (+) olan olgular arasında radyolojik anormallik açısından fark saptanmamıştır. Bu durum HD hastalarındaki yüksek oranda bulunan anerji nedeni ile

TABLO 4: Hemodiyaliz Hastalarında TCT ile ilişkili çalışmalar

Çalışmalar (yıl)	n	TST pozitif*		Booster etki*	BCG aşı oranı*	TCT ile ilişkili faktörler
		(1.test/ 2.test)				
Smirnoff M ³ (1998)	48	19		VY	18	İFS
Woeltje KF ⁶ (1998)	276	15		VY	VY	Peptik ülser
Akcay A ¹¹ (2003)	53	35/54		29	VY	VY
Wauters A ¹² (2004)	224	14/27		13	2	TB hastalığı öyküsü
Dogan E ¹⁸ (2005)	124	11/23		12	VY	VY
Machiraju S ²¹ (2005)	108	44		VY	70	Albumin, Hemoglobin
Çelik B ¹⁷ (2005)	58	48/63		30	77	İFS
Başoğlu K ¹⁹ (2006)	44	51†		VY	91	İFS
Passalent L ²² (2006)	203	9/12		4	VY	BCG aşılama öyküsü
Triverio A ²³ (2009)	62	19†		VY	23	BCG aşılama öyküsü
Çalışmamız (2009)	100	37/43†		10	74	BCG aşılama öyküsü

*veriler % olarak verilmiştir, †TCT ≥ 5 mm endürasyon pozitif kabul edilmiş, VY: veri yok, n: olgu sayısı
İFS: TCT ile ilişkili faktör saptanmamış

pozitif radyolojik bulgulara sahip hastalarda TCT'nin yanlış negatif sonuç vermesine bağlanabilir. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmaların çoğunda olduğu gibi diğer TB risk faktörleri (TB temas öyküsü, geçirilmiş TB öyküsü) ile de TCT pozitifliği arasında da bir ilişki saptamadık. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda TB risk faktörleri ile TCT arasında ilişki saptanmaması, HD hastalarında bu testin duyarlılığının düşük olduğunu düşündürmektedir.

BCG aşısı ile aşılamanın tüberküline karşı duyarlılık kazandırarak, PPD'ye verilen yanıtın yorumlanmasını güçleştirdiği bilinen bir gerçektir.²⁴ Aşı uygulamasından sonra aylar ve yıllar boyunca devam eden tüberkülin sensitivitesinin kalıcılığı da, tekrar edilen aşılama sıklığı, aşılama sonrası yapılan TCT'nin sıklığı, atipik mikobakterilere maruziyet ve M. tuberculosis ile oluşacak enfeksiyona bağlı olarak değişkenlik gösterir.²⁴ Daha önceden BCG ile aşılamanın oluşturduğu anlamlı tüberkülin reaksiyon oranı pek çok raporda yer almıştır ve %0-90 arasında değişen sonuçlar bildirilmiştir.²⁵ HD hastalarında yapılan değişik çalışmalarda BCG aşısının TCT sonucunu etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (Tablo 4). Çelik ve ark.¹⁷ çalışmasında TCT sonuçları ile BCG aşılama arasında ilişki saptanmazken, diğer iki çalışmada ise^{22,23} BCG aşısının TCT sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda ise BCG aşılama öyküsünün TST pozitifliğini etkileyen belirgin ve bağımsız faktör olduğunu belirledik. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda HD hastalarında BCG aşılama ile TCT'nin ilişkili olmasının, LTBI tanısında BCG aşılama öyküsünün TCT testinin özgünlüğünü azalttığını göstermektedir.

TCT yanıtının nütrisyonel durumda etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.²⁶ Son dönem böbrek yetmezliğinde artan inflamatuvar yük, albumin sentezinin baskılanması ve katabolizmanın artması sonucu malnütrisyon görülme riskini de artırır.²⁷ HD hastalarındaki anerinin, protein alımı ile ilişkili olduğunu ve düşük albümin düzeyleri ile TCT yanıtı arasındaki ilişkiyi vurgulayan araştırmalar bulunmaktadır.²⁶⁻²⁸ Çalışmamızda malnütrisyonun klinik göstergelerinden olan VKİ ve biyokimyasal göstergelerinde albumin değerlendirildi ve TCT testi arasında bir ilişki saptanmadı. Benzer

şekilde, Poduval ve arkadaşlarının çalışmasında²⁸ ve ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada olduğu gibi¹⁹ HD uygulanan olgularda nütrisyonel göstergelerin, TCT yanıtını etkilemediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmamızdaki hastaların nütrisyonel durumları değerlendirildiğinde albümin düşük olan olgular %3 ve VKİ düşük olan olgular %11 gibi oldukça düşük oranlarda olduğu görülmektedir. Bu yüzden çalışmamızda nütrisyonel durum ile TCT sonuçları hakkında kesin yorum yapılamıyacağı düşünmekteyiz.

HD hastalarında değişik oranlarda booster fenomeni sıklığı rapor edilmiştir (Tablo 4). Çalışmamızda saptadığımız %10 oranındaki booster fenomeni sıklığı, ülkemizdeki ve yurt dışındaki birkaç çalışma ile benzer bulundu (Tablo 4). Kanada'dan yapılan bir çalışmada, BCG aşı genç erişkinlere uygulanan iki basamaklı tüberkülin deri testinde booster olayının %10.1 sıklıkta geliştiği bildirilmiştir.²⁹ Böylece normal popülasyonla karşılaştırıldığında çalışmamızda olduğu gibi HD hastalarında booster olayı sıklığının arttığı görülmektedir. Booster fenomeninin çalışmalarda farklı oranlarda saptanması, booster fenomenine etki ettiği düşünülen faktörlerin (yaş, BCG aşılama oranı ve vücudun bağışıklık derecesi) farklılığına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Booster fenomeninin yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.³⁰ Ülkemizde yapılan iki çalışmada ise HD hastalarında yaş ile booster etki arasında ise ilişki gösterilmemiştir.^{17,20} Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması yüksek olmamakla beraber, booster fenomeni sıklığı ile yaş arasında bir ilişki saptamadık. Bunun nedeni olarak booster fenomeninin; sağlıklı yaşlı bireylerde yaşa bağlı hücrel immünite kaybı sekonder, HD hastalarında ise hücrel immünite bozukluğunun yaştan bağımsız olarak hastalığın doğal seyri sonucu gelişmesine sekonder daha sık gözlenmesi öne sürülebilir.

Booster fenomeninin, BCG aşı toplumlarda daha yüksek oranda geliştiği bildirilmektedir.⁹ Menzies'in çalışmasında inisyel TCT'si negatif olan BCG aşı sağlıklı bireylere 1-4 hafta içerisinde ikinci TCT uygulandığında %10-25 arasında pozitiflik sağlandığı bildirilmiştir.²⁵ HD hastalarında

BCG aşısının booster fenomenine etkisini ülkemizde araştıran çalışmada,¹⁷ BCG aşılması ile booster etki arasında ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda ise BCG aşılarında aşısızlara göre daha yüksek oranda (%12'e karşı %4) booster fenomeni saptasak da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum olgularımızın çoğunluğunun BCG ile aşılanmış olması ve booster fenomeni saptanan olgu sayısının azlığına bağlanabilir.

TB prevalansın orta-yüksek olduğu ülkemizde TCT'nin HD hastalarındaki yüksek orandaki anergi nedeni ile LTBI tanısındaki yetersizliği ve ülkemizde rutin uygulanan BCG aşılmasının HD hastalarındaki yüksek tuberkülün pozitifliğinden sorumlu

olabilmesi, klinik pratikte kargaşa yaratmaktadır. Bu nedenle yeni tarama testlerine ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Son yıllarda yeni geliştirilen interferon-gamma (IFN- γ) testlerinin (IGRA) HD hastalarında LTBI araştırmasında TCT'ne üstün olduğunu bildiren çalışmalar yayımlanmaktadır.^{22,23}

Sonuçlarımız, TB enfeksiyonuna yakalanma riski yüksek olan HD hastalarında tek basamaklı yapılan TCT'ne göre, iki basamaklı testin LTBI oranını artırdığını göstermektedir. Bununla birlikte, TCT ile IGRA testlerini karşılaştıran daha fazla sayıda prospektif araştırmaların planlanması, HD hastalarında LTBI tanısına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Moore DA, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High rates of tuberculosis in end-stage renal failure: The impact of international migration. *Emerg Infect Dis* 2002;8:77-8.
- Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: A population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:989-91.
- Smirnoff M, Patt C, Seckler B, Adler JJ. Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. *Chest* 1998; 113:25-7.
- Touraine JL, Touraine F, Revillard JP, Brochier J, Traeger J. T-lymphocytes and serum inhibitors of cell mediated immunity in renal insufficiency. *Nephron* 1975;14: 195-208.
- Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). Tuberculosis elimination revisited: obstacles, opportunities, and a renewed commitment. *MMWR Recomm Rep* 1999;48: 1-13.
- Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31(5):848-52.
- Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, Nkhosa P, Sichali L, Msiska G, et al. Kinetics of delayed-type hypersensitivity to tuberculin induced by Bacille Calmette- Guerin vaccination in northern Malawi. *J Infect Dis* 2002;186:807-14.
- Barnes F. Diagnosis latent tuberculosis infection: the 100-year upgrade. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 807-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk population. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44(RR-11).
- Thomson NJ, Glassroth JL, Sinder DE, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin skin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 587-97.
- Akçay A, Erdem Y, Altun B, Usalan C, Ağca E, Yasavul U, et al. The booster phenomenon in 2-step tuberculin skin testing of patients receiving long term hemodialysis. *Am J Infect Control* 2003;31:371-4.
- Wauters A, Peetermans WE, Van den Brande P, De Moor B, Evenepoel P, Keuleers H, et al. The value of tuberculin skin testing in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:433-8.
- T.C Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Bafkanlığı. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. Ankara: Rekmay Ltd., 2003: 55-7.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;2:51-209.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis transmission in a Renal Dialysis Center-Nevada, 2003. *MMWR* 2004; 53:873-5.
- Snider DE: The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1986;125:108-18.
- Habesoğlu MA, Torun D, Demiroğlu YZ, Karataslı M, Sen N, Ermis H, et al. Value of the tuberculin skin test in screening for tuberculosis in dialysis patients. *Transplant Proc* 2007;39: 883-6.
- Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, Uzun K. Tuberculin skin test results and the booster phenomenon in two-step tuberculin skin testing in hemodialysis patients. *Ren fail* 2005;27: 425-8.
- Başoğlu ÖK, Atasever A, Gündüztelli C, Özol D, Aşçı G, Ardeniz Ö, et al. T-lymphocyte subgroups and tuberculin skin test reactivity in patients with chronic renal failure. *Tuberk Toraks* 2006;54(1):5-10.
- Cengiz K, Seker A. Boosted tuberculin skin testing in hemodialysis patients. *Am J Infect Control* 2006;34(6):383-7.
- Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2720-4.
- 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; 2:68-73.
- Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1952-6.

24. Snider DE. Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin test. JAMA 1985; 253:3438-9.
25. Menzies R, Vissandjee B: Effect of Bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992;145:621-5.
26. Kaysen GA, Eiserich JP. Characteristics and effects of inflammation in end-stage renal disease. Semin Dial 2003;16:438-46.
27. Akiyama M, Numata A, Imagawa A. Influence of protein intake on phytohemagglutinin skin test in patients undergoing maintenance hemodialysis. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1989;80:1175-80.
28. Poduval RD, Hammes MD. Tuberculosis screening in dialysis patients--is the tuberculin test effective? Clin Nephrol 2003;59:436-40.
29. Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, Germain YS: The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. Ann Intern Med 1994;120:190-8.
30. Stead WW, To T. The significance of the tuberculin skin test in elderly persons. Ann Int Med 1987;107:837-42.