

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Böbrek Nakli Alıcı Adaylarında Diyaliz Tipinin Tüberkülin Deri Testi Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması*

Alparslan ERSOY¹, Abdülmecit YILDIZ¹, Nihal YILMAZ², Bülent GÜL¹,
Ercan PESEN², Nimet AKTAŞ¹, Ayşegül KOÇ¹, Emel IŞIKTAŞ¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Tüberkülin deri testi (PPD), tüberküloz (TB) insidensinin belirlenmesinde değerli bir yöntemdir. Ancak, diyaliz hastalarında hücrel immü- nitenin bozulması PPD'nin tanısıl değerini azaltmaktadır. Bu retrospektif çalışmada böbrek nakli adayı prediyaliz veya diyaliz hastalarında nakil öncesi PPD yanıtının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Toplam 116 ardışık alıcı adayı çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara nakil öncesi PPD testi Mantoux yöntemi ile yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 35 idi. Kadın/erkek dağılımı 72/44 idi. 25 (%22) hasta prediyaliz iken, 62 (%53) hastaya hemodiyaliz (HD) ve 29 (%25) hastaya periton diyalizi (PD) uygulanmaktaydı. 33 (%53) HD, 12 (%40) PD ve 14 (%36) prediyaliz olmak üzere 59 (%50) hastada PPD anerjikti. Endürasyon çapı tüm gruplarda ortalama 6 mm olarak bulundu. Farklı diyaliz moda- lileri kullanan hastalar ve preemtif grup arasında anerji ve endürasyon oranları arasında bir fark saptanmadı. Sonuç olarak çalışmamızın bulgularına göre diyaliz tipi PPD yanıtını etkilememektedir. Bu hastalarda yüksek insidense sahip TB, nakil öncesi daha duyarlı ve özgül testlerle araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz. Kronik böbrek yetmezliği. Diyaliz. PPD testi. Hücrel immunité.

Effect of Dialysis Modality on Tuberculin Skin Test in Kidney Transplantation Recipients

ABSTRACT

Tuberculin skin test (PPD) is a valuable method to determine the incidence of tuberculosis (TB). However, disruption of cellular immunity in dialysis patients reduces the diagnostic value of the PPD. This retrospective study aimed to compare PPD response in predialysis and dialysis patients before kidney transplantation. A total of 116 patients were included in the study. PPD was performed by the method of Mantoux to all patients. The average age of the patients was 35. Female/male ratio was 72/44. 29 (25%) were on peritoneal dialysis (PD), 62 (53%) were on hemodialysis (HD), and 25 (22%) were predialysis patients. About 33 (53%) of HD, 12 (40%) of PD and 14 (36%) of predialysis patients showed PPD anergy. An average of 6 mm in diameter of induration was found in all groups. There was no difference between the two groups regarding diameter of induration and anergy rate. In conclusion, dialysis modality did not affect the response to PPD. Because of the high incidence of TB after kidney transplantation, TB should be sought with more sensitive and specific tests in end stage renal disease.

Key Words: Tuberculosis. Chronic renal failure. Dialysis. PPD test. Cellular immunity.

* Türkiye Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği IX. Kongresi: Transplantasyon 2012 (26-29 Eylül 2012) Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

Geliş Tarihi: 29 Kasım 2012
Kabul Tarihi: 25 Ocak 2013

Dr. Abdülmecit YILDIZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel: 0224 295 24 64
e-posta: mecityildiz@gmail.com

Tüberküloz (TB), az gelişmiş ve gelişmekte olan ülke- lerde toplum sağlığını tehdit eden önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Diyaliz hastalarında aktif TB insidensi, genel popülasyona göre 6,9-52,5 kat artmış- tır¹. Kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda bozulmuş hücrel immünite ile birlikte T hücre yanı- tının baskılanması, malnütrisyon ve diyaliz merkezleri gibi sağlık ünitelerinde uzun süre geçirme zorunluluğu riski arttıran başlıca faktörlerdir^{1,2}. Tüberküloz enfek- siyonu insidensinin belirlenmesinde tüberkülin deri testi (PPD) değerli bir yöntemdir. Tüberkülin testi, mikobakteri ile enfekte kişilerde bakteri hücre duva- rındaki bileşenlere karşı gelişen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterir. PPD testi, KBY'li hastalarda TB taramasında önerilen bir testtir. Ancak

bu hasta grubundaki üremik ortamın makrofaj fonksiyonlarını etkilemesi sonucu anerji oranı ve buna bağlı yanlış negatiflik oranı yüksektir³. Farklı diyaliz modalitesi kullanan hastalarda ve preemtif (PE) KBY'li olgularda tüberkülin testi reaktivitesini değerlendiren araştırmalar sınırlıdır. Bu nedenle, bu çalışmada böbrek nakli adayı PE-KBY hastaları ile periton diyalizi (PD) veya hemodiyaliz (HD) uygulanmakta olan hastalarda PPD yanıtının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya 2005-2011 yılları arasında bir üniversite hastanesi transplant ünitesine canlı vericiden böbrek nakli için başvuran erişkin üremik hastalar dahil edildi. Tüm hastaların transplantasyon hazırlık dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, diyaliz tipi, diyaliz süresi, böbrek yetersizliği nedeni, immunosüpresif ilaç öyküsü, albümin ve hemoglobin düzeyleri kaydedildi. Nakil öncesi son 6 ay içinde immunosüpresif ilaç kullananlar, TB öyküsü olan veya antitüberküloz ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastanemizde PPD testi 0,1 ml = 5 TU PPD RT-23 + Tween 80 kullanılarak Mantoux yöntemi ile deneyimli hemşire tarafından uygulandı. Sonuçlar 48-72 saat sonra aynı kişi tarafından okundu. 4 mm'nin altındaki endürasyon çapı negatif, 4 mm'nin üzerindeki endürasyon çapı pozitif olarak kabul edildi.

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda nonparametrik Kruskal-Wallis testi ve anlamlılık durumunda ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ki-kare testi ile yapılmıştır. Çalışmada p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya canlı vericiden böbrek nakli adayı 62 (%53) HD, 29 (%25) PD ve 25 (%22) PE hasta alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, diyaliz süreleri, immunosüpresif ilaç kullanım öyküleri, PPD endürasyon çapları, hemoglobin ve serum albümin düzeyleri Tablo I'de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşları ve cinsiyet dağılımları benzerdi (p>0,05). HD ve PD hastalarının diyaliz süreleri arasında fark saptanmadı (p>0,05). Grupların immunosüpresif ilaç öyküleri benzerdi. En yüksek PPD endürasyon çapı, PD hastalarında ölçüldü

(10 mm, oran: 0-25 mm). Fakat diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.316). PPD negatifliği (endürasyon çapı <4 mm) oranları HD hastalarında 33 (%53), PD hastalarında 12 (%41) ve PE hastalarda 14 (%56) olarak bulundu ve anlamlı fark saptanmadı (p=0.485).

Tablo I. Grupların karakteristiklerinin ve PPD yanıtlarının karşılaştırılması

| | HD grubu (n=62) | PD grubu (n=29) | PE grup (n=25) | p değeri |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|-------------|
| Cinsiyet (E/K) | 35/27 | 18/11 | 9/16 | 0,126 |
| Yaş (yıl) | 33 (19-60) | 32 (20-64) | 30 (19-68) | 0,913 |
| Diyaliz süresi (ay) | 33 (0-156) | 42 (10-204) | - | 0,881 |
| PPD (mm) | 3 (0-21) | 10 (0-25) | 3 (0-20) | 0,316 |
| İmmunosüpresif ilaç kullanım öyküsü (n,%) | 10 (16) | 2 (6,8) | 5 (20) | 0,756 |
| PPD endürasyon çapı (n, %) | | | | |
| >4 mm | 29 (47) | 17 (59) | 11 (44) | 0,485 |
| <4 mm | 33 (53) | 12 (41) | 14 (56) | |
| Albumin (g/dL) | 4,0 (9,2-2,5) | 3,7 (4,6-2,6) | 3,8 (4,9-2,7) | 0,164 |
| Hemoglobin (g/dL) | 11,1(16,6-3,4) | 10,9 (14,1-7,7) | 10,4(14,1-7,8) | 0,081 |

HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi, PE: preemtif, E: erkek, K: kadın, PPD: tüberkülin deri testi.

Tartışma

Çalışmamızda transplantasyon hazırlığı yapılan ve TB öyküsü olmayan prediyaliz ve diyaliz hasta gruplarında PPD yanıtı karşılaştırılmıştır. Aradaki farklılık anlamlı olmasa da en yüksek endürasyon çapı ortalamasının PD hastalarında olduğu gözlenmiştir. Normal popülasyonda %16 olan anerji sıklığının üremik hastalarda %44-%50 oranlarına çıkabildiği gösterilmiştir^{4,5}. Ülkemizden yapılan bir çalışmada HD hastalarında çift doz PPD uygulamasının duyarlılığı arttıracığı bildirilmekle birlikte anerji oranları yüksek olarak bulunmuştur⁶. PD hastalarında anerji sıklığı, HD hastalarına benzer oranlarda bildirilmiştir⁷. Altunören ve arkadaşlarının⁸ yaptıkları çalışmada HD ve PD hastalarında PPD test pozitifliği ve endürasyon boyutları karşılaştırılmış ve HD hastalarında PPD pozitifliği (%30,4'e karşın %9) ve endürasyonu daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmada PPD pozitif hastalarda albümin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve lökosit sayılarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Aydoğan ve arkadaşlarının^{8,9} yaptıkları çalışmada ise medikal tedavi ile izlenen KBY hastaları, böbrek nakli geçirmiş hastalar, HD ve PD hastalarında PPD pozitiflik oranları incelenmiş ve tüm bu gruplarda PPD pozitiflik oranları benzer (sırasıyla %58, %44, %56 ve %54) bulunmuştur. Bu iki çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak PPD pozitifliği 10 mm üzerindeki endürasyonlar için kabul edilmiştir. Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık

Böbrek Nakli Alıcı Adaylarında Tüberkülin Deri Testi

reaksiyonunu olan PPD testi temelde monosit ve T lenfositlerden oluşan mononükleer hücre yanıtına bağlıdır. Üremik ortam, makrofaj ve T hücre fonksiyonlarını bozduğundan KBY olan bireylerde anerji oranı yüksektir³. PD ve HD gibi farklı diyaliz modaliteleri, solüt klirenslerindeki farklılıklar nedeni ile immun fonksiyonları ve hücre apoptozisini üremiden bağımsız olarak etkileyebilmektedir^{10,11}. de Cal M ve arkadaşlarının¹¹ PD ve HD hastalarında monosit apoptozisini karşılaştırdıkları çalışmalarında PD hastalarında monosit apoptozisinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Farklı HD membranı kullanan HD hastalarında dahi mononükleer hücre apoptozisinin farklı şekilde etkilendiği bildirilmektedir¹⁰.

Robert Koch 1800'lü yıllarda M. tuberculosis kültür filtratının ısı ile inaktivasyonu yoluyla elde ettiği tüberkülinin cilt içine uygulandığında enfekte kişilerde reaksiyon oluşturduğunu gözlemiştir. PPD testi mikroorganizmanın bazı antijenik bileşenlerine karşı oluşan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu belirler¹². Çalışmamızda PD hastalarında görülen düşük anerji oranı ve endürasyon çapının daha yüksek olması PD'nin HD ile karşılaştırıldığında mononükleer hücre fonksiyonlarını daha az etkilemesi ile ilişkili olabilir. PD hastalarında, rezidüel böbrek fonksiyonu daha iyi korunduğundan orta büyüklükteki solütler daha iyi temizlenmektedir. İmmun sistem hücreleri bu etkiden dolayı HD hastaları ile karşılaştırıldığında daha az fonksiyon kaybına uğrayabilirler¹³.

Preemptif transplantasyon, son dönem böbrek yeterliliği gelişmeden veya henüz gelişmişken ilk renal replasman tedavisi olarak böbrek transplantasyonunun seçilmesidir. Başlıca avantajları; kadavra bekleme süresinin, gecikmiş greft fonksiyonunun, akut rejeksiyonun, hipertansiyonun, diyalize bağlı morbiditenin, maliyetin, hepatit C ve B sıklığının azalması ile hasta ve greft sağkalım sürelerinin uzamasıdır. Ancak doğal böbrek fonksiyonunun mümkün olduğunca kullanılmaması ve üreminin varsayılan immünsupressif etki avantajının kaybı, dezavantaj olabilir¹². Çalışmamızda PE hasta grubunda endürasyon çapı ve anerji oranı diyaliz gruplarından farklı bulunmadı.

Sonuç olarak PD hastalarında PPD yanıtı HD ile karşılaştırıldığında daha belirgin pozitif olabilir fakat bu

yanıtın daha geniş hasta gruplarında karşılaştırılması yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Khosroshahi HT, Shojaie EA, Habibzadeh D, Hajipour B. Comparison of 5 IU and 10 IU tuberculin test results in patients on chronic dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(4):823-6.
2. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial.* 2003;16(1):38-44.
3. Wauters A, Peetermans WE, Van den Brande P, et al. The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(2):433-8.
4. Abdelrahman M, Sinha AK, Karkar A. Tuberculosis in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2006;10(4):360-4.
5. Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, 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(12):2720-4.
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(4):425-8.
7. Palomar R, Arias Guillen M, Robledo C, et al. [Detection of latent tuberculosis infection in peritoneal dialysis patients: new methods]. *Nefrologia.* 2011;31(2):169-73.
8. Altunoren O, Kahraman H, Sayarlioglu H, et al. The affecting factors and comparison of tuberculin skin test in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2012;34(3):304-7.
9. Aydogan O, Gurgun A, Basoglu OK, et al. [Tuberculin skin test reactivity in patients with chronic renal failure]. *Tuberk Toraks.* 2009;57(3):268-76.
10. Martin-Malo A, Carracedo J, Ramirez R, et al. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):936-42.
11. Ide Cal M, Cruz DN, Corradi V, et al. HLA-DR expression and apoptosis: a cross-sectional controlled study in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2008;26(3):249-54.
12. Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth T, et al. Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(2):339-45.
13. Vilar E, Farrington K. Emerging importance of residual renal function in end-stage renal failure. *Semin Dial.* 2011;24(5):487-94.

