



## Solid Organ Nakli Alıcı ve Donör Adaylarında QuantiFERON TB Gold Sonuçlarının Tüberküloz Profilaksisi Gerekliği Üzerine Etkisi

### The Effect of QuantiFERON TB Gold Results on the Requirement for Tuberculosis Prophylaxis in Solid Organ Transplant Recipient and Donor Candidates

  Derya Bayırlı Turan

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID ID: Derya Bayırlı Turan 0000-0002-7505-341X

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Derya Bayırlı Turan, e-posta / e-mail: deryabturan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 12-05-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 23-04-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Bayırlı Turan D. Solid Organ Nakli Alıcı ve Donör Adaylarında QuantiFERON TB Gold Sonuçlarının Tüberküloz Profilaksisi Gerekliği Üzerine Etkisi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(2):143-149

#### Özet

Amaç	Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda tüberküloz (TB) insidansı normal popülasyona göre daha yüksektir. Bu hastalarda TB önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Transplant adaylarında aktif veya latent TB için tarama yapılması gereklidir. Bu çalışmada solid organ nakli öncesi donör ve alıcı adaylarında 'QuantiFERON TB Gold test' ('QFT-G') kullanılarak TB prevalansının ortaya konulması amaçlanmıştır.
Materyal ve Metod	Çalışma 01.07.2019-01.08.2019 tarihleri arasında solid organ nakli alıcısı ve vericisi ön tanısıyla organ nakli bölümlerine başvuran ve 'QFT-G' (In-Tube Method, Cellestis Limited, Australia) testi çalışılmış toplam 667 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bulgular: Bu hastaların 227'si donör aday, 440'i alıcı adaydır. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden kayıtlar incelenmiş ve retrospektif olarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar Ki Kare testi ile yapılmıştır.
Bulgular	Transplantasyon alıcı adaylarındaki genel 'QFT-G' TB pozitiflik oranı %20,7; verici adaylarında ise %13,2 idi. Alıcı adaylarındaki 'QFT-G' pozitiflik oranı verici adaylarına göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.018). Solid organ nakli alıcı adayları arasında 'QFT-G' pozitiflik oranı karaciğer alıcılarında %19,5, böbrek alıcılarında %21,8, kalp alıcılarında %25.0 idi ve pozitiflik oranları açısından aralarında anlamlı fark yoktu (p=0.757).
Sonuç	Çalışmamız ülkemizden solid organ transplantasyonu donör ve alıcılarındaki ilk TB taramaları arasında olması nedeniyle önem taşımaktadır. Ayrıca hem aktif hem de latent TB'un taranmış olması çalışmamız verilerinin önemini arttırmaktadır. Çalışmamız solid organ transplantasyonu hem donör ve yeni organ kaynaklı TB, hem de alıcı kaynaklı latent enfeksiyonun da yakalanması gerekliliğini ortaya koymuştur. Çalışmamız verilerinin özellikle ülkemizde hem araştırmacılara hem de klinisyenlere nakil öncesi aktif veya latent TB insidansı ile ilgili önemli bilgi sağlayacağını düşünmekteyiz.
Anahtar kelimeler	QuantiFERON, transplantasyon, tüberküloz, latent.

#### Abstract

Aim	The incidence of tuberculosis in patients undergoing solid organ transplantation is higher than in the normal population. Tuberculosis (TB) is an important cause of morbidity and mortality in these patients. Screening for active or latent TB is required in transplant candidates. The aim of this study was to determine the prevalence of TB in donors and recipient candidates using QuantiFERON TB Gold test ('QFT-G') before solid organ transplantation.
Material and Method	The study included 667 patients who were referred to organ transplantation departments with the preliminary diagnosis of solid organ transplant recipient and donor between 01.07.2019-01.08.2019 and who were tested using QuantiFERON 'QFT-G' (In-Tube Method, Cellestis Limited, Australia). Of these patients, 227 were donor candidates and 440 were recipient candidates. Records were reviewed using the hospital information management system, and the results were evaluated retrospectively. Comparisons between the groups in terms of categorical variables were made using chi-square test.
Results	Overall 'QFT-G' TB positivity rate was 20.7% in transplant recipient candidates, and was 13.2% in donor candidates. 'QFT-G' positivity rate was higher in recipient candidates than donor candidates (p=0.018). 'QFT-G' positivity rate among solid organ recipient candidates was 19.5% in liver recipients, 21.8% in kidney recipients, 25.0% in heart recipients, and there was no significant difference in terms of positivity rates (p=0.757).
Conclusion	Our study has importance because of being among the first TB screening studies conducted on solid organ transplantation donors and recipients in our country. In addition, the screening of both active and latent TB increases the importance of our study data. Our study demonstrated that solid organ transplantation should also capture both donor and new organ-mediated TB and recipient-induced latent infection. We consider that the data of our study will provide important information about the incidence of active or latent TB before transplantation to both researchers and clinicians in our country.
Key words	QuantiFERON, transplantation, tuberculosis, latent.

## GİRİŞ

Solid organ transplantasyonu son dönemdeki kalp, karaciğer, böbrek ve akciğer hastalarında uygulanan önemli bir tedavi yöntemidir. Ancak solid organ nakli alıcılarında enfeksiyon gelişmesi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Nakil sonrası enfeksiyonların önemli bir kısmının nedeni vericilerin, yeni alınan organın enfekte olmasıdır. Nakil hastalarında Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) gelişmesi sık görülmekte olup, tüberküloz (TB)'un erken tanısı önemlidir. Özellikle solid organ nakilli immünsupresif tedavi alan hastalarda LTBE erken tanı ve tedavisi hayat kurtarıcıdır. Nakil alıcılarını TB gelişmesinden korumak için hem alıcıların hem de vericilerin TB açısından hızlı sonuç alınacak şekilde taranması önem taşımaktadır<sup>1-4</sup>.

Tüberküloz, başta akciğer TB'ü olmak üzere ekstrapulmoner tüberküloz şeklinde vücudun diğer yerlerinde de hastalık oluşturabilen Mycobacterium tuberculosis kompleksi basillerinin (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* ve *M. microti*) enfeksiyonu ile ortaya çıkan, tüm yaş gruplarında da görülebilen bulaşıcı bir hastalıktır. Tüberküloz basili ile karşılaşan sağlıklı kişilerin %5'inde ilk iki yıl içinde aktif TB, %95'inde ise LTBE gelişmektedir. Latent olarak enfekte olmuş kişilerin çoğu sağlıklı kalabilmekte iken yaklaşık %5-10'ununda ise yaşamlarının ileriki yıllarında aktif TB gelişebilmektedir<sup>5-7</sup>.

Tüberküloz tanısında direk tanı yöntemleri olarak kültür, aside dirençli basil mikroskopik incelemesi, tüberkülin deri testi (TDT), polimerize zincir reaksiyonu (PCR) testleri ve histopatolojik inceleme yapılabilirken, indirek tanı yöntemi olarak tutulum olan organ ve sistemi gösteren radyolojik görüntüleme yöntemleri gibi çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin bazıları sonuçların saptanabilmesi için gereken süre dolayısıyla zaman alıcı, bazıları da yüksek maliyetlidir. LTBE tanısında TDT ve İnterferon Gama Salınım Testleri kullanılabilir. Son yıllarda İnterferon Gama Salınımını ölçen 'T-SPOT.TB' ve 'QuantiFERON-TB Gold Test' ('QFT-G'), TDT'e tercih

edilmektedir. Tam kan örneğinde TB enfeksiyonlarının belirlenmesi için geliştirilen invitro uygulanan yeni bir laboratuvar tanı yöntemi olan 'QFT-G' bu gereksinimi karşılayabilen Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) teknik yöntemli alternatif serolojik testtir<sup>5-9</sup>. İkinci nesil QuantiFERON testi olan 'QFT-G' antijen olarak PPD yerine ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerini kullanmaktadır. TB antijenlerine karşı vücutta oluşan gama interferon cevabını in vitro olarak ölçümüne dayanmaktadır. Testte pozitif kontrol olarak mitojen fitohemaglutinin ile uyarılmış plazma örneği, negatif kontrol için ise Nil kontrol denilen salin solüsyonu kullanılmaktadır. Test edilen örneğin gama interferon konsantrasyon farkı 0.35 IU/mL'nin üzerinde ise test pozitif kabul edilmektedir. Genel olarak interferon gama temelli yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin %80-100 arasında olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde BCG aşısı 22 Aralık 1952 yılından itibaren uygulanmaktadır, QFT-G testinin Pürified Protein Derivative testi (PPD) ile çapraz reaksiyon vermemesi ülkemiz verilerinin doğruluğu açısından önemlidir<sup>9-11</sup>. 'QFT-G' tüberküloz basili ile enfekte bireylerde gelişen spesifik hücresel bağışık yanıt cevabını T lenfositlerden salınan gama interferon ölçümü ile dolaylı olarak ölçer. Renal yetmezlik ve HIV enfeksiyonu gibi bağışıklığın etkilendiği hastalıklarda, malnütrisyonunda yanlış negatif (anerjik reaksiyon) gelişimi ile uygulama ve okuma deneyimi gerektirmesi gibi sebeplerle TDT yerine 'QFT-G' tercih edilir. 'QFT-G' için nakil sonrası immünsupresif tedavilere bağlı yanlış negatif sonuçlar görülebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca 'QFT-G' aktif ve latent TB ayrımı yapmaz; sadece hastanın TB'la karşılaşmış karşılaşmadığı ile ilgili bilgi verir<sup>5-9</sup>.

Solid organ nakli alıcılarında nakil sonrasında TB riski immünsupresif tedaviler sebebi ile risklidir. Anti-tüberküloz ilaç profilaksisi ile TB gelişme riskini sınırlandırabilir. 'QFT-G' sonucuna göre solid organ nakli adaylarında TB profilaksisi yapıp yapılmayacağına karar verilebilir<sup>7-10</sup>. Bu çalışmada solid organ nakli öncesi donör ve alıcı adaylarında 'QFT-G' kullanılarak aktif veya latent TB prevalansının ortaya konulması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 10.02.2020 tarih ve 2020/02 sayılı toplantıda onaylanmış ve retrospektif olarak planlanmıştır.

### Hastalar ve Testler

Çalışmaya 01.07.2019-01.08.2019 tarihleri arasında solid organ nakli alıcısı ve vericisi ön tanısıyla organ nakli bölümlerine başvuran ayakta ya da yatarak takip edilen, 'QFT-G' çalışılmış toplam 667 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 227'si donör aday, 440'ı alıcı adaydır. Testler Centro Laboratuvarları'nda (Kağıthane, İstanbul) çalışılmıştır. Testin çalışma basamaklarında 'QFT-G' (In-Tube Method, Cellestis Limited, Australia) ve Nil kontrol tüpleri ile TB'a özgü antijen tüpleri (ESAT 6, CFP 10, TB7.7) ile 'QFT-G' kan alma tüpleri (pozitif mitojen kontrol) kullanılmakta ve üretici firma yönergeleri doğrultusunda uygulanmaktadır. 'QFT-G' çalışılmış ve onaylanmış hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, yatış tanıları ve takip edildikleri kliniklere ait bilgiler değerlendirilmiştir. Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden kayıtlar incelenmiş ve retrospektif olarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

### İstatistiksel analiz

Çalışmadaki tüm istatistiksel analizler SPSS 25.0 yazılımı (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar Ki Kare testi ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p < 0,05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 667 hastada 'QFT-G' pozitiflik oranı %18,1 olarak bulundu. Toplam 440 solid organ alıcı adayının 147'si (%33,4) kadın, 293'ü (%66,6) erkekti. Alıcı adaylarındaki genel 'QFT-G' TB pozitiflik oranı %20,7 idi. Solid organ verici aday toplam 227 adayın 87'si (%38,3) kadın, 140'ı (%61,7) erkekti. Verici adaylarındaki genel 'QFT-G' TB testi pozitiflik oranı %13,2 idi. Alıcı adaylarındaki 'QFT-G' pozitiflik oranı verici adaylarına

göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.018$ ). Solid organ alıcı adayları arasında 'QFT-G' pozitiflik oranı karaciğer alıcılarında %19,5, böbrek alıcılarında %21,8, kalp alıcılarında %25,0 idi ve pozitiflik oranları açısından aralarında anlamlı fark yoktu ( $p=0.757$ ) (Tablo 1).

Hastalar	Pozitif		Negatif		p
	n	%	n	%	
Solid organ nakli alıcı adayı	91	20.7	349	79.4	0.018*
Karaciğer	46	19.5	190	80.6	0.757**
Böbrek	40	21.8	144	78.3	
Kalp	5	25.0	15	75.0	
Solid organ nakli verici adayı	30	13.3	197	86.8	
Toplam	121	18.2	546	81.9	

\* Alıcı ve vericiler arasında yapılan analiz (Ki kare), \*\* Alıcılar içinde yapılan analiz (Ki kare).

Solid organ alıcı adayları içinde erkeklerdeki TB oranı (%24,3) kadınlara göre (%13,7) anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.009$ ). Verici adaylarında ise TB pozitiflik oranları açısından erkekler (%14,3) ve kadınlar (%11,5) arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.546$ ) (Tablo 2).

	Pozitif		Negatif		P
	n	%	n	%	
Solid Organ Nakli Alıcı Aday					
Kadın	20	13.7	127	86.4	0.757**
Erkek	71	24.3	222	75.8	
Solid Organ Nakli Verici Adayı					
Kadın	10	11.5	77	88.6	0.546
Erkek	20	14.3	120	85.8	
Toplam	121	18.2	546	81.9	

Yaş aralığı 0-40 yaş olanlarda alıcı ve verici adayları arasında TB pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.84$ ). Aynı şekilde 40 yaş üzeri adaylarda da alıcı ve vericiler ara-

sında anlamlı fark bulunamadı (p=0.662).

Yaş grubu		Pozitif		Negatif		p
		n	%	n	%	
0-40	Alıcı	3	3.2	92	96.9	0.84
	Verici	5	3.7	132	96.4	
> 40	Alıcı	88	25.6	257	74.5	0.662
	Verici	25	27.8	65	72.3	
Toplam		121	18.2	546	81.9	

### TARTIŞMA

Dünyada yılda yaklaşık 10 milyon yeni TB olgusu geliştiği ve yaklaşık 1,5 milyon kişinin TB nedeniyle öldüğü bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2018 yılı verilerine göre 10. sıradaki ölüm nedeninin TB olduğu, 2017 yılı verilerine göre dünya nüfusunun %23'ünün (1,7 milyar) TB basili ile enfekte olduğu, 2017 yılı verilerine göre ölüm oranının %16 olduğu, 2017 yılı verilerine göre TB olgularının, %14'ünün (%8-24) Akciğer dışı TB olduğu, %4-8 olguda akciğer TB'u ile akciğer dışı TB'un birlikte görüldüğü, yıllar içerisinde akciğer dışı TB oranının artma eğiliminde olduğu bildirilmiştir<sup>1-3,5,6</sup>. Solid organ transplantasyonu geçiren hastalarda TB gelişme oranının normal popülasyona göre 50 kat fazla olduğu belirtilmiştir<sup>11</sup>. Solid organ nakli adayları hastalarda TB ciddi bir enfeksiyöz komplikasyondur. Bu grup hastalarda tedaviye rağmen TB nedeni mortalite oranının %6-22 arasında olduğu rapor edilmiştir<sup>12,13</sup>. İmmün sistemi basılayıcı ajanlar kullanımı bu hastalarda mortalite oranını %40'a çıkarabilmektedir<sup>8,12</sup>. LTBE taraması yapılması nakil adaylarında gerek profilaksiyle gerekse de tedaviye erken başlanarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir<sup>13,14</sup>. Transplant hastalarında TB veya diğer enfeksiyonların çoğu enfekte donör ya da yeni organ kaynaklı gelişmektedir. Ancak alıcı hastada LTBE' da gelişebilmektedir. Transplant hastalarında TB'un latent olarak reaktif olma riski genel popülasyona göre 20-74 kat daha fazladır. Bu nedenle nakil hastalarında LTBE gelişme riskini belir-

lemek kritik önem taşımaktadır. Nakil adaylarında LTBE için transplantasyon öncesi tarama yapılması önerisi yeni kılavuzlarda yerini almıştır<sup>7,13,14</sup>. Çalışmamızda kullanılan 'QFT-G' TB tarama testi olarak hem aktif TB enfeksiyonu nu hem de LTBE'yi aralarında ayırım yapmadan yakalayabilmektedir. Bu şekilde nakil öncesi hem alıcı hem de verici adayları hem aktif hem de latent TB açlarından taramıştır.

'QFT-G'nin nakil öncesi TB taramasında kullanılması özellikle iki sebepten dolayı önemlidir. Birincisi solid organ nakli alıcılarında nakil sonrasında TB riski immun-supressif tedaviler sebebi ile yüksektir. Yüksek riskli hasta grubunun saptanması ve TB'a yönelik profilaksi TB gelişme riskini sınırlandırabilir. 'QFT-G' sonucuna göre solid organ nakli adaylarında TB profilaksisi yapılıp yapılmayacağına karar verilebilir<sup>7-10</sup>. İkincisi ise 'QFT-G'nin kullanımını kısıtlayan azalmış TB spesifik antijen yanıtıdır. Nakil sonrası kullanılan immun-supressif ilaçlar nedeni ile T lenfosit sayısının azalması veya azalmış lenfosit aktivitesi nedeni ile 'QFT-G'ni belirsiz olarak sonuçlanmasıdır<sup>7-10</sup>.

QuantiFERON testinin TB tedavisi alan hastalarda serum interferon gama düzeyinin düşmesine bağlı olarak negatif sonuç verdiği belirtilmiştir. Ancak, 'QFT-G'nin daha spesifik olduğu ve atipik mikobakteriler veya BCG aşısı nedeniyle yanlış pozitif sonuç verme oranının düşük olduğu bildirilmiştir<sup>15-18</sup>. Kim ve ark.<sup>15</sup> ve Ahmedinejad ve ark.<sup>14</sup> 'QFT-G' ile TDT'nin genel olarak uyumlu sonuç verdiğini ve 'QFT-G'nin LTBE için klinik risk faktörlerini yansıtabileceğini belirtmişlerdir. Mardani ve ark.<sup>19</sup> 'QFT-G'nin LTBE saptamada daha kesin ve doğru sonuçlar verdiğini ifade etmişlerdir. Ancak Jeong ve ark.<sup>20</sup> 'QFT-G'nin hasta da TB gelişebilme oranını öngöremediğini bildirmişlerdir. Metin-Timur ve ark.<sup>21</sup> QuantiFERON testinin özellikle aşılanmış çocuklarda hem aktif hem de latent TB enfeksiyonunun doğru tanısında kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Kılıç ve ark.<sup>22</sup> da aktif veya latent TB enfeksiyonu saptanmasında 'QFT-G'nin kullanılabileceğini ancak ayırım yapma özgülüğünün düşük olduğunu vurgulamışlardır. Çiçek

ve ark.<sup>23</sup> ise 'QFT-G'nin aktif TB enfeksiyonlu hastalarda yeterli sonuç veremediğini ancak LTBE hastalarda TDT ile eşdeğer sonuçlar sağladığını rapor etmişlerdir. Tüm bu veriler 'QFT-G'nin özellikle solid organ nakli adayları olan aktif veya latent TB enfeksiyonlu hastalarda tarama amaçlı kullanılması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda bu nedenle 'QFT-G' sonuçları araştırılmıştır.

Hand ve ark.<sup>24</sup> 148 nakil adayıyla yaptıkları çalışmada 'QFT-G' pozitiflik oranını %13,5 olarak bildirmişlerdir. Simkins ve ark.<sup>25</sup> 722 renal transplant adayıyla yaptıkları çalışmada bu oranı %16 olarak rapor etmişlerdir. Igari ve ark.<sup>26</sup> 137 hastayla yaptıkları çalışmada bu oranı %5,9 olarak bulmuşlardır. Ishikawa ve ark.<sup>27</sup> ise transplant adaylarında 'QFT-G' pozitiflik oranını %6,5 olarak bildirmişlerdir. Ahmedinejad ve ark.<sup>14</sup> 187 adayla yaptıkları çalışmada solid organ alıcılarında 'QFT-G' pozitifliği oranını %20,1 olarak rapor etmişlerdir. Edathodu ve ark.<sup>28</sup> 278 transplant adayıyla yaptıkları çalışmada 'QFT-G' pozitiflik oranını %25,2 olarak bildirmişlerdir. Jafri ve ark.<sup>18</sup> 119 nakil adayında bu oranı %9,2 olarak bulmuşlardır. Kim ve ark.<sup>15</sup> 97 transplant adayında bu oranı %20,4 olarak saptamışlardır. Mardani ve ark.<sup>19</sup> akciğer ve kalp nakli aday 55 hastada 'QFT-G' pozitiflik oranını %20,0 olarak belirtmişlerdir. Jeong ve ark.<sup>20</sup> ise böbrek nakli yapılmış hastalarda 'QFT-G' pozitifliğini %32,5 gibi yüksek bir oranda rapor etmişlerdir. Çalışmamızda alıcı adaylarındaki genel 'QFT-G' TB pozitiflik oranı %20,7 idi. Verici adaylarındaki genel 'QFT-G' pozitiflik oranı ise %13,2 olarak bulundu. Alıcı adaylarındaki 'QFT-G' pozitiflik oranı verici adaylarına göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.018$ ). Çalışmalar arasındaki oransal farklılıkların çalışma popülasyonları, etnik varyasyonlar, örneklem büyüklükleri, çalışma için kullanılan gereçlerdeki farklılıklar gibi birçok faktöre bağlı olabildiği belirtilmiştir<sup>14</sup>. Özellikle genel popülasyondaki TB oranının düşük olduğu Japonya gibi ülkelerdeki çalışmalarda<sup>26,27</sup> transplant adaylarındaki düşük oran bu veriyi desteklemektedir.

Çalışmamızda alıcı adaylarındaki genel 'QFT-G' TB pozitiflik oranı %20,7 idi. Verici adaylarındaki genel 'QFT-G' pozitiflik oranı ise %13,2 olarak bulundu. Bu veri çalışmamızda alıcı kaynaklı latent enfeksiyon riskinin yanında donör kaynaklı TB riskinin de önemli boyutta olduğunu ve donör adaylarında da LTBE taranması gerekliliğini göstermektedir.

LTBE tanısı için altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Farklı yöntemlere ait duyarlılık ve özgüllük oranları değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle özellikle transplant adaylarında LTBE taraması için 'QFT-G' kullanılmakta, yeni transplantasyon kılavuzlarında önerilmekte ve güvenilirliği araştırılmaktadır<sup>14,24,26</sup>.

Ahmedinejad ve ark.<sup>14</sup> İran'da 187 transplantasyon adayıyla yaptıkları çalışmada böbrek alıcılarında %21,9, karaciğer alıcılarında ise %19,6 'QFT-G' pozitifliği saptamışlardır. Manuel ve ark.<sup>11</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakli adaylarında bu oranı %21 olarak bulmuşlardır. Winthrop ve ark.<sup>29</sup> Kanada'da böbrek nakli adaylarında 'QFT-G' pozitifliği oranını %21 olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde; çalışmamızda da 'QFT-G' pozitiflik oranı karaciğer alıcılarında %19,5, böbrek alıcılarında %21,8, kalp alıcılarında %25,0 idi ve pozitiflik oranları açısından aralarında anlamlı fark yoktu ( $p=0.757$ ). Bu veri solid organ transplantasyonunda hem donör hem de alıcı adaylarındaki TB riskinin hangi organın nakledileceğinden bağımsız olduğunu, tüm solid organ nakil adaylarında tarama testinin yapılması gerektiğini göstermektedir.

Solid organ alıcı adayları içinde erkeklerdeki TB oranı (%24,3) kadınlara göre (%13,7) anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.009$ ). Verici adaylarında ise TB pozitiflik oranları açısından erkekler (%14,3) ve kadınlar (%11,5) arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.546$ ) (Tablo 2).

Yaş aralığı 0-40 yaş olanlarda alıcı ve verici adayları arasında TB pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.84$ ). Aynı şekilde 40 yaş üzeri adaylarda da alıcı ve vericiler arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.662$ ).

'QFT-G'nin dezavantajlarından birinin bazen gri zon da denen belirsiz sonuç verebilmesi olduğu belirtilmiştir. 'QFT-G' ile belirsiz sonuç oranlarının %1'den az olabileceği gibi %38,3'e kadar çıkabildiği rapor edilmiştir<sup>9,10,14,16,17</sup>. Bunun nil tüpündeki güçlü reaksiyon ya da mitojen ve TB antijen tüplerinin her ikisinde de zayıf reaksiyon görülmesi kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Belirsiz sonuçlar uygun olmayan örnek alımı veya inkübasyon gibi teste bağlı etkenlere bağlı olabileceği gibi immüsupresyon, hipoalbuminemi ve otoimmün hastalıklar gibi hastaya ait nedenlere bağlı ortaya çıkabilmektedir<sup>14,30</sup>. Çalışmaya alınan 667 alıcı ve verici adayının testinin hiçbirinde belirsiz sonuç çıkmamıştır, bu durumun temel nedenleri olarak alıcı adaylarında testin transplantasyon öncesi alınmış olması ve verici adaylarında ise anamnez ve fizik muayene ile organ vericisi olmaya uygun donörlere 'QFT-G'nin çalışılmış olması olduğu öngörülmüştür.

Uluslararası ve ulusal literatürde solid organ nakil hastalarında TB taranması konulu çalışmalar mevcuttur. Ertuğrul ve ark.<sup>31</sup> 2019 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada 143 solid organ alıcılarında latent TB taraması yapmışlardır. Çalışmamız da ülkemizdeki solid organ transplantasyonu öncesinde TB taraması yapılması bakımından ilk çalışmalardan biridir, ancak çalışmamız Ertuğrul ve ark.'nın yaptıkları çalışmadan farklı olarak hem donör hem de alıcı adaylarında TB taramasını içermektedir. Çalışmamızda ayrıca T Spot testi kullanılan söz konusu çalışmadan farklı olarak 'QFT-G' kullanılmıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Transplantasyon donör ve alıcı adaylarında 'QFT-G' haricinde TB'la ilgili yapılan diğer testler çalışmamıza dahil edilmedi. Buna bağlı olarak hastaların kesin tanıları, izlemi veya tedavileriyle ilgili diğer bilgilere yer verilmedi. Çalışmada sadece 'QFT-G' sonuçları üzerine odaklanıldı.

**SONUÇ:** Çalışmamız ülkemizden solid organ transplantasyonu donör ve alıcılarında TB taramasına ait verilerin

irdelenmesi nedeniyle önem taşımaktadır. Ayrıca hem aktif hem de latent TB enfeksiyonunun taranmış olması çalışmamız verilerinin önemini arttırmaktadır. Çalışmamız solid organ transplantasyonu öncesi alıcı kaynaklı LTBE kadar donör ve yeni organ kaynaklı TB'un da belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Çalışmamız verilerinin özellikle ülkemizde hem araştırmacılara hem de klinisyenlere nakil öncesi aktif veya latent TB insidansı ile ilgili önemli bilgi sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.**

#### Kaynaklar

1. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21st century. *Ann Transl Med.* 2018; 6(20): 409. doi: 10.21037/atm.2018.09.68.
2. Fischer SA. Is This Organ Donor Safe? Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplantation. *Surg Clin North Am.* 2019; 99(1): 117-28. doi: 10.1016/j.suc.2018.09.009.
3. Guenette A, Husain S. Infectious Complications Following Solid Organ Transplantation. *Crit Care Clin.* 2019; 35(1): 151-68. doi: 10.1016/j.ccc.2018.08.004.
4. Arslan H. Solid Organ Transplantation and Infection. *ANKEM Derg.* 2005; 19(Ek 2): 161-4.
5. Kelly AM. Tuberculosis. *Nurs Clin North Am.* 2019; 54(2): 193-205. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.008.
6. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019; 393(10181): 1642-56. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3.
7. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Eng J Med.* 2011; 364(15): 1441-8.
8. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipient of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2005; 40 (4): 581-587.
9. Fan L, Chen Z, Hao XH, Hu ZY, Xiao HP. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 65 (3): 456-466.
10. Shah M, Dipietro D, Greenbaum A, et al. Programmatic impact of QuantiFERON-TB Gold In-tube implementation on latent tuberculosis diagnosis and treatment in a public health clinic. *PLoS ONE.* 2012; 7 (5): e36551.
11. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7 (12): 2797-2801.
12. Malhotra KK, Dash SC, Dhawan IK, Bhuyan UN, Gupta A. Tuberculosis and renal transplantation-observations from an endemic area of tuberculosis. *Postgrad Med J.* 1986; 62: 359-362.
13. Roth PJ, Grim SA, Gallitano S, Adams W, Clark NM, Layden JE. Serial testing for latent tuberculosis infection in transplant candidates: a retrospective review. *Transpl Infect Dis.* 2016; 18(1): 14-21. doi: 10.1111/tid.12489.
14. Ahmadijad Z, Azmoudeh Ardalan F, Razzaqi M, Davoudi S, Jafarian A. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for diagnosis of latent tuberculosis (TB) infection in solid organ transplant candidates: a single-center study in an area endemic for TB. *Transpl Infect Dis.* 2013; 15(1): 90-5.
15. Kim JS, Cho JH, Park GY, Kang YJ, Kwon O, Choi JY, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detection of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45(8): 2899-902. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.059.
16. Jeong SJ, Han SH, Kim CO, Baek JH, Jin SJ, Ku NS et al. Predictive factors for indeterminate result on the QuantiFERON test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Infect.* 2011; 62(5): 347-54.
17. Casas S, Munoz L, Moure R, Castellote J, Guerra MR, Gonzalez L, et al. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation. *Liver Transplant.* 2011; 17(10): 1205-11.
18. Jafri SM, Singal AG, Kaul D, Fontana RJ. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2011; 17(3): 306-14. doi: 10.1002/lt.22203.
19. Mardani M, Farshidpour M, Nekoonam M, Varahram F, Najafzadeh K, Mohammadi N, et al. Performance of QuantiFERON TB gold test compared with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in lung and heart transplant candidates. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12(2): 129-32.
20. Jeong JC, Koo TY, Jeon HJ, Park HC, Ryu HJ, Lee JP, et al. Utility of QuantiFERON-TB assay for prediction of tuberculosis development in kidney transplant patients in an intermediate-tuberculosis-burden country: lack of evidence for enhanced prediction for short-term tuberculosis development. *Transplant Proc.* 2014; 46(2): 583-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.108.
21. Metin Timur Ö, Tanir G, Öz FN, Bayhan Gİ, Aydın Teke T, Tuysun N. Comparison of QuantiFERON-TB gold in-tube test with tuberculin skin test in children who had no contact with active tuberculosis case. *Tuberk Toraks.* 2014; 62(2): 116-21.
22. Kilic L, Devci F, Turgut T, Kocdemir E, Ilhan N. Comparison of a QuantiFERON-TB Gold In tube test with tuberculin skin test in patients with active and latent tuberculosis infection. *Firat Tip Dergisi.* 2011; 16(2): 60-66.
23. Cicek C, Cok G, Özhan M, Yaygin YE, Bilgic A. Comparison of a quantiferon-tb test with tuberculin skin test in patients of latent and active tuberculosis infection. *İnfeksiyon Dergisi.* 2006; 20(1): 15-8.
24. Hand J, Sigel K, Huprikar S, Hamula C, Rana M. Tuberculosis after liver transplantation in a large center in New York City: QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold-based pre-transplant screening performance and active tuberculosis post-transplant. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20(2): e12845. doi: 10.1111/tid.12845.
25. Simkins J, Kraus K, Morris MI. Demographics and prevalence of positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in renal transplant candidates. *Transpl Infect Dis.* 2016; 18(1): 5-13.
26. Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, Aoyama H, Otsuki K, Hasegawa M, et al. Positivity rate of interferon-γ release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. *J Infect Chemother.* 2019; 25(7): 537-42. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.018.
27. Ishikawa S, Igari H, Akutsu N, Tsuyuzaki M, Aoyama H, Hasegawa M, et al. Comparison of interferon-γ release assays, QuantiFERON TB-GIT and T-Spot.TB, in renal transplantation. *J Infect Chemother.* 2017; 23(7): 468-73. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.002.
28. Edathodu J, Varghese B, Alrajhi AA, Shoukri M, Nazmi A, Elgamel H, et al. Diagnostic potential of interferon-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19(2). doi: 10.1111/tid.12675. doi: 10.1111/tid.12675.
29. Winthrop KL, Nyendak M, Calvet H, Oh P, Lo M, Swarbrick G, Johnson C et al. Interferon-gamma release assay for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in renal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(5): 1357-63.
30. Kobashi Y, Sugio T, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka N. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice. *Eur Respir J.* 2009; 33(4): 812-5.
31. Ertugrul G, Düger M. Prophylaxis for latent tuberculosis infection in liver transplant recipients. *J Surg Med.* 2019; 3(2): 180-82.