

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Karaciğer Nakil Hastalarında Latent Tüberküloz Tedavi Yaklaşımı: Bursa Uludağ Üniversitesi Deneyimi\*

Funda COŞKUN<sup>1</sup>, Merve SAKARYA<sup>1</sup>, Kerem SELİMOĞLU<sup>2</sup>, Halit Ziya DÜNDAR<sup>3</sup>, Murat KIYICI<sup>4</sup>, Remzi İŞÇİMEN<sup>5</sup>, Dilek YEŞİLBURSA<sup>6</sup>, Naile TOPAL BOLCA<sup>7</sup>, Ekrem KAYA<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Organ Doku Nakli Koordinatörlüğü, Bursa.
- <sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>4</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa.
- <sup>5</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>6</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>7</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde değerlendirilen ve karaciğer nakli yapılan hastalardaki latent tüberküloz sıklığını ve tedavi durumlarını incelemeyi amaçladık. Son 2 yıl içerisinde karaciğer nakli amacıyla başvuran 16'sı kadın 60 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 53,8 idi. Olguların değerlendirmesinde 39 olguda tüberkülin cilt testi (TCT) 5 mm ve üzerinde pozitif olarak değerlendirildi. Olguların 25'inde karaciğer nakli gerçekleşmişti. Bütün olgular Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından değerlendirilerek TCT pozitif olan olgulara isoniyazid profilaksisi önerildi. Tedavi önerilen olguların sadece 3 tanesinin ilacını kullandığı saptandı. Latent tüberküloz tedavisi başlanması önerilen olguların sadece %8'inin tedavi aldığını saptadık. Latent tüberküloz tedavisi karaciğer nakli olan hastalarda TCT pozitifliği saptanması durumunda rehberler tarafından kuvvetle önerilmektedir. Olgularımızda bu çalışmayı yaparak uyum oranının çok düşük olduğunu saptadık. Düzenli takiplere gelen bu hastaların profilaksi tedavisini kullanmalarını yönünde değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz. Karaciğer nakli. TCT. Profilaksi.

### Treatment of Latent Tuberculosis in Liver Transplantation Patients: Bursa Uludag University Experience

#### ABSTRACT

We aimed to investigate the incidence and treatment status of latent tuberculosis in patients who underwent liver transplantation at Bursa Uludag University School of Medicine. Sixty patients (16 female) who were admitted for liver transplantation in the last 2 years were included in the study. The mean age was 53.8 years. Tuberculin skin test (TST) in 39 cases was found to be positive or greater than 5 mm. Liver transplantation was performed in 25 patients. All cases were evaluated by the Department of Chest Diseases and isoniazid prophylaxis was recommended to the patients who were positive for TST. It was determined that only 3 of the patients were treated with medication. We found that only 8% of the patients recommended to receive latent tuberculosis treatment. Latent tuberculosis treatment is strongly recommended by the guidelines in the presence of TST positivity in patients with liver transplantation. In this study, we found that the compliance rate was very low. Prophylaxis treatment should be considered in these patients who attend regular follow-up.

**Key Words:** Tuberculosis. Liver transplantation. TST. Profilaxia.

Geliş Tarihi: 21 Eylül 2019  
Kabul Tarihi: 22 Ekim 2019

\* "Transplantasyon'16" Kongre'sinde poster bildiri olarak sunulmuştur (13-15 Ekim 2016, Konya).

Dr. Halit Ziya DÜNDAR  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa  
Tel.: 0505 938 00 12  
E-posta: [dundarhalitziya@gmail.com](mailto:dundarhalitziya@gmail.com)

Tüberküloz; solid organ nakli sonrasında görülen, tedaviye rağmen %30'dan yüksek mortalite oranlarına sahip olması nedeniyle ciddi bir komplikasyondur<sup>1-4</sup>. Solid organ nakli sonrasında endemik alanlarda tüberküloz prevalansı %0.26-6.4 arasında değişmektedir<sup>5,6</sup>. Günümüzde karaciğer nakil oranları gittikçe artmaktadır. Karaciğer nakli sonrasında yoğun immünsüpresif tedavi alan hastaların tüberküloz alevlenmesi açısından yakın takip edilmeleri gerekmektedir. Türkiye tüberküloz açısından endemik kabul edilmektedir.

İmmünesüpresif tedavinin tüberküloz gelişimini kolaylaştırması karaciğer nakli olan olguların değerlendirilmelerinde tüberküloz açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda karaciğer nakil planlanan ve nakil olan hastalardaki latent tüberküloz sıklığını ve tedavi durumlarını incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2014-2016 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Organ Doku Nakli Polikliniği'nde takipli 60 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalar latent tüberküloz enfeksiyonu açısından Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde değerlendirildi. Fizik muayene ile birlikte ön-arka akciğer grafileri, tüberkülin cilt testi (TCT) ve hemogram, sedimentasyon, C-Reaktif Protein, balgam kültür, balgamda aside-alkole rezistan bakteri ve gerek görülürse idrarda aside-alkole rezistan bakteri sonuçları değerlendirildi.

## İstatiksel Analiz

Veriler ortalama ve değer aralığı olarak verilmiştir.

## Bulgular

Hastaların 20'si (%33) kadın, 40'ı (%67) erkek idi. Hastaların demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir. Olguların değerlendirmesinde 39 olguda TCT 5 mm ve üzerinde pozitif olarak değerlendirildi. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk (AST, ALT, bilirübin değerlerinde yükseklik) ve çoklu ilaç kullanımı (coumadine vb) nedeniyle bu hastaların 35 (%89.7)'ine izoniazid (INH) profilaksisi önerildi. Latent tüberküloz tedavisi başlanması önerilen 35 olgunun sadece 3 (%8.5)'ünün tedavi aldığını saptadık. Olguların 26 (%43.3)'sında karaciğer nakli gerçekleşmişti (Tablo II).

**Tablo I.** Hastaların demografik verileri

	Yaş	Boy	Kilo
Kadın (n:20)	54.1 (31-72)	156.1 (143-170)	71.6 (54-99)
Erkek (n:40)	53.8 (27-70)	168.7 (155-187)	76.0 (32-115)
Tüm Hastalar (n:60)	53.8 (27-72)	164.3 (143-187)	74.5 (32-115)

**Tablo II.** TCT pozitifliğine göre INH kullanan hasta sayıları

	TCT pozitif	INH önerilen	INH kullanan
Karaciğer nakli olan	18	15	0
Karaciğer nakli olmayan	21	20	3
Toplam	39	35	3

## Tartışma

Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi (LTBE), karaciğer nakli olan hastalarda TCT pozitifliği saptanması durumunda rehberlerde önerilmektedir<sup>7</sup>. Tüberküloz tedavisi bildirim zorunlu bir hastalıktır. LTBE başlanacak olan olgular tedavilerini Verem Savaş Dispanserlerinden almaktadırlar. Bu olgular için tüberküloz tedavisinden farklı olarak doğrudan gözetimli tedavi stratejisi uygulanmamaktadır. LTBE alan hastaların çok olması nedeniyle bu hastaların takibi bir sorun teşkil etmektedir. Karaciğer nakli planlanan hastalarda bu çalışmayı yaparak tedaviye uyum oranının çok düşük olduğunu saptadık.

Jafri ve ark.'larının karaciğer nakil hastalarında latent tüberkülozu saptama ve yönetme konusunda yaptıkları bir çalışmada 420 olgu ele alınmış olup, 25'inde TCT testi pozitif bulunmuş<sup>1</sup>. TCT testi pozitif bulunan 25 olguda; 15'inin INH profilaksisi aldığı saptanmıştır. Karaciğer nakil öncesi erken dönemde INH profilaksisi alan hastaların ilacı tolere edip, kullanıma devam etmelerinin zor olduğu görülmüştür. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında; karaciğer nakil alıcılarında ölüm oranının 4 kat, tüberküloz reaktivasyon riskinin 18 kat arttığı saptanmıştır. Stucchi ve ark. karaciğer nakil adaylarında INH profilaksisinin latent tüberküloz enfeksiyonundan koruyuculuğunu araştırmışlardır<sup>2</sup>. Bu çalışmada 191 olgunun 33'ünde TCT testi pozitif saptanmış olup, 27 hasta INH tedavisini almış, 18 hasta profilaksisini 6 aya tamamladığı belirtilmiş. Diğer hastaların tedavilerini yarıda bıraktığı ya da hiç almadığı görülmüş. INH alan hastaların, tedavi süreleri boyunca karaciğer testlerinde bozukluk, ilaç yan etkisi ya da toksisitesi görülmemiş.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda solid organ nakli yapılan olgularda TB sıklığının %1.2 - %6.7 olduğu gösterilmiştir<sup>10-12</sup>. Bizim çalışmamızda nakil olan olgularda tüberküloz saptanmamıştır. Çalışmamızın amacı LTBE tedavisinin uygun şekilde yapılıp yapılmadığını göstermektir. Rehberlere göre tedavi alması gereken olguların sadece %8.5'inin tedavi aldığını saptadık. Literatürle uyumlu bir şekilde LTBE tedavisine uyum ve takipte sorun olduğu görülmektedir. Bunun birkaç nedeni olabilir. Karaciğer nakil alıcılarında ve nakil gelişikten sonra LTBE tedavisinin diğer immünesüpresif tedaviler gibi ele alınması gerektiği aşıkardır. Artmış tüberküloz riski ile karşı karşıya olan bu hasta grubuna durumun önemi iyi aktarılmalıdır. Organ Doku Nakil Merkezleri ya da ilgili branş tarafından takip edilen olguların tüberküloz konusunda farkındalığının yüksek olması gereklidir.

Karaciğer nakil alıcılarında, latent tüberküloz enfeksiyon yönetimi; ilaç etkileşimi, hepatotoksik etkiler, allogreft disfonksiyon ve rejeksiyon gibi nedenlerden dolayı daha komplikedir. Karaciğer nakil alıcılarında tüberküloz reaktivasyonunun riskinin artması nedeniyle

## Karaciğer Nakli ve Tüberküloz

profilaksi kullanılması önemli olmakla birlikte, bu hastalarda profilaksi için kullanılan ilaçların hem tolere edilebilmesinin zor olması hem de karşılaşılacak ilaç yan etkisi ve etkileşimi açısından yakın takip önemlidir. Ülkemizde tüberküloz tedavisi sağlık otoritesi tarafından yakın takip edilmektedir. Bu özellikli hasta grubu için de doğrudan gözetimli tedavi programının uygulanması uygun olabilir düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki karaciğer nakil adayı olan olgularda LTBE tedavisi oranı kabul edilebilir değerlerin altındadır. Bu olguların takibinde Göğüs Hastalıkları alanı dışında diğer disiplinlerin de farkındalığının yüksek olması önemlidir.

### Kaynaklar

1. Jafri SM, Singal A, Kaul D, et al. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. *Liver Transplantation* 2011; 17: 306-14.
2. Stucchi RSB, Boin IFSF, Angerami RN, et al. Is isoniazid safe for liver transplant candidates with latent tuberculosis. *Transplantation Proceedings* 2012; 44:2406-10.
3. Subramanian AK, Morris MI. AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 (Suppl 4): 68-76.
4. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (5): 1266-77.
5. Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998–2000. *Am J Transplant* 2004; 4 (9): 1523-28.
6. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (12): 1657-65.
7. Eyüboğlu Ö. Solid Organ Nakli ve Tüberküloz. In *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2. Baskı Ankara, 2019: 92-4.
8. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (4): 581-7.
9. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010; 12 (2): 106-12.
10. Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z, et al. Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002 Aug;16(4):257-61.
11. Özgen Alpaydın A, Ozbilgin M, Abdullayeva M, et al. Determinants and characteristics of tuberculosis in liver transplant recipients. *Turk J Med Sci* 2018; 48: 1803-144
12. Eyüboğlu FÖ, Küpeli E, Bozbaş SS, et al. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant patients: 12 years experience. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3458-61.

