



# Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tedavisi

Prof. Dr. Tefik ÖZLÜ

Latent Tüberküloz  
Enfeksiyonu ve  
**Tedavisi**

# KÜNYE

**Yayınlayan:** Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD)

**Yayına hazırlayan:** Prof. Dr. Tefvik ÖZLÜ, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.

**Tasarım:** Cihat ÖZÖNAL

**Yayın tarihi:** Ağustos 2018

**Alıntı politikası:** Kaynak gösterilmek koşuluyla alıntı yapılabilir. Ücretsiz olarak indirilip, üzerinde herhangi bir değişiklik yapılmaksızın basılabilir dağıtılabilir.

**İletişim:** Her türlü soru, eleştiri ve önerilerinizi [ozlutevfik@yahoo.com](mailto:ozlutevfik@yahoo.com) mail adresine iletebilirsiniz.

**Uyarı:** Tıbbi bilgi ve klinik deneyimlerin, hekimler arasında paylaşılmasına dönük olan bu üründe yer alan bilgiler, profesyonel tıbbi danışmanlık, hasta bazlı tıbbi kararlar için hekimin yerini alamaz. Her hasta için en doğru, gerekli ve yararlı olan tanı ve tedavi seklini; en doğru ilaç ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Tıbbi bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Hasta yönetiminde standart güvenlik uygulamaları; tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki, ilaç uygulamalarındaki son değişiklikler; tanı ve tedavi kılavuzlarının yenilenen versiyonlarındaki öneriler okuyucu tarafından dikkate alınmalıdır. Okuyucuya ilaçlar ve diğer tıbbi ürünler hakkında üretici firma tarafından sağlanan en son ürün bilgilerini, endikasyon, dozaj ve uygulama şekillerini, kontrendikasyon, özel durum ve yan etkilerini kontrol etmeleri tavsiye edilir. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya, uygulayıcılara, ekipmanlara veya üçüncü taraflara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

# İÇİNDEKİLER

TANIM.....	9
Latent Tüberküloz Enfeksiyonu nedir? .....	9
ÖNEMİ.....	9
LTBE neden önemli? .....	9
TANISI.....	9
LTBE tanısı nasıl konur? .....	9
TDT ve İGST ile LTBE nasıl saptanır?.....	9
TDT ile LTBE tanısı ne kadar doğru? .....	10
LTBE Tanısında İGST'nin yeri nedir? .....	10
TDT ve İGST sonuçları ne kadar uyumludur? .....	11
Özellikle TDT ne zaman tercih edelim? .....	11
Özellikle İGST ne zaman tercih edilir?.....	11
İGST nasıl çalışır? .....	11
Hangi İGST yöntemi tercih edilmelidir?.....	11
TDT ve İGST birlikte kullanılır mı?.....	12
Önce TDT mi?; İGST mi? .....	13
TDT ve İGST'nin Yanlış Kullanımı .....	13
TDT pozitiflik sınırı nedir?.....	13
TDT/İGST tekrar yapılmalı mı? .....	13
LTBE TEDAVİSİ.....	14
LTBE neden tedavi edilmeli? .....	15
LTBE tedavisi hangi ülkeler için önerilmektedir?.....	15
Yüksek insidensli bölgelerde LTBE tedavi edilmez mi? .....	15
LTBE tedavisinin etki mekanizması nedir?.....	15
Her LTBE tedavi edilmeli mi? .....	15
LTBE'nin aktif hastalığa progrese olacağı öngörülebilir mi?.....	15
Tedavi kararı nasıl verilir? .....	16
LTBE tanısı ile tedavi kararı nasıl ilişkilidir?.....	16
LTBE'nin aktif TB'a ilerleme riskini artıran durumlar nelerdir? .....	16
LTBE'ye bağlı hepatit gelişme riski nedir? .....	17
Hepatit riski dışında LTBE tedavisini sınırlayan durum var mı? .....	17
LTBE TARAMASI.....	18
LTBE taraması kimlere yapılmalı? .....	18

# İÇİNDEKİLER

ÇOCUKLAR ve LTBE .....	18
Çocuklarda LTBE'nin erişkinden farklı bir özelliği var mı? .....	18
Hangi çocuklara LTBE tarama ve tedavisi yapılmalıdır? .....	18
BULAŞTIRICI TB HASTASIYLA TEMAS ve LTBE .....	19
Bulaştırıcı TB hastası ile temaslı kişilerde aktif TB ve LTBE taraması nasıl olmalı? .....	19
Temaslılarda LTBE riski oluşturacak TB hastasının bulaştırıcılık süresi nedir? .....	20
Hangi temaslılarda LTBE gelişme riski yüksektir? .....	20
TB tanılı hayvanla temaslara LTBE tedavisi gerekir mi? .....	21
TRANSPLANTASYON .....	21
Solid organ nakli için vericiyi taramak gerekli midir? .....	21
Solid organ nakli için verici LTBE pozitif ise tedavi nasıl olmalıdır? .....	21
ETKİNLİK .....	21
LTBE tedavisi ne kadar etkindir? .....	21
GEBELİK ve EMZİRME .....	21
Gebe ve emziren anneler LTBE tedavisi alabilir mi? .....	21
TEDAVİ KARARI ÖNCESİ CHECKLIST .....	22
LTBE tedavisi öncesinde nelere dikkat edilmelidir? .....	22
Önceden TB tedavisi almış kişiye LTBE tedavisi verilir mi? .....	23
İLAÇ REJİMLERİ .....	23
LTBE tedavisi hangi rejimlerle yapılabilir? .....	23
YAN ETKİLER ve YÖNETİMİ .....	25
Yan etkiler açısından izlem nasıl olmalıdır? .....	25
LTBE tedavisinde görülebilen ilaç yan etkileri nelerdir? .....	25
Tedavi öncesinde karaciğer enzimleri ölçülmeli mi? .....	25
İlaç yan etkileri için monitorizasyon gerekli mi? .....	25
TEDAVİYE ARA VERİLMESİ .....	26
Tedaviye ara verilmesi durumunda ne yapılmalı? .....	26
TB TEDAVİSİNDEN LTBE TEDAVİSİNE GEÇİŞ .....	26
TB tedavisinden LTBE tedavisine geçiş nasıl olur? .....	26
LTBE TEDAVİSİ ve İLAÇ DİRENCİ .....	27
LTBE tedavisi ilaç direnci gelişimini provake eder mi? .....	27
MALİYET ETKİNLİK .....	27
LTBE tedavisi maliyet etkin mi? .....	27
LTBE TEDAVİSİYLE İLGİLİ KUŞKULAR ve KISITLILIKLAR .....	27

LTBE tedavisiyle ilgili kuşkular ve kısıtlılıklar nelerdir?.....	27
TEDAVİ SONRASI TAKİP VE YENİDEN TEDAVİ.....	27
LTBE tedavisi sonrası takip gerekli mi?.....	27
LTBE tedavisi sonrası yeniden tedavi gerekir mi?.....	28
HIV ve LTBE.....	28
HIV pozitifler neden LTBE tedavisi almalıdır?.....	28
HIV pozitiflerde LTBE taraması nasıl olmalıdır?.....	28
Hangi HIV pozitiflere LTBE tedavisi verilmelidir?.....	28
HIV pozitiflerde LTBE tedavisi nasıl olmalıdır?.....	28
TEDAVİYE UYUM.....	29
LTBE tedavisine uyum nasıldır?.....	29
Tedaviye uyum nasıl sağlanır?.....	29
ÜLKEMİZDE LTBE TEDAVİSİ ÖNERİLEN GRUPLAR.....	29
Ülkemizde LTBE tedavisi önerilen gruplar kimlerdir?.....	29
ANTI TNF TEDAVİ VE LTBE TEDAVİSİ.....	30
Anti-TNF ilaç tedavisi TB riski ne kadar yükselir?.....	30
Anti TNF tedavi alanlarda TB gelişmesi ne zaman olur?.....	30
Aktif TB varlığında anti TNF tedavi ne zaman başlanmalıdır?.....	30
Anti TNF tedavi öncesinde LTBE taraması nasıl yapılır?.....	31
Anti TNF tedavi başlanan olgulara tekrar tekrar tarama yapılmalı mı?.....	31
Anti TNF tedavi alacak olan hangi hastalara LTBE tedavisi verilmelidir?.....	31
Anti TNF tedavi alan hastada LTBE tedavisi nasıl olmalıdır?.....	32
Anti TNF tedavi alan hastada aktif TB tedavisi nasıl olmalıdır?.....	32
Anti TNF tedavi sırasında TB aktivasyonu açısından hastalar nasıl izlenmelidir?.....	32
Anti TNF tedavi alanlarda tedavi dışında LTBE kontrolü için neler yapılmalıdır?.....	32
Anti TNF tedavisi alan çocuklarda TB gelişme riski farklı mıdır?.....	32
Anti TNF tedavi alacak çocuklarda LTBE tanısı nasıl konur?.....	33
LTBE ve ETİK.....	33
LTBE taraması niçin göçmenler için bir koşul haline getirilemez?.....	33
LTBE tedavisi için kişilere ne kadar ısrarlı olunabilir?.....	33
Damgalanma riski nasıl yönetilmeli?.....	33
ÖZET.....	34
KAYNAKLAR.....	34

# SUNUŐ

LTBE tedavisi, TB insidensi düşük ÷lkelerde TB kontrolü için en önemli argümanlardan biridir. LTBE tedavisi, TB hastalık ve buna bağlı olarak TB enfeksiyon insidensini düşürerek TB kontrolüne katkı sağlar. Ancak LTBE tanısı ve tedavisinde zorluklar söz konusudur. Günlük pratikte hekim çok farklı kombinasyonları göz önünde bulundurarak bireysel kararlar vermek durumundadır. Bu çalışma güncel literatür ışığında LTBE tanısı ve tedavisiyle alakalı sahadaki hekimlerimizin ihtiyaçlarına cevap veren ve sorularını yanıtlayan bir başvuru kaynağı oluşturmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Soru cevap şeklinde, olabildiğince kısa, net, kolay anlaşılabilir bir üslup tercih edilmiştir.

Kuşkusuz farklı yaklaşımlar, tartışmalar her zaman vardır ve olmaya devam edecektir. Bunlar arasından en çok kabul gören, kılavuzlarda önerilen, güvenilir referansları olanları almaya dikkat ettim. Ne var ki, artık tıbbi bilgilerin yayınma süresinin bir kaç yıla kadar indiği söylenmektedir. Bu hız, sürekli güncellemeye ihtiyaç duyduğumuz

anlamına gelmektedir. Sizlerin katkılarıyla bu çalışmayı organik bir bünye gibi sürekli güncelleyerek geliştirmeyi arzu ediyorum. Artık basılı yayınlardan farklı olarak, online kaynaklar bunun için çok uygun. Lütfen LTBE tanı ve tedavisiyle ilgili tüm soru ve sorunlarınız ile bu çalışmamla alakalı her türlü eleştiri ve önerilerinizi bana (ozlutevfik@yahoo.com) iletmede tereddüt etmeyin.

Çalışmamın sizlere ulaşmasını sağlayan Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneğine (ASYOD) ve tasarımını gerçekleştiren Cihat Özonal'a çok teşekkür ediyorum.

Yararlı olması dileklerle...



Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ





## Kısaltmalar

- ART: Antiretroviral tedavi  
BCG: Bacillus Calmette-Guérin (verem aşısı)  
CFP-10: Culture filtrate proteinin 10  
DGT: Doğrudan gözetim altında tedavi  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
ELISPOT: Enzyme-linked immunosorbent assay  
ESAT-6: Erken sekrete edilen antijenik hedefler  
HIV: Human immune deficiency virus  
IFN $\gamma$ : Interferon gamma  
IGST: Interferon gamma salınım testi  
INH: İsoniazid  
LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu  
KBH: Kronik böbrek hastalığı  
KLL: Kronik lenfoid lösemi  
KS: Kortikosteroid  
MTB: Mycobacterium tuberculosis  
QFT-G: Quantiferon-TB GOLD Test  
QFT-GIT: Quantiferon-TB GOLD in Tube Test  
QFT: Quantiferon-TB Test  
RIF: Rifampisin  
RPT: Rifapentin  
TB: Tüberküloz  
TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri  
TDT: Tüberkülin deri testi  
Th1: T helper 1  
TNF: Tümör nekroz faktörü  
VKİ: Vücut kitle indeksi

## TANIM

### Latent Tüberküloz Enfeksiyonu nedir?

Aktif tüberkülozun klinik bulgusu olmaksızın *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) antijenlerine karşı kalıcı immün yanıtların varlığıdır.

### TB ile ilişkili klinik görünümler nelerdir?

TB açısından değerlendirilen bireyler Tablo 1'deki altı gruba kategorize edilebilir.

## ÖNEMİ

### LTBE neden önemli?

Halen Dünyada insanları en çok öldüren 5. neden TB'dir. Dünya nüfusunun 1/3'ü *M. tuberculosis* ile enfektedir. Enfekte olanların büyük çoğunluğu hasta ve bulaştırıcı değildir, ancak MTB ile enfekte kişi yaşamı boyunca %5-15 olasılıkla aktif bulaştırıcı TB hastalığına aktive olma riski taşırlar. Bu aktivasyon çoğu zaman enfeksiyonu takiben ilk beş yıl içinde olmakta ve başta immünolojik durum olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkili olarak aktivasyon riski değişebilmektedir.

## TANISI

### LTBE tanısı nasıl konur?

Subklinik seyrettiği için LTBE'yi klinik olarak yakalamak olası değildir. LTBE tanısı Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST), özellikle T-SPOT.TB (ELISPOT) veya QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (ELISA) ile konulmaktadır. LTBE tanısı için TDT veya İGST'nin seçiminde ulaşılabilirlik, maliyet gibi faktörlere göre ilgili hekim tarafından karar verilmelidir.

### TDT ve İGST ile LTBE nasıl saptanır?

Bu testler TB'a karşı hücre aracılıklı immüniteyi ölçer. Enfeksiyondan altı-sekiz hafta sonra pozitifleşirler. İkisinden biri veya her ikisi bir arada kullanılabilir.

Tablo 1. Bireylerin TB Açısından Değerlendirme Sonuçları.

1. TB'ye Maruziyet yok
2. TB'ye maruziyet var, ama enfekte olmamış
3. LTBE, aktif hastalık yok
4. Aktif TB hastası
5. İnaktif TB (geçirilmiş TB öyküsü veya sekel radyografik bulgular)
6. Aktivitesi kuşkulu TB



## TDT ile LTBE tanısı ne kadar doğru?

TDT'de yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar (Bakınız Tablo 2) nedeniyle LTBE tanısında sorun yaşanabilmektedir. LTBE tanısında bu durum dikkate alınmalı ve sadece testin teknik ölçümü ile değil; hasta bazlı değerlendirme ile karar verilmelidir. Buna bağlı olarak ikinci test (Boosting etki) veya IGST ile doğrulama gerekebilir.

## LTBE Tanısında IGST'nin yeri nedir?

LTBE tanısında TDT ile ilgili yukarıda belirtilen sorunlardan bazıları (TDM enfeksiyonu ve BCG aşılama gibi) IGST'nin LTBE tanısındaki başlıca kullanım endikasyonlarını oluşturur. Ancak IGST'nin LTBE tanısında TDT'ne kıyasla sahip olduğu avantajlar yanında, kullanımını sınırlandıran bazı dezavantajları da mevcuttur. Bunları Tablo 3'te görebilirsiniz.

Tablo 2. TDT'de yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar.

### Yalancı Pozitif

- BCG aşılama
- TDM enfeksiyonu
- Teknik hata

### Yalancı Negatif

- İnfeksiyonlar (Aktif TB, HIV (CD4 < 200), bakteriyel viral, fungal enfeksiyonlar)
- Yakınlarda canlı viral aşı (kızamık, kabakulak, su çiçeği)
- İmmünsüpresif ilaçlar (KS, anti-TNF)
- Metabolik hastalıklar (KBH, malnutrisyon, stres, cerrahi, yanık)
- Lenfoid organ hast. (Lenfoma, KLL, sarkoidoz)
- Yaş (yaş < 6 ay, yaşlı kişiler)
- Çok uzun zaman önce enfekte olma
- Teknik hata (solüsyon, uygulama ve okuma ilgili sorunlar)

Tablo 3. IGST'nin LTBE tanısındaki avantaj ve dezavantajları.

### AVANTAJLAR

- BCG'den etkilenmez (intravesikal olan da dahil)
- TDM'lerde etkilenmez (*M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. Flavescens* hariç)
- Okuyucuya bağımlı değil, objektif değerlendirme
- Tek ziyaret, 24 saatte sonuç
- "Boosting effect" yok

### DEZAVANTAJLAR

- HIV ve aktif TB hastalığı duyarlılığı azaltıyor
- Seri ölçümlerde sonuçlar farklı çıkabiliyor (%6-8), konversiyon, reversiyon demek için optimal eşik değer belli değil
- Belirsiz sonuçlar var
- Maliyet yüksek, ekipman ve taze kan gerektiriyor.

## TDT ve IGST sonuçları ne kadar uyumludur?

Ev içi temaslıların taramasında TDT pozitifliği %75; IGST pozitifliği %73 bulunmuştur. İndeks olgunun balgam ARB pozitifliği ve aerosol koloni sayısı ile temaslılarda iki testin pozitifleşmesi arasında da anlamlı fark yoktur. TDT ve IGST arasında uyumsuzluk %18 olmakla birlikte; altı hafta içinde bu oran %8'e düşmektedir.

Görüldüğü üzere bu iki testin LTBE saptamada oranları birbirine benzerdir. Dolayısıyla LTBE taraması için her iki testten birisini kullanabilirsiniz.

## Özellikle TDT ne zaman tercih edelim?

TDT, 5 yaş altı çocuklarda; sağlık çalışanları, mahkumlar, hapisane personeli gibi henüz enfekte olmamış kişilerde yeni enfeksiyonun takibi amacıyla tekrarlayan testlerin yapılması gerektiğinde (ilk test sonrası booster etki için ikinci test de yapılmalı) TDT tercih edilir.

## Özellikle IGST ne zaman tercih edilir?

LTBE tanısı için özellikle bir yaşından sonra BCG aşısı yaptıran veya birden çok kere BCG aşısı yaptıran kişilerde; TDT sonucunu değerlendirmek üzere üç-yedi gün içinde ikinci kez için gelmesi zor olabilecek kişilerde (evsizler, madde bağımlıları, hareket halindeki göçmenler vb.) ve immünsüpresif durumlarda IGST (T-SPOT.TB) tercih edilir. Ancak immün yetmezliklerde TDT anejisine benzer şekilde yalancı negatif ve özellikle de belirsiz sonuçlar alınabilmektedir. Bu nedenle negatif IGST, TB enfeksiyonunu dışlamaz.

## IGST nasıl çalışır?

MTB'ye karşı gelişen bağışıklık hücresel tip bir bağışıklıktır. T helper 1 (Th1) hücreler, IFN $\gamma$  ve Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha) salgılayarak sitolitik T lenfosit yanıtını modere ederler.

IGST, primer TB enfeksiyonu geçirerek immün duyarlı hale gelmiş kişilerin bellek T hücrelerinin, Mycobacterium tuberculosis (MTB) antijenleriyle karşılaştıklarında Interferon gamma (IFN $\gamma$ ) salgılamaları prensibine dayanmaktadır.

BCG aşısı ve TDM (tüberküloz dışı mikobakteri) enfeksiyonlarından etkilenmezler. Çünkü, IGST'de MTB'a özgül ve TDM'de bulunmayan antijenler (ESAT-6: erken sekrete edilen antijenik hedefler ve CFP-10: culture filtrate proteinin 10 gibi) kullanılmaktadır.

## Hangi IGST yöntemi tercih edilmelidir?

Aktif kullanımda iki tip IGST bulunmaktadır: Biri: tam kan örneğinde IFN $\gamma$  düzeyini ölçen ELISA temelli Quantiferon-TB Testi ve geliştirilmiş versiyonları olan (Quantiferon-TB



GOLD, Quantiferon-TB Gold in Tube) testleri: Diğeri ise periferik kan mononükleer hücreleri kullanılarak antijene spesifik IFN $\gamma$  üreten T-hücrelerini sayan enzime-bağlı immunospot (ELISPOT) temelli T-SPOT TB testi.

**Quantiferon-TB Test (QFT):** İlk geliştirilen IGST'dir. Tam kan örneğinde ELISA yöntemiyle PPD'ye cevaben T lenfositlerden in-vitro salınan IFN $\gamma$  miktarı ölçülür. Ancak, bu testte de antijen olarak PPD kullanılması TDT'ne benzer şekilde yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmekte ve testin özgüllüğünü düşürmektedir. Bu nedenle sonradan kullanımdan kaldırılmıştır.

**Quantiferon-TB GOLD Test (QFT-G):** Antijen olarak ESAT-6 ve CFP-10 proteinleri kullanılarak test özgüllüğü artırılmıştır. QFT-G testinde IFN $\gamma$  yanıtını doğru olarak ölçebilmek için canlı lökositleri içeren taze kan örneği gereklidir. Alınan kan örneğinin, bekletilmeden hemen laboratuvara ulaştırılıp, hücre plağına dağıtılması ve antijen ilave edilmesi gereklidir.

**Quantiferon-TB GOLD in Tube Test (QFT-GIT):** Bu testte kullanılan antijenler özel tüplerde hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır. Bu bakımdan alınan kan örneğinin hemen bekletilmeden laboratuvara ulaştırılması zorunluluğu ortadan kalkmıştır.

**T-SPOT.TB Test:** Testin prensibi, kişinin periferik mononükleer hücrelerinin in-vitro şartlarda özgül antijenlerle uyarılıp daha sonra IFN $\gamma$  salan hücrelerin sayısını çift sandviç ELISA yöntemi ile belirlenmesidir.

Doğrudan T hücreleri ile çalışma yapıldığı için, serum IGTS testlerinden üstündür. Yanıltıcı reaksiyonlardan uzaktır. İmmün yetmezlikli hastalarda duyarlılığı daha yüksektir. Sensitivitesi %95.6; spesifitesi ise: %97.1-99'dur.

## TDT ve IGST birlikte kullanılır mı?

Aşağıdaki Tablo 4'te belirtilen durumlarda TDT ve IGST'nin LTBE tanısı için ardışık olarak kullanılması önerilmektedir.

Tablo 4. TDT ve IGST'nin birlikte kullanılması gereken durumlar.

- İlk veya tekrarlayan IGST belirsiz, sınırdaki veya geçersiz sonuçlanmış ise
- TDT negatif BCG aşıları beş yaş altı çocukta
- İlk test (TDT/IGST) negatif ve enfeksiyon riski, enfeksiyonun hastalığa dönüşme riski ve/veya kötü gidiş beklentisi yüksek ise
- HIV pozitif, bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı beş yaş altı çocuk veya anti TNF tedavi alacak kişi gibi yüksek riskli bireylerde
- İlk test pozitif, tedaviye uyum/ikna için ilave kanıt gerekli ise
- BCG'ye bağlı TDT pozitifliğini öne sürerek LTBE tedavisi istemeyen sağlık çalışanlarını ikna etmek için
- Riski düşük kişide ilk testin yalancı pozitif olma olasılığı ile

## Önce TDT mi; IGST mi?

Ancak, önceki TDT, sonraki IGST'yi boost edebiliyor. Bu durum özellikle TDT'den sonra ilk 3-30 gün içinde ve genellikle önceden TB ile enfekte olmuş kişilerde olur ve üç aydan sonra bu etki önemsiz düzeye iner.

## TDT ve IGST'nin Yanlış Kullanımı

LTBE tanısında kullanılan bu testlerin enfeksiyon ve/veya enfeksiyonun aktif hastalığa dönüşüm riski düşük kişilere uygulanmaması gerekir. Yine aktif TB hastalığı tanısında yararlıdır. Göçmenlere rutin LTBE taraması için kullanılmaması önerilmektedir. Anti TB tedaviye cevabı monitörize etmek için kullanılmaz.

## TDT pozitiflik sınırı nedir?

TB ile infekte kişilerin %98'i 5 mm veya daha büyük; %90'dan fazlası 10 mm veya daha büyük; %50-60'ı 15 mm veya daha büyük çaplı tüberkülin reaksiyonu gösterir. TDT'nin pozitiflik sınırını belirlerken taranan popülasyonun özelliğine göre karar verilmelidir. Pozitiflik sınırı aşağıya çekildikçe sensitivite artar, ama eş zamanlı olarak spesifite azalır. Örneğin immünsüpresiflerde 5 mm endurasyon çapı esas alınırken, BCG aşıllılarda endurasyon çapı daha yüksek tutulur. TB enfeksiyon riskinin düşük olduğu ülkelerde LTBE tedavisi TB kontrolünün en önemli ve maliyet etkin yöntemi olduğundan yüksek sensitivite tercih edilir. Örneğin; İngiltere'de BCG olsun veya olmasın, endürasyon  $\geq 5$  mm ise TDT pozitif olarak kabul edilmesi önerilir. Tablo 5'te farklı popülasyonlarda esas alınması gereken TDT pozitiflik sınırları ile ilgili öneriler yer almaktadır.

## TDT/IGST tekrar yapılmalı mı?

LTBE'dan kuşku edilen ve LTBE tedavi endikasyonu oluşturan TB aktivasyon riski taşıyan bir kişide ilk tarama testi olarak yapılan TDT negatif ise ya hemen IGST veya bir-üç hafta içinde 2. TDT ile boosting araştırılmalıdır.

TDT/IGST ile LTBE negatif olduğuna karar verilen kişi için ise sadece yeniden bulaştırıcı bir TB hastasıyla temas öyküsü tanımlandığında ikinci bir tarama (TDT/IGST) gerekir.

Bulaştırıcı TB hastasıyla temas riski yüksek olan sağlık personeli, hapisane personeli ve mahkumlar, evsizler ve sığınma kamplarındaki mülteciler ile bunlara hizmet verenlere gibi kişilere ve ilaç bağımlılığı olan kişilere yıllık LTBE taraması yapılmalıdır. Bu kişilerde LTBE taraması için TDT önerilir. Çünkü seri olarak yapılan IGST için reversiyon konversiyon yorumunu yapmak için eşik değerler belirsizdir. Oysa son iki yıl içinde yapılmış önceki teste kıyasla en az 10 mm ve üzerinde bir endurasyon artışı olmak koşuluyla pozitif bir TDT testi sonucu konversiyon olarak kabul edilir ve yeni gelişmiş bir LTBE anlamına gelir.



Tablo 5. Farklı popülasyonlarda esas alınması gereken TDT pozitiflik sınırları (ATS, Am Rev Respir Dis 1965).

**TDT  $\geq$  5 mm**

- Balgamında basil pozitif kişi ile teması olanlar
- HIV pozitif kişiler
- Göğüs röntgenogramında inaktif TB ile uyumlu fibrotik lezyonları olanlar (Kalsifik soliter pulmoner nodül, kalsifik hiler lenf nodu, apikal plevral kep riski artırmaz)
- Organ transplantasyonu yapılmış veya diğer bağışıklığı baskılanmış kişiler
- Anti TNF tedavi ve iki-üç hafta 15 mg/gün ve üzeri prednisolon eşdeğeri KS alanlar

**TDT  $\geq$  10 mm**

- Beş yıl içinde prevalansı yüksek ülkeden düşük ülkeye göç etmiş olanlar
- Ruh hastanesi, huzurevi, hapisane, evsizlerin sığındığı barınaklar ve AIDS hastalarının kaldığı yerlerde yaşayanlar
- IV madde bağımlısı olanlar
- Mikobakteriyoloji laboratuvarı personeli
- Yüksek TB riski taşıyan kişiler
- Diyabet, silikozis, hematolojik veya RES maligniteleri, akciğer, baş-boyun kanserleri, son dönem böbrek hastalığı, ideal kilonun %10'dan fazla kayıp, gastrektomi, jejunum-iliyal bypass öyküsü olanlar
- Tüberkülin virajı gösterenler ( $\geq$  6-10 mm)
- Beş yaşından küçük çocuklar
- Yüksek riskli yetişkinlerle teması olan çocuklar

**TDT  $\geq$  15 mm**

- Yüksek risk grubuna girmeyen ve yaşı 35'ten küçük olan kişiler
- BCG aşısı pozitif çocuklar

## LTBE TEDAVİSİ

### LTBE neden tedavi edilmeli?

Yeni başlamış veya daha önceden oluşmuş LTBE tedavi edilerek TB hastalığı gelişimi önlenir. Aktif bir hastalık olmayan LTBE'nin tedavi edilmesi, aktif TB'a dönüşebilme olasılığı nedeniyle endikedir. LTBE tedavisiyle LTBE'nin aktif TB hastalığına progresyonu %60-90 oranında engellenebilir. Aktif hastalık geliştikten sonra TB hastasını tedavi etmek yerine; aktif hastalık gelişmeden reaktivasyon riski yüksek olan LTBE olgularını tedavi etmek, bir çok yönden daha kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Çünkü: hem daha insanidir, çok daha ucuzdur, tedavi yan etkileri daha azdır, direnç sorunu minimaldir hem de aktif hastalık gelişmesini engellediğimiz için toplumda bulaşmayı önler ve TB enfeksiyonunu kontrol altına almamıza yardımcı olur.

## LTBE tedavisi hangi ülkeler için önerilmektedir?

LTBE tedavisi maliyet etkinlik açısından özellikle yüksek, üst orta gelir düzeyinde ve düşük TB insidensli (< 100/100.000) ülkelerde önerilmektedir.

Yüksek insidensli ülkelerde bir aktivasyonu önlemek için tedavi verilmesi gereken kişi sayısı çok artmaktadır ki; bu da, maliyet artışı, tedaviye uyumun sağlanmasında güçlük ve hepatotoksisite başta olmak üzere yan etki artışı demektir. Ayrıca, reenfeksiyon olasılığı her zaman vardır. Bu nedenle LTBE tedavisi istenen sonucu vermeyebilecektir. Yüksek insidensli bölgelerde TB kontrol yaklaşımı, asıl olarak aktif hastaların bulunması ve tedavisine dayanır.

## Yüksek insidensli bölgelerde LTBE tedavi edilmez mi?

DSÖ, yüksek insidensli ülkelerde bile beş yaş altı veya adölesan yada erişkin bulaştırıcılığı bakteriyolojik olarak kanıtlanmış TB hastasıyla oda içi temaslılara LTBE tedavisi önermektedir.

## LTBE tedavisinin etki mekanizması nedir?

LTBE'de organizmada bazı foküslerde canlı basil bulunur. Tedavi replike olan basilleri yok ederek etki yapar. INH hücre duvarı sentezini inhibe eder, hücre duvarı sentezi ise replikasyon sırasında olur. Bu durum LTBE olgularında basil replikasyonunun varlığını gösterir.

## Her LTBE tedavi edilmeli mi?

Gerek LTBE tanısındaki zorluklar ve gerekse de LTBE tedavisiyle ilişkili ciddi yan etkiler nedeniyle, toplumun tümüne yönelik LTBE taraması ve tüm enfekte olanlara dönük LTBE tedavisi maliyet etkin değildir. Bu nedenle aktif hastalığa dönüşme riski taşıyan gruplara dönük LTBE tarama ve tedavisi önerilmektedir. İGST pozitif hastaların %95 ile %97'sinde hastalık gelişmez. LTBE tedavisinin endike olması için LTBE tanısı yeterli değildir. TB hastalığı geliştirme riski yüksek olan LTBE olguları tedavi edilmelidir.

## LTBE'nin aktif hastalığa progresse olacağı öngörülebilir mi?

LTBE'nin aktif hastalığa progresse olacağını gösteren yeterince sensitif ve spesifik prediktörler elimizde yoktur. Bu da hangi LTBE olgularının tedavi edileceği hususunda karar vermemizi güçleştirmektedir. LTBE tanısında kullandığımız TDT/İGST hastalığa progresyonu predikte etmez. Güney Afrika'da yapılan bir kohortta TDT'nin pozitif prediktif değeri %1.4; İGST'nin pozitif prediktif değeri %1.5 bulunmuştur.





Tam kan gen ekspresyon profillemesi, 86 transkript tip I interferonun, aktif TB için spesifik indüklenebilir bir imza olduğunu göstermiştir. Santral, efektör hafıza ve multifonksiyonel T hücre subsetlerinin dağılımını değerlendirmek için multiparametrik flow sitometri çalışılmaktadır. Interferon gamma-induced protein (IP)-10, CRP, neopterin, soluble urokinase-type plasminogen activator re-ceptor (suPAR), pentraxin (PTX)-3, Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), osteopontin gibi nonspesifik biyobelirteçlerin prediksyon değeri çalışılmaktadır. FDG-PET/CT scanning ile ilgili çalışmalar da vardır. Ancak bunların hiç birisi klinik kullanım için önerilecek düzeyde değildir.

LTBE'nin aktif TB hastalığına progrese olacağını olgu bazında tanımlayabilecek yeterince duyarlı ve spesifik ölçüklerimiz olmamasına karşın; LTBE'nin TB hastalığına ilerleme riskinin arttığı klinik durumlar bilinmektedir (Tablo 6).

## Tedavi kararı nasıl verilir?

LTBE tedavisi için karar verirken şu dört husus dikkate alınır: LTBE tanısı var mı; LTBE'nin aktif TB hastalığına ilerleme riskini artıran durumlar söz konusu mu; LTBE tedavi rejiminin yan etki olasılığı nedir ve konakçının yaşı kaçtır?

## LTBE tanısı ile tedavi kararı nasıl ilişkilidir?

LTBE tanısı pozitif, negatif veya LTBE tanısı teyit edilmemiş kişilere LTBE tedavisi başlanabilir. LTBE pozitif ve aktif hastalığa ilerleme risk faktörü taşıyan kişilere uygulanan LTBE tedavisi, eski literatürde sekonder koruma, kemoprevensiyon, preventif kemoterapi, hastalık profilaksisi olarak ifade edilebilmektedir.

LTBE negatif ve aktif hastalığa ilerleme risk faktörü taşıyan kişilere uygulanan LTBE tedavisi ise, eski literatürde primer koruma, kemoprofilaksi, preventif kemoprofilaksi, enfeksiyon profilaksisi olarak ifade edilebilmektedir.

Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı yaş < 5 olanlar (bulaştırıcı TB anneden doğan bebekler) ve immünsüprese kişiler ile yüksek bulaş riski olan kişilere ise LTBE tanısı teyit edilmeden, yani TDT/IGST yapılmadan tedavi başlanır, üç ay sonra TDT/IGST negatifse ilaç kesilir; eğer TDT  $\geq$  5 mm veya IGST pozitif ise devam edilir.

## LTBE'nin aktif TB'a ilerleme riskini artıran durumlar nelerdir?

Herhangi bir risk taşımayan sağlıklı LTBE pozitif kişilerin aktif TB hastalığına progrese olma oranları %0.1 olarak bildirilmektedir. Oysa LTBE'nin aktif TB hastalığına ilerleme olasılığı, bazı risklere sahip olma ile belirgin olarak artmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. LTBE'nin aktif hastalığa progrese olma riski (www.uptodate.com)

Risk Faktörü	Risk faktörü olmayana kıyasla TB aktivasyon riski
<b>Yüksek risk (her yaşta ltbe için test ve tedavi önerilir)</b>	
AIDS (Anti HIV tedavi almıyor)	110-170
HIV (Anti HIV tedavi almıyor)	50-110
Transplantasyon (immünsupresif tedavi ile ilişkili)	20-74
Silikozis	30
Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği	10-25
Baş boyun kanserleri	16
Son iki yıl içinde TB enfeksiyonu varlığı	15
İyileşmiş TB enfeksiyonuna ait tipik üst lop fibronodüler hastalıkla uyumlu anormal göğüs filmi	6-19
TNF-alfa inhibitörleri	2-9
<b>Orta risk (65 yaş altında ltbe için test ve tedavi önerilir)</b>	
Glukokortikosteroidlerle tedavi	5
Diyabetes Mellitus (tüm tipleri)	2-4
0-4 yaş içinde LTBE	2-5
Hafifçe Artmış Risk (50 yaş altında LTBE için test ve tedavi önerilir)	????
Düşük kilo (< %90 ideal vücut ağırlığı; çoğu kişi için VKI:20)	2-3
Sigara kullanımı (1 paket/gün)	2-3
Granüloma görünümlü anormal göğüs filmi	2
<b>Düşük risk (35 yaş altında ltbe için test ve tedavi önerilir)</b>	
Normal göğüs radyografisi, bilinen risk faktörü yok, LTBE	1
<b>Çok düşük risk (ltbe için test ve tedavi önerilmez)</b>	
TDT ikinci aşamada pozitif (boosting), risk faktörü yok, göğüs filmi normal	0.5

## LTBE'ye bağlı hepatit gelişme riski nedir?

LTBE tedavisine bağlı INH ile ilişkili hepatit gelişme riski ise yaşla birlikte artar (bakınız Tablo 7). İleri yaştaki kişilere LTBE uygulanması kararı, aktif TB hastalığı gelişme riski ile tedaviye bağlı hepatit gelişme riski kıyaslanarak yarar/zarar oranına göre verilmelidir. Bazı web sitelerinde bu karşılaştırmayı yapmak üzere skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak INH dışında RIF ve INH + RPN rejimleri için hepatit riskinin yaşla ilişkisi INH kadar doğrusal olarak henüz ortaya konulamamıştır.

## Hepatit riski dışında LTBE tedavisini sınırlayan durum var mı?

LTBE tarama ve tedavisi solid veya hematolojik malignite tanısı olan hastalardan beş yıllık sağkalım olasılığı %50'den fazla olanlara maliyet/etkin olmadığı için önerilmez.



Tablo 7. Yaş/INH'a bağlı hepatit riskine göre tedavi kararı  
(www.uptodate.com )

Yaş  $\geq$  65 ise, hepatit riski %5;

- TCT ve LTBE tedavisi sadece reaktivasyon riski yüksek ( $\geq$  6) olan kişilere endike
- LTBE için test ve tedavi 65 yaş üstünde önerilmez (NICE, 2016)

Yaş 50-65 ise, hepatit riski %3-5;

- TCT ve LTBE tedavisi sadece reaktivasyon riski orta ( $\geq$  3-6) olan kişilere de endike

Yaş  $<$  50 ise, hepatit riski  $<$  %3-5 (yaş  $<$  35 ise  $<$  %1);

- TCT ve LTBE tedavisi reaktivasyon riski hafifçe yüksek ( $\geq$  1.5-3) olan kişilere de endike

## LTBE TARAMASI

### LTBE taraması kimlere yapılmalı?

LTBE saptandığında tedavi endikasyonu oluşturacak artmış aktif hastalık gelişme riskleri taşıyan kişilere LTBE taraması (TDT/IGST) yapılmalıdır.

LTBE tanısı konya bile tedavi endikasyonu oluşturmayacak derecede hastalık aktivasyonu gelişme riski düşük olan kişilere ise LTBE taramasına (TDT/IGST) gerek yoktur.

Bu iki grup arasında bireysel olarak risk değerlendirmesi yapılması gereken kişiler de söz konusudur (bakınız Tablo 8.).

## ÇOCUKLAR ve LTBE

### Çocuklarda LTBE'nin erişkinden farklı bir özelliği var mı?

Çocuk, erişkine göre yeni enfekte olmuş sayılır (Bir kaç dekata kıyasla bir kaç yıl). Yeni enfekte olmuş kişilerde reaktivasyon riski daha yüksektir. Bulaştırıcı TB hastasıyla oda içi temaslı beş yaş altı çocuklarda LTBE gelişmesi ve aktif hastalığa progresyonu çok daha fazladır. Çocuklarda çoğu zaman LTBE'nunun aktif hastalığa progresyonu, primer enfeksiyon sonrası 2-12 ay içinde olmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda LTBE'nun aktif hastalığa dönüşme riski, erişkine kıyasla çok daha yüksektir. Ayrıca, beş yaş altı çocuklarda santral sinir sistemi TB ve dissemine TB gelişme olasılığı da daha yüksektir. Bunlara ilaveten çocuklarda İNH koruyucu tedavi daha etkin olup, İNH toksisitesi çok çok düşüktür.

### Hangi çocuklara LTBE tarama ve tedavisi yapılmalıdır?

LTBE taraması yapılması önerilen çocuklar Tablo 8'de görülmektedir. LTBE tedavisi uygulanması önerilen çocuklar için ise Tablo 9'a bakınız. Çocuklarda LTBE tedavisi için önerilen asıl rejim: Dokuz ay süreyle İNH tedavisidir.

Tablo 8. LTBE Taraması Önerilen Erişkin ve Çocuklar (WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015)

LTBE Taraması Önerilen Erişkinler	LTBE Taraması Önerilen Çocuklar	LTBE Tarama Düşünülmeli Gereken Erişkinler	LTBE Taraması Yapılmaması Önerilen Erişkinler
<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV pozitifler</li> <li>Akciğer TB hastasıyla temaslılar</li> <li>Anti-TNF tedavi başlanacak olanlar</li> <li>Bir aydan uzun 15 mg/gün ve üzeri prednisolon eşdeğeri dozda KS kullananlar</li> <li>Diyaliz hastaları</li> <li>Solid organ veya hematolojik transplantasyon planlanan hastalar</li> <li>Silikozisli hastalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TB enfeksiyon riski yüksek ülkede doğmuş olmak</li> <li>TB enfeksiyon riski yüksek ülkeyi ziyaret etmek</li> <li>Aktif TB hastası ile yakın temas</li> <li>Mahkum, evsiz, HIV pozitif veya ilaç bağımlısı kişilerle vakit geçirme</li> <li>İmmünsüpresör tedavi almak</li> <li>Çiğ süt veya pastörize edilmemiş peynir kullanımı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mahkumlar</li> <li>Sağlık çalışanları</li> <li>TB yükü ağır ülkelere göçmenler</li> <li>Evsizler</li> <li>Madde bağımlıları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM</li> <li>Alkolikler</li> <li>Tütün kullananlar</li> <li>Düşük kilolular</li> </ul>

Tablo 9. Hangi Çocuklara LTBE Tedavisi Uygulanmalı?

- TB anneden doğan bebekler
- Balgamda basil pozitif kişiyle temaslı, yaş < 15
- Beş yaşından küçük çocuklar (TDT ≥ 10 mm)
- Yüksek riskli kişilerle temaslı çocuklar (TDT ≥ 10 mm)
- Yaş < 15 ve BCG (+) olanlar (TDT ≥ 15 mm)

## BULAŞTIRICI TB HASTASIYLA TEMAS ve LTBE

### Bulaştırıcı TB hastası ile temaslı kişilerde aktif TB ve LTBE taraması nasıl olmalı?

Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı erişkinler ilk olarak aktif TB hastalığı ekarte edilmelidir. Semptom sorgulaması (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, öksürük) ile göğüs radyografisi alınmalıdır. Yakınması veya grafide TB kuşkulu lezyonları varsa, üç farklı örnekte balgam yayması ile ARB araştırılmalıdır. HIV pozitifler gibi yüksek riskli kişilerde Xpert MTB/RIF gibi moleküler testler kullanılması önerilir. Bu kişilerde aktif hastalık ekarte edilmişse TDT/IGST ile LTBE taraması yapılır.



Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı çocuklarda ise semptom sorgulaması ve göğüs radyografisi ile birlikte TDT/IGST yapılır. TDT/IGST pozitif ise 3 balgam yayması ile ARB araştırılır.

Bulaş riski olan temaslılarda yapılan TDT negatifse, yeni başlamış enfeksiyon olasılığını bertaraf etmek için 8-12 hafta sonra ikinci test yapılmalıdır. Çoğu zaman iki test yapmak yerine, yeni temaslılarda ilk testin TB'a karşı immün yanıtın yeterli hale gelmesi için gereken temastan en az sekiz hafta sonra yapılması tercih edilir.

HIV pozitiflerde ve oda içi temaslı beş yaş altı çocuklarda LTBE tedavisine başlamak için TDT/IGST ile tarama yapılması şart değildir.

## Temaslılarda LTBE riski oluşturacak TB hastasının bulaştırıcılık süresi nedir?

Kaynak olgunun semptomlarının başladığı zaman dilimi, geriye doğru bulaştırıcılığın başlangıcı olarak kabul edilmelidir. Asemptomatik hastalar için: eğer hastada yayma pozitif ve/veya grafide kavite varsa, geriye doğru son üç ay bulaştırıcı olarak kabul edilir. Yayma negatif ve grafide kavite yoksa, geriye doğru son bir ay bulaştırıcı olarak kabul edilir.

Hastanın bulaştırma süresi ileriye doğru en az iki hafta anti TB tedavi alma veya yaymanın negatifleşmesi ya da semptomların azalması ile son bulmuş sayılır.

## Hangi temaslılarda LTBE gelişme riski yüksektir?

Bulaştırıcı TB hastası (ARB pozitif hasta) ile yakın teması olan (kapalı ortamda sekiz saatten fazla bir arada bulunan; haftada dört saatten fazla tekrarlayan temaslar) kişiler, LTBE gelişmesi bakımından en yüksek riski taşırlar. Bunlar çoğu zaman aynı evde yaşayanlar, aynı ofis ortamında çalışanlar, aynı sınıfta okuyan öğrenciler ve aynı yatakhaneyi kullanan askerler/öğrencilerdir.

Kaynak olgunun yayma pozitifliği yüksek, kaviteli, öksüren hasta olması veya aerosol oluşan ortamlarda (bronkoscopi, balgam indüksiyonu, aspirasyon, otopsi vb.) bulaştırıcı TB hastasıyla sıradan temas (kapalı alanda 8 saatten az süreyle bir arada bulunma; haftada dört saatten az tekrarlayan temas) da LTBE gelişmesi bakımından risk taşırlar.

Toplu yaşam alanlarında (cezaevleri, askerler, yaşlı bakım evleri, okullar, hastaneler) tekrarlayan bulaştırıcı TB hastasıyla temas olasılığı yüksek kişilerde (personel) LTBE gelişme riski yüksek olup, bu kişilerde TDT negatifse 8-12 hafta sonra ikinci test yapılması ve negatif bulunursa yıllık TDT taramaları yapılması önerilmektedir.

Yayma negatif hastalarla geçici temaslılar, immün sistemi baskılanmış konakçı olmadıkça LTBE açısından genellikle taranmaz.

Bulaştırıcı TB hastasıyla temas eğer son iki yıl içinde olmuşsa, gelişen LTBE'nin hastalığa aktivasyon riski yüksektir. Yıllar önceki temas ile kazanılan LTBE'nin aktivasyon olasılığı düşük olduğundan eğer kişi immünsüpresyon gibi başka bir risk taşıyorsa tarama için öncelikli hedef kabul edilmez.

Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı kişide gelişen LTBE'nin aktif hastalığa ilerleme riski yaşla yakından ilişkilidir. Özellikle bebeklerde ve beş yaş altı çocuklarda bu olasılık çok yüksektir. İleri yaşlarda giderek azalır.

## TB tanılı hayvanla temaslara LTBE tedavisi gerekir mi?

TB tanısı almış hayvan ile teması olanlar (besleyenler, kesim yapanlar, sütünü kullananlar) enfekte olma riski taşırlar. Eğer temaslı yüksek riskli bir birey ise (HIV+, immünsüpresif tedavi alıyor, beş yaş altı vb.) TDT yapmadan koruyucu tedavi başlanabilir; değilse temastan iki ay sonra yapılacak TDT ile enfeksiyon teyit edilirse başlanmalıdır. Bu arada aktif hastalık gelişimi takip edilmelidir. Ancak önceden TDT pozitif ise karar vermek zordur. Risk, yarar, zarar durumuna göre karar verilir. Önceden TDT pozitif mi bilmek için temas sonrasında da TDT yapılmalıdır.

## TRANSPLANTASYON

### Solid organ nakli için vericiyi taramak gerekli midir?

Solid organ nakli için hem alıcı hem de vericide LTBE taraması yapılmalıdır. Çünkü LTBE pozitif olan veya LTBE pozitif vericiden organ alan kişide nakil sonrasında immünsüpresif tedaviye bağlı olarak TB aktivasyonu riski vardır.

### Solid organ nakli için verici LTBE pozitif ise tedavi nasıl olmalıdır?

Bu durumda nakil öncesinde vericinin aktif TB dışlandıktan sonra LTBE tedavisini tamamlaması önerilir. Bu mümkün olmazsa alıcı nakil sonrasında TB aktivasyonu açısından çok yakın takip edilmelidir.

## ETKİNLİK

### LTBE tedavisi ne kadar etkindir?

LTBE tedavisinin hastalık oluşumunda %25-92 arasında (ortalama %60) bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Önerilen dozlara %80 uyum varlığında koruma: Altı aylık İNH rejimi ile %69; 12 aylık İNH rejimi ile %93-97 olarak bildirilmiştir. Elde edilen korumanın 19 yıl süreyle devam ettiği de gösterilmiştir. Pratikte korumanın ömür boyu devam ettiği varsayılır. Ancak LTBE tedavisi re-enfeksiyonu tamamen engellemez. Yani LTBE tedavisi almış kişiler, bulaştırıcı TB hastasıyla yeni bir teması sonrası re-enfeksiyon TB geliştirebilirler.



## GEBELİK ve EMZİRME

### Gebe ve emziren anneler LTBE tedavisi alabilir mi?

Gebelikte LTBE tedavisi kararı verirken gebede ve bebeğinde TB hastalığı gelişme riski ve bebekte ağır TB hastalık formları (miliyer TB, menenjit TB) gelişme riski ile gebede tedaviye bağlı artmış hepatotoksisite gelişme riski göz önüne alınmalıdır. Risk/yarar analizine göre karar verilmelidir.

Gebede HIV (+) ise, yeni infekte olmuş ise LTBE taraması yapılmalı ve pozitif çıkarsa İNH ile tedavi verilmeli ve hepatotoksisite açısından yakın izleme alınmalıdır. İNH + RPT 12 doz rejimi gebelerde önerilmez.

Bu riskleri taşımayan gebelere LTBE taraması önerilmez.

Gebelerde LTBE taraması endike ise TDT ve IGST kullanılabilir.

LTBE tedavisi için İNH alan anne bebeğini emzirebilir. İNH anne sütüne geçer, ancak bebeğe geçen miktar bebeğin tedavisi için yeterli değildir.

Gebelik ve emzirme döneminde artmış tüketim nedeniyle İNH'a bağlı periferik nöropati yönü etkisini önlemek için mutlaka B6 ilave edilmelidir.

## TEDAVİ KARARI ÖNCESİ CHECKLIST

### LTBE tedavisi öncesinde nelere dikkat edilmelidir?

Bir kişiye LTBE tedavisi başlamadan önce son kontrol için Tablo 10'da yer alan checklist işinize yarayabilir.

#### Tablo 10. LTBE Tedavisi Öncesinde Checklist.

- LTBE tanısı kondu mu?
- Aktif hastalık için artmış risk taşıyor mu?
- Aktif hastalık dışlandı mı?
- Önceden anti-TB tedavi aldı mı?
- Önceden aldığı TB tedavisi/LTBE sonrası yeni temas öyküsü var mı?
- İlaça dirençli TB ile enfeksiyon öyküsü var mı?
- Kullanılacak ilaç/lar için toksisite öyküsü var mı?
- İlaç toksisite riskini artıran ek bir risk var mı?
- Tedaviye uyum sorunu olabilecek bir aday mı?
- Hastaya ve çevresine eğitim verildi mi?

## Aktif TB hastalığı taraması nasıl yapılır?

LTBE tedavisi alması gereken her kişinin, öncelikle aktif TB hastalığının olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu amaçla semptom sorgulaması (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, öksürük) ile göğüs radyografisi alınmalıdır. Yakınması veya grafide TB kuşkulu lezyonları varsa, üç farklı örnekte balgam yayması ile ARB araştırılmalıdır. HIV pozitifler gibi yüksek riskli kişilerde bu amaçla Xpert MTB/RIF gibi moleküler testler kullanılması önerilir. Bu kişilerde aktif hastalık saptanırsa TB tedavisi başlanır. Eğer aktif TB hastalığı ekarte edilmişse LTBE tedavisi verilir.

## Önceden TB tedavisi almış kişiye LTBE tedavisi verilir mi?

Önceden yeterli TB tedavisi almış kişilere tekrar LTBE tedavisi, nadir istisnalar dışında uygulanmaz. Alınan anti TB tedavi eğer yeterli ise, aktif hastalığı iyileştirmek yanında reaktivasyon riskini azaltarak koruyucu tedavi işlevini de görür.

Ancak alınan anti TB tedavi yetersiz ise (doz, süre, uyum vb.) veya yeterli tedavi alınmış bile olsa, sonradan kazanılan bir HIV pozitiflik durumunda ya da yüksek riskli konakçıda yeni bir temas söz konusu ise tekrar LTBE tedavisi verilmesi gerekebilir.

## İLAÇ REJİMLERİ

### LTBE tedavisi hangi rejimlerle yapılabilir?

INH başta olmak üzere RIF, RPT, RFT, PZ, EMB, kinolon gibi ilaçlar tek başına veya ikili kombinasyon halinde, farklı rejimler LTBE tedavisinde denenmiştir.

En çok kullanılan ve etkinlik, yan etki ve maliyet etkinlik açısından hakkında en fazla veri olan altı aylık INH rejimidir. Çocuklarda, göğüs radyogramlarında fibrotik lezyonu olanlarda ve anti TNF tedavi alacak olanlarda altı aylık değil, dokuz aylık INH tedavisi önerilmektedir. Bunlar dışında altı aylık INH tedavisi de dokuz aylık INH tedavisine yakın koruma sağlar ve hasta uyumu daha iyidir. Altı aylık INH tedavisinin etkinliğinin, 12 aylık INH tedavisinden farklı olmadığı da gösterilmiştir. LTBE tanısı almış HIV pozitiflerde 36 ay sürdürülen isoniazid tedavisinin altı aylık isoniazid tedavisine oranla aktif TB gelişme riskini %38 daha fazla azalttığı gösterilmiştir.

En az üç ay RIF içeren LTBE rejimlerinin (tek başına RIF veya RIF+INH), INH rejimlerinden daha etkin olduğu meta-analiz raporuyla gösterilmiştir. INH dirençli suşla enfekte veya INH'ı tolere edemeyen kişilerde dört aylık RIF tedavisi önerilir. RIF içeren rejimler daha kısa zamanda tedaviyi tamamlama fırsat sunar.





Pirazinamid + RIF rejimler çok yüksek hepatotoksisite riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Tablo 11'de önerilen güncel rejimleri görüyorsunuz.

Haftalık 12 doz rejimi olarak bilinen (INH + RPT kombinasyonu) özellikle tedaviye uyum ve monitorizasyon sorunu olabilecek kişiler için ideal görünmektedir. Bu uygulaması kolay rejim, özellikle antiretroviral ilaç kullanmayan, yaş  $\geq$  12, HIV enfekte sağlıklı kişilere; dokuz ay INH tedavisini tamamlaması zor olacağı düşünülen uyum sorunu olacak kişilere; TB hastalığı geliştirme tehlikesi büyük 2-11 yaş çocuklara; 12 yaş ve üzerinde bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı veya TDT /IGST konversiyonu olanlara; sekel TB ile uyumlu röntgen bulguları olanlara önerilmektedir. Bu rejim iki yaş altı çocuklarla antiretroviral tedavi almakta olan HIV/AIDS'li kişilere; INH veya RMP dirençli *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu sanılan kişilere ve gebe veya bu tedaviyi alırken gebe kalması beklenen kadınlara uygulanmaz.

Dirençli basille enfekte olan kişilere kaynak olgunun direnç profiline uygun bireysel rejimler uygulanır. INH dirençli şuşlarla enfekte olanlara RIF rejimi; RIF dirençli şuşlarla enfekte olanlara ise dokuz aylık INH rejimi uygulanır. ÇİD basil ile enfekte olanlardaki tedaviler için

Tablo 11. LTBE Tedavisinde Kullanılan Güncel Rejimler (WHO, LTBE. Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018).

İlaç Rejimi	Vücut kilogramı başına doz	Maksimum doz
Günlük INH, altı veya dokuz ay	Yetişkin: 5 mg Çocuk: 10 mg (7-15 mg)	300 mg
Günlük RIF, üç-dört ay	Yetişkin: 10 mg Çocuk: 15 mg (10-20 mg)	600 mg
Günlük INH + RIF	INH Yetişkin: 5 mg Çocuk: 10 mg (7-15 mg) RIF Yetişkin: 10 mg Çocuk: 15 mg (10-20 mg)	INH: 300 mg RIF: 600 mg
Haftalık RPT + INH, üç ay (12 doz)	Yaş $\geq$ 12: INH 15 mg Yaş 2-11: INH 25 mg RPT 10.0-14.0 kg 300 mg 14.1-25.0 kg 450 mg 25.1-32.0 kg 600 mg 32.1-49.0 kg 750 mg $\geq$ 50.0 kg 900 mg maksimum	INH: 900 mg RPT: 900 mg

sınırlı veri vardır. Florokinolon içeren rejimler veya duyarlı en az iki ilaçla kombine rejimler kullanılmaktadır. Eğer kinolon direncine ait kanıt veya ciddi kuşku yoksa, günde 750 veya 1000 mg levofloksasin veya günde 400 mg moksifloksasin kullanılabilir. Florokinolona etambutol veya ethionamid eklendiği rejimler de çalışılmıştır. Dirençli suşlarla enfekte olduğu düşünülen bireyler LTBE tedavisi öncesinde çok iyi bilgilendirilmeli ve tedaviye uyumları çok yakından izlenmelidir. Bu kişilerde yapılan araştırmalarda LTBE tedavisi için 6, 9 ve 12 aylık süreler çalışılmıştır.

## YAN ETKİLER ve YÖNETİMİ

### Yan etkiler açısından izlem nasıl olmalıdır?

Rutin LTBE tedavisinde önerilen güncel rejimlerde kullanılan üç ilaçla ilgili olarak sık görülebilecek yan etkiler açısından kişi bir aylık periyotlarla izlenmelidir. Ayrıca, kişiye herhangi bir şikayeti olması durumunda hemen başvurması söylenmelidir. Her vizitte olası yan etkilerle ilgili klinik bulgular (iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, soluk dışkı, sarılık, deri ve mukozada döküntüler) sorgulanmalıdır.

### LTBE tedavisinde görülebilen ilaç yan etkileri nelerdir?

INH'a bağlı asemptomatik hepatotoksisite %10-20 oranında; klinik hepatit ise %0.1 oranında görülmektedir. Yaşla birlikte (yaş > 35) bu risk artar. Bir çalışmada, INH tedavisi alan 21 merkezden 13 838 hastanın %1'de toksik hepatit gelişti. Toksik hepatit 20 yaş altında hiç görülmedi; 20-34 yaş arasında %0.3; 35-49 yaş arasında %1.2; 50-64 yaş arasında %2.3 oranında görüldü. Hepatit gelişen sekiz olgu ölümlü sonuçlandı.

Hepatotoksisite sıklıkla tedavinin ilk aylarında görülür, ancak zeminde karaciğer komorbiditesi varsa tüm tedavi süresi boyunca herhangi bir zamanda gelişebilir.

INH kullanımıyla ilişkili periferik nöropati ise %0.2 oranında görülür ve DM, HIV, KBH, alkolizm, gebelik, malnutrisyon eşlik ediyorsa risk artar. INH alan nöropati riski yüksek kişilere ve INH alan annelerin emzirdiği bebeklere 25-50 mg/gün pridoksin verilmelidir.

RMP ve RPT kullananlarda ise asemptomatik hepatotoksisite %0.6 oranında görülmektedir. Ayrıca, rash ve/veya kaşıntılı deri lezyonları ile hipotansiyon, nefrit, trombositopeni, grip tablosu, vücut sıvılarının boyanması (lens denatürasyonu) ve GİS semptomları bildirilmektedir.

### Tedavi öncesinde karaciğer enzimleri ölçülmeli mi?

LTBE tedavisi alacak olan kişilerden Tablo 12'de sıralanan hepatotoksisite gelişme riski yüksek olanlara tedaviye başlamadan önce başlangıç KCFT yapılmalıdır.



Tablo 12. LTBE Tedavisi Sırasında Hepatotoksisite Gelişme Riski Yüksek Kişiler (Kopanoff DE, et al. Am Rev Respir Dis. 1978).

- Zeminde karaciğer bozukluğu olanlar
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar (Hepatit B, C, alkolik hepatit, siroz)
- Düzenli alkol alanlar
- HIV infekte olanlar
- Gebeler veya erken doğum sonrası üç ay dönemdekiler
- Hepatotoksik diğer ilaçları kullananlar
- Yaşı 35 üzeri popülasyon
- Malnutrisyonu olanlar

Transaminazları normalin üç katından yüksek olan kişiye LTBE tedavisi, karaciğerin durumunun değerlendirilmesinden sonraya ertelenmelidir.

## İlaç yan etkileri için monitorizasyon gerekli mi?

LTBE tedavisi alanlar hepatotoksisite açısından monitorize edilmelidir. Hepatotoksisite eğer fark edilmez ve tedaviye devam edilirse fatal sonuçlanır.

LTBE tedavisi alan tüm bireylere hepatotoksisite açısından semptom sorgulaması ve klinik bulgu takibi yapılmalıdır. Hepatitin klinik bulguları: iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, ateş, titreme, bulantı, kusma, karın ağrısı, koyu idrar, soluk dışkı, kaşıntı, döküntü, kolay morarma ve kanama, el ve ayaklarda inatçı uyuşma, karıncalanma, artralji ve sarılıktır.

Tedavi sırasında transaminaz takibi ise başlangıç KCFT yüksek olanlar ile yeni semptomu gelişenler ve toksisite riski yüksek olan kişilere (bakınız Tablo 12) yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyi İNH veya RMP alanlardan her ay; RMP + PZ alanlardan ise tedavinin iki, dört ve sekizinci haftalarında istenmelidir. Asemptomatik hastada transaminazlar normalin beş katını aşarsa; semptomatik hastada transaminazlar normalin üç katını aşarsa tedaviye ara verilmelidir.

LTBE tedavisi başlanmadan önce hastanın varsa kullanmakta olduğu diğer ilaçlar sorgulanmalı ve başlanacak olan rejimle etkileşimleri açısından gerekli önlemler alınmalıdır.

## TEDAVİYE ARA VERİLMESİ

### Tedaviye ara verilmesi durumunda ne yapılmalı?

LTBE'nin başarılı olması için öngörülen toplam dozun kesintisiz alınması önerilir. Tedaviye iki-üç aydan az ara verilmesi halinde (altı-dokuz aylık tedavilerde üç ay; üç-dört aylık tedavilerde iki ay), sorun ortadan kalkınca kaldığı yerden tedaviye devam edilir. LTBE için başlanan tedaviye iki-üç aydan fazla ara verilmişse sorun ortadan kalkınca tedaviye yeni baştan başlanır.

## TB TEDAVİSİNDEN LTBE TEDAVİSİNE GEÇİŞ

### TB tedavisinden LTBE tedavisine geçiş nasıl olur?

TDT pozitif bulunup, klinik ve radyolojik olarak aktif TB hastalığı ön tanısıyla anti TB tedavi başlanıp, daha sonra kültür negatif çıkan olgularda iki aylık başlangıç tedavisi sonrasında INH ile LTBE tedavisi toplam altı veya dokuz aya veya RIF ile toplan dört aya tamamlanabilir.

## LTBE TEDAVİSİ ve İLAÇ DİRENCİ

### LTBE tedavisi ilaç direnci gelişimini provake eder mi?

Plasebo kontrollü 6-12 ay süreyle INH ile LTBE tedavisi uygulanan 13 çalışmayı kapsayan sistematik derlemede: INH alanlarda INH dirençli TB insidensinin, plasebodan farklı olmadığı saptanmıştır. Yine LTBE tedavisini içeren beş çalışmada da, RMP içeren ve içermeyen LTBE tedavileri karşılaştırıldığında RMP direnci gelişme oranları benzer bulunmuştur. Aktif TB hastalığının aksine, LTBE tedavisinde tek ilaç kullanımının ilaç direncini provake etmesinin olasılıkla nedeni: hastadaki basil yükünün azlığı, dirençli suşların varlığı ve seçilme olasılığının çok düşük olmasıdır.

## MALİYET ETKİNLİK

### LTBE tedavisi maliyet etkin mi?

LTBE tedavisinin maliyet etkinliği farklı gruplarda çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Örneğin: yüksek insidensli ülkelerden düşük insidensli ülkelere gelen göçmenlerde; aktif TB hastasıyla temaslılarda; HIV pozitiflerde; IV ilaç bağımlılarında; okul çocuklarında; 35 yaş üstündekilerde ve rejim olarak INH, RMP ve RPT verilenlerde maliyet etkin bulunmuştur.

## LTBE TEDAVİSİYLE İLGİLİ KUŞKULAR ve KISITLILIKLAR

### LTBE tedavisine ilgili kuşkular ve kısıtlılıklar nelerdir?

Yöresel bir çok faktör LTBE tanı ve tedavisinin maliyet/etkinliğini farklılaştırabilmektedir. BCG'nin yaygın olarak uygulandığı yörelerde LTBE tanısının güçlüğü ve gereğinden fazla kişiye LTBE tedavisi başlanması olasılığı söz konusudur. TB enfeksiyon hızının yüksek olduğu yörelerde sürekli var olan reenfeksiyon riski, LTBE tedavisinden beklenen yararı azaltacaktır. Özellikle yaşlı ve riski yüksek gruplarda tedaviye bağlı hepatotoksisite LTBE tedavisini zorlaştırmaktadır. Anti TB ilaçlara direncin yüksek olduğu yörelerde LTBE tedavisi beklendiği kadar etkin olmayabilir. LTBE tedavisi başlanarlarda tedaviye uyum yeterince yüksek değilse, tedavi işe yaramayabilir. Bu nedenle LTBE tarama ve tedavisine karar verirken tüm bu kısıtlayıcı faktörler göz önünde tutulmalı ve yarar/zarar oranı dikkate alınarak karar verilmelidir.



## TEDAVİ SONRASI TAKİP VE YENİDEN TEDAVİ LTBE tedavisi sonrası takip gerekli mi?

Kişiyne LTBE tedavisi aldığına dair epikriz/rapor düzenleyip eline verilmelidir. Hasta TB hastalık belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve böyle bir durumda hekime başvurması önerilmelidir. Ancak tedavi sonrası rutin takip gerekli değildir.

## LTBE tedavisi sonrası yeniden tedavi gerekir mi?

Rutinde LTBE tedavisi almış kişilere, bulaştırıcı TB hastasıyla yeni temas halinde, yeniden tedavi uygulanmaz. Ancak beş yaş altı çocuklar, anti TNF tedavi alanlar, HIV pozitifler gibi re-enfeksiyon riskinin arttığı durumlarda, bulaştırıcı TB hastasıyla yeni temas halinde yeniden LTBE tedavisi verilir.

## HIV ve LTBE

### HIV pozitifler neden LTBE tedavisi almalıdır?

HIV pozitiflerde ölümlerin yaklaşık 1/3'ü (2016'da 400.000 ölüm) TB ile ilişkilidir. HIV'li olguların LTBE pozitifler arasında HIV enfekte olanlar, olmayanlara kıyasla 30-100 kez daha yüksek TB aktivasyon riskine sahiptir. ART bu aktivasyon riskini azaltır. Ancak LTBE tedavisinin ART tedavisine ilaveten TB insidensini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

### HIV pozitiflerde LTBE taraması nasıl olmalıdır?

Yeni tanı almış HIV pozitifler LTBE açısından TDT veya IGST ile taranmalıdır. İlk taramada LTBE negatif bulunan kişilerde, hapse girme, ortak alanlarda yaşama ve bağımlılık yapıcı ilaç kullanımı gibi risk faktörleri söz konusu ise, yıllık TDT ile LTBE taramaları yapılmalıdır. Başlangıç LTBE taraması negatif bulunan CD4 T hücre sayısı < 200 olan HIV pozitif kişilerde, CD4 T hücre sayısı 200'ün üzerine çıkınca test tekrarlanmalıdır. Çünkü bu durumda ilk testin negatif bulunması ağır immünsüpresyona bağlı olabilir.

### Hangi HIV pozitiflere LTBE tedavisi verilmelidir?

Erişkin veya çocuk HIV pozitiflerde: LTBE tanısı varsa; önceden yeterli tedavi görmeden iyileşmiş bir TB hastalığı öyküsü varsa; LTBE pozitif olmasa bile aktif TB hastasıyla yeni temas öyküsü varsa ya da yüksek TB insidensli bölgede yaşıyor ise LTBE tedavisi endikedir. HIV pozitiflerde LTBE tedavisinin, TB hastalığını %62 ve ölümleri %26 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yüksek TB insidensli bölgelerde yaşayan HIV pozitif kişilere LTBE taramasına, immünsüpresyonun derecesine ve ART alıp almamasına bakılmaksızın LTBE tedavisi verilmesi önerilmektedir ki, bu yaklaşımın aktif TB hastalığını %40-50 oranında azalttığı bildirilmektedir. Hatta önceden TB tedavisi görmüş olgulara bile HIV pozitif hale geldikten sonra LTBE tedavisi önerilmektedir.

## HIV pozitiflerde LTBE tedavisi nasıl olmalıdır?

HIV pozitif, ancak sağlıklı ve ART almayan kişilere 12 doz rejimi verilmelidir. Ancak ART alan HIV pozitiflere dokuz aylık tedavi uygulanmalıdır. ART alanlarda RMP ve RPT kontrendike olup, bunların yerine RFB verilebilir.

Yüksek TB insidensli bölgelerde yaşayan tüm HIV pozitiflere (ART alanlar dahil) aktif TB hastalığı ekarte edildikten sonra uzatılmış INH tedavisi (12 aydan uzun, en az 36 ay) önerilmiştir. Çünkü bu kişilerde LTBE tedavisinin kesilmesinden sonra, tedaviyle düşen aktivasyon riski tekrar artmaktadır.

Temaslı HIV pozitif gebelere LTBE tedavisi verilir. LTBE tedavisi öncesinde aktif TB'nin ekarte edilmesi HIV pozitiflerde daha da önemlidir. Çünkü HIV pozitif kişilerde aktif TB hastalığı asemptomatik olabilir, göğüs radyogramları normal veya atipik (yaygın tutulum, orta ve alt zon infiltrasyonları, lenf bezi büyümeleri, kavitasyonun olmaması, plevra/perikard efüzyonu) olabilir ve sadece pulmoner değil sistemik formları gelişebilir. Hepatotoksisite riskini artıran başka bir durum olmasa bile HIV pozitiflerde LTBE tedavisine başlamadan önce karaciğer enzimleri çalışılmalıdır.

## TEDAVİYE UYUM

### LTBE tedavisine uyum nasıldır?

LTBE tedaviden amaçlanan yararı sağlamak için tasarlanan toplam dozun %60'dan fazlasının alınması gerekiyor. Oysa bir meta analiz raporunda LTBE tedavisi planlanan 100 kişiden sadece %18.8'i bu tedaviyi tamamlayabilmektedir.

### Tedaviye uyum nasıl sağlanır?

Tedaviye uyumu artırıcı stratejilerin geliştirilmesi ve özellikle evsizler, IV madde bağımlıları ve alkolikler gibi tedaviye uyum sorunu olabilecek gruplara gözetim altında aralıklı ve kısa süreli rejimler ile tedavi önerilmektedir. Tedaviye uyumun artırılması için tedavi planlanan kişinin sağlık hizmetlerine kolay erişebilmesi, hızla, beklemeden hizmet alabilmesi, bir soru veya sorun (yan etki gibi) halinde hekimine ulaşabilmesi önemlidir. Kişinin ve yakınlarının tedavi öncesinde LTBE, TB hastalığı, bulaşma, aktivasyon, TDT/IGST'nin anlamı, tedavinin etkinliği, yararı, süresi, ilaçların yan etkileri konularında bilgilendirilmesi; varsa sorularının yanıtlanması ve tereddütlerinin giderilmesi gerekmektedir. Kişinin damgalanma korkusunun anlaşılması ve gizliliğin korunması; kişinin tedavi süresince yakın takibi; yaşadığı yer, hareketlilik durumu ve ulaşım imkanlarının değerlendirilerek ona uygun randevu planı yapılması ve ödülleri ile tedaviye teşvik edilmesi yararlı olacaktır.



## ÜLKEMİZDE LTBE TEDAVİSİ ÖNERİLEN GRUPLAR

### Ülkemizde LTBE tedavisi önerilen gruplar kimlerdir?

Sağlık Bakanlığınca yayınlanan Rehberin LTBE tedavi önerilerini de içeren Tablo 13'te ülkemizde LTBE tedavisi verilmesi gereken gruplar görülmektedir.

## ANTI TNF TEDAVİ ve LTBE TEDAVİSİ

### Anti-TNF ilaç tedavisi TB riskini ne kadar yükselir?

TNF ve diğer proinflamatuvar sitokinler, TB'a karşı doğal ve edinsel bağışıklığın gelişiminde önemli rol alırlar. TNF, makrofajları uyararak ve kemokin salınımını artırarak hücre içinde mikobakterinin öldürülmesine katkı sağlar. Basilin yayılımını sınırlayan granülomun stabilizasyonunda önemlidir.

Anti-TNF ilaçlar TB enfeksiyonu ve TB hastalığı riskini artırır. Çoğu olgu reaktivasyon tüberkülozudur. Anti-TNF tedavilerin TB riskini artırması o ülkedeki TB sıklığı ile orantılı olarak değişir. Ülkemizde anti-TNF teavinin TB riskini 10-20 kat artırdığına dair yayınlar vardır.

Anti-TNF alan hastalarda zaten altta yatan otoimmün hastalık nedeniyle TB riski artmıştır. Artmış TB riski anti-TNF ilaçların grup etkisidir. Ancak monoklonal antikorların, reseptör füzyon proteinlerine göre TB riskini daha fazla artırdığı bildirilmiştir. Anti-TNF ve diğer immünsupresif ilaçların kombine veya direnç nedeniyle ardışık kullanıldığı olgularda TB riski daha yüksektir. Anti-TNF kullanan hastaların yarısından fazlasında akciğer dışı TB gözlenir. Akciğer TB ve dissemine TB bunu izler.

### Anti TNF tedavi alanlarda TB gelişmesi ne zaman olur?

Kullanılan anti TNF ilaca göre TB'un ortaya çıkma zamanı değişebilir. Daha önce TB geçirmiş kişilerde tedavi almış olsa bile, anti-TNF tedavi altında yeniden TB gelişme riski vardır. Koruma tedavisi almış olanlarda da risk tümüyle ortadan kalkmaz. Anti-TNF tedavisi kesildikten sonra da TB riski yüksek olarak kalır, en az altı ay süreyle takip edilmelidir.

Tablo 13. LTBE tedavisi verilmesi önerilen gruplar.

- Temaslılar
  - 15 yaş ve altında TDT/IGST bakılmaksızın
  - 16-35 yaş LTBE saptanırsa
  - 36 yaş ve üzerinde risk/yan etki karşılaştırması ile
- 15 yaş ve altında LTBE saptananalar
- Son iki yılda TDT konversiyonu olanlar
- Grafide TB sekeli (+), hasta olmayan/tedavi almamışlar
- İmmünsüpresifler
- HIV (+), anti TNF tedavi, KS tedavi, diyaliz, transplantasyon, silikozis

## Aktif TB varlığında anti TNF tedavi ne zaman başlanmalıdır?

Anti-TNF tedavi başlamadan önce aktif TB dışlanmalı ve aktif TB varlığında standart TB tedavisi başlanmalıdır. Aktif TB tanısıyla başlanan TB tedavisi bittikten sonra anti-TNF tedaviye başlanmalıdır. İstisnai durumlarda yarar/zarar dikkate alınarak TB tedavisinin başlangıç dönemi (iki-üç ay) tamamlandıktan sonra anti-TNF tedaviye geçilebilir.

## Anti TNF tedavi öncesinde LTBE taraması nasıl yapılır?

Anti-TNF tedavi öncesinde LTBE taraması yapılmalıdır. Bu amaçla TDT veya IGST kullanılabilir. TDT için 5 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir (BCG var veya yok). Endurasyon 5 mm'den küçükse bu olgulara ya IGST veya bir-üç hafta sonra ikinci TDT yapılmalıdır (Booster etki). İlk TDT negatif olgularda IGST pozitif veya ikinci TDT sonucu 5 mm veya yüksekse pozitif kabul edilmelidir. İlk test IGST ise ve pozitif ise koruma tedavisi başlanır. Eğer ilk IGST belirsiz ise IGST tekrarı veya TDT yapılır ve bu ikinci test sonucuna göre karar verilir. Psöriyazis hastalarında IGST tercih edilmelidir.

## Anti TNF tedavi başlanan olgulara tekrar tekrar tarama yapılmalı mı?

LTBE veya aktif TB saptanıp tedavi verilen olgulara, daha sonra tekrar LTBE taraması yapılmaz. LTBE saptanmayan hastalarda ise yeni enfeksiyonu saptamak amacıyla yıllık LTBE taramaları yapılır.

## Anti TNF tedavi alacak olan hangi hastalara LTBE tedavisi verilmelidir?

LTBE saptanan olgulara anti-TNF tedavi başlanmadan en az bir ay önce koruma tedavisi başlanmalıdır. Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her ikisi eş zamanlı başlanabilir. LTBE negatif olup, koruma tedavisine gerek duyulmayan olgulara anti-TNF başlandıktan sonra LTBE saptandığında da hemen koruma tedavisi başlanır.

Anti TNF tedavi alacak olan LTBE negatif hastalara da klinik kararlar koruma tedavisi verilebilir (temas öyküsü, göğüs radyogramında fibronodüler lezyonların varlığı vb). Daha önceden LTBE pozitif olduğu bilinen, ancak anti TNF tedavi öncesinde yapılan taramada LTBE negatif çıkan olgulara da LTBE tedavisi verilmelidir.

Önceden TB tedavisi almış olgularda anti-TNF tedaviye bağlı TB gelişme riski yüksektir. Bu hastalara anti TNF tedavi başlanmadan önce, önceki tedavinin yeterliliği (süre, doz, uyum) sorgulanmalıdır. TB tedavisi öncesi ve sonrası klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguları ile dispanser/hastane kayıtları incelenmelidir. Tedavi sonrası bulaştırıcı TB hastası ile te-





mas öyküsü, ek hastalıkları, sosyal durumu (iş, meslek, seyahat vb.) öğrenilmelidir. Bu hastalarda TDT ve IGST yararlıdır. Aktif TB yok ve re-enfeksiyon riski söz konusu ise, koruma tedavisi için değerlendirilir.

## Anti TNF tedavi alan hastada LTBE tedavisi nasıl olmalıdır?

Anti TNF tedavi alacak olan olgularda önerilen tedavi: Dokuz ay INH; kullanılmadığı durumlarda dört ay RIF veya 12 doz DGT altında INH+RPT rejimidir.

Anti-TNF tedavi kesilse bile koruma tedavisi tamamlanır. Koruma tedavisini kesen hasta aktif TB açısından değerlendirilir, dışlandıktan sonra koruma tedavisi yeniden planlanır. Koruma tedavisi alan hastalarda da aktif TB gelişebileceği unutulmamalıdır.

## Anti TNF tedavi alan hastada aktif TB tedavisi nasıl olmalıdır?

Anti-TNF alan hastada aktif TB gelişirse, standart TB tedavisi başlanır. Anti-TNF tedavi kesilir. Anti-TNF kesilse bile TB kliniğinde kötüleşme olabileceği (IRIS-immune reconstitution inflammatory syndrome) unutulmamalıdır. TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF başlanmamalı. Ancak istisnai durumlarda yarar/zarar dikkate alınarak TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF başlanabilir.

## Anti TNF tedavi sırasında TB aktivasyonu açısından hastalar nasıl izlenmelidir?

Anti-TNF tedavi alan tüm hastalar semptom geliştiğinde hemen; asemptomatik olanlar üç ayda bir klinik ve altı ayda bir radyografik olarak TB hastalığı yönünden ilgili uzman tarafından kontrol edilmelidir. Özellikle anti-TNF öncesi sekel lezyon nedeniyle koruma tedavisi alan olgular, anti-TNF tedavi boyunca reaktivasyon TB açısından yakın takip edilmelidir.

## Anti TNF tedavi alanlarda tedavi dışında LTBE kontrolü için neler yapılmalıdır?

Anti-TNF tedavi alan hastalar iyi havalandırılmış ve TB temas olasılığı düşük ortamlarda muayene edilmelidir. TB bulaş açısından riskli ortamlarda çalışan kişilerde anti-TNF tedavi kararı verildiğinde iş ortamı değiştirilmelidir.

## Anti TNF tedavisi alan çocuklarda TB gelişme riski farklı mıdır?

Erişkinlere göre çocuklarda LTBE sıklığı düşük olduğundan, anti-TNF tedavi altında TB gelişme riski de daha düşüktür. Anti-TNF tedavi altında çocuklarda gelişen TB, çoğu zaman

primer TB olup, bu nedenle reaktivasyon olasılığı ve dissemine TB gelişme olasılığı yüksektir. Yaş küçüldükçe primer hastalık ve dissemine TB gelişme olasılığı yükselir (Bebeklerde %50).

## Anti TNF tedavi alacak çocuklarda LTBE tanısı nasıl konur?

Ülkemizde halen çocuklara doğum sonrası ikinci ayda BCG yapılmaktadır. BCG'nin 15 yıl süreyle TDT'ni pozitifleştirebildiği bilinmektedir. ancak bu etkinin özellikle beş yaş üzeri çocuklarda çok önemli olmadığı da gösterilmiştir. Ülkemizde BCG aşılama çok yaygın (> %95) olduğundan TDT'nin, LTBE tanısındaki spesifitesi düşüktür. IGST'nin özellikle iki yaş altı çocuklarda duyarlılığı düşüktür. Aktif TB tanısında mikrobiyolojik tanı oranı düşüktür. Bu nedenle temas öyküsü, TDT/IGST, klinik/radyolojik bulgularla karar verilir.

Çocuklarda LTBE taramasında TDT pozitiflik sınırı BCG'sizlerde 5 mm ve üzeri; BCG'lilerde 10 mm ve üzeri kabul edilir. Gebelikte anti-TNF ilaç kullanan annelerin bebeklerinde aşıya bağlı ciddi reaksiyonlar görülebileceğinden, bebeklere BCG dahil canlı aşıların yapılması altıncı aydan sonraya bırakılmalıdır. Anti-TNF tedavi alan çocuklar LTBE açısından üç ayda bir klinik ve altı ayda bir radyolojik olarak taranmalıdır.

## LTBE ve ETİK

### LTBE taraması niçin göçmenler için bir koşul haline getirilemez?

LTBE bir hastalık değildir ve LTBE saptanmış kişi bulaştırıcı değildir. Bu nedenle göçmenlerin kabulü ve vatandaşlık kararı için rutin bir LTBE taraması yapılmaması önerilmektedir.

### LTBE tedavisi için kişilere ne kadar ısrarlı olunabilir?

LTBE tanısı ve riskin bireysel olarak kesin saptanmasında belirsizlikler söz konusudur. Bu nedenle LTBE ile ilgili karar ve uygulamalar öncesinde bireylerin tanı, riskler, tedavinin yararı ve yan etkileri gibi konularda ayrıntılı ve doğru bilgilendirilmesi ve buna göre doğru kararı bireysel olarak vermesinin sağlanması etik ve yasal olarak çok önemlidir.

### Damgalanma riski nasıl yönetilmeli?

LTBE tedavisi gereken gruplar çoğu zaman savunmasız ve örselenebilir gruplardır. Bu kişilerin damgalanma risklerini en aza indirecek özen gösterilmelidir. Bunun için bireyin kendi özgül ortamı ve riskleri göz önüne alınarak tedavi planlaması bireyselleştirilmelidir. Haftalık RPT + INH 12 doz rejimi bu durumlarda daha kullanışlı olabilir.



## ÖZET

LTBE tedavisi etkin ve yaygın bir uygulamadır. LTBE tanısı ve dolayısıyla tedavi kararı zordur. Tedavi sadece reaktivasyon riski yüksek kişilere ve düşük prevalanslı ülkelerde önerilir. İNH altı-dokuz ay, RMP dört ay, İNH + RPT12 doz günümüzde önerilen rejimlerdir. Risk grubundakilerin bazılarında uyumsuzluk fazladır. Tedavi altındakiler yakın izlenmeli ve etik sorun oluşturabilecek hususlar iyi yönetilmelidir.

Risk gruplarında tedaviye bağlı ilaç toksisitesi önemli bir sorun olabilir.

Olgu bazında LTBE yönetimi şöyle özetlenebilir: aktivasyon riskinin belirlenmesi; aktif TB hastalığının ekarte edilmesi; LTBE tanısının konulması; LTBE tedavisine başlanması; tedaviye uyum ve yan etkilerin izlenmesi; tedavinin tamamlanması; sonuçların değerlendirilmesi ve raporlanması.

## KAYNAKLAR

1. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1.
2. Alsdurf HA, Hill PC, et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1269-78
3. American Thoracic Society. Preventive treatment in tuberculosis. A statement by the committee on therapy. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 297-8.
4. Asadi L, Heffernan C, et al. E ectiveness of Canada's tuberculosis surveillance strategy in identifying immigrants at risk of developing and transmitting tuberculosis: A population-based retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 2017; 2: e450-57.
5. Aspler A, Long R, et al. Thorax 2010. Impact of treatment completion, intolerance and adverse events on health system costs in a randomised trial of 4 months rifampin or 9 months isoniazid for latent TB. *Thorax* 2010; 65: 582-7.
6. Auguste P, Tsertsvadze A, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2017; 17: 200.
7. Badje A, Moh R, Gabillard D, et al. E ect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: Long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e1080-e9.
8. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 744-51.

9. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 912-8.
10. Bakir M1, Millington KA, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med* 2008; 149: 777-87.
11. Belknap R, Holland D, Feng PJ, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017; 167: 689-97.
12. Bliven EE, Podewils LJ. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1054-60. Review.
13. Bothamley G. Drug Treatment for Tuberculosis during Pregnancy: Safety Considerations. *Drug Safety* 2001; 24: 553-65.
14. Brassard P, Steensma C, et al. Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics* 2006; 117: e148-56.
15. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: A systematic review. *Infect Dis (Lond)* 2017; 49: 161-9.
16. BTS. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax* 2000; 55: 887-901.
17. Bumbacea D, Arend SM, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40: 990-1013.
18. Cağatay T ve ark. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J* 2017; 1-8.
19. Canadian Tuberculosis Standard. 7<sup>th</sup> ed. Public Health Agency of Canada, 2014.
20. Cattamanchi A, Smith R, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals - A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 ; 56: 230-8.
21. CDC. Latent Tuberculosis Infection: A guide for Primary Health Care Providers 2013.
22. Chang S1, Wheeler LS, Farrell KP. Public health impact of targeted tuberculosis screening in public schools. *Am J Public Health* 2002; 92: 1942-5.
23. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-8.
24. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 847-50.
25. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: A final report of Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 827-30.



26. Comstock GW, Hammes LM, Pio A. Isoniazid prophylaxis in Alaskan boarding schools: A comparison of two doses. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 773-9.
27. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: Global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009- 21.
28. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47<sup>th</sup> World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016; Liverpool, United Kingdom.
29. Currie CS1, Floyd K, Williams BG, Dye C. Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health* 2005; 5: 130.
30. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010; 31: 13-25.
31. de Paus RA, van Meijgaarden KE, Prins C, Kamphorst MH, Arend SM, Ottenhoff THM, Joosten SA. Immunological characterization of latent tuberculosis infection in a low endemic country. *Tuberculosis (Edinb)* 2017; 106: 62-72.
32. Del Corral H, Paris SC, et al. IFN $\gamma$  response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and disease in household contacts of tuberculosis patients in Colombia. *PLoS One* 2009; 4: e8257.
33. del Corral H1, Marín ND, Marín DM, López L, Henao HM, Martínez T, Villa L, Barrera LF, Ortiz BL, Ramírez ME, Montes CJ, Oquendo MC, Arango LM, Riaño F, Aguirre C, Bustamante A, Belisle JT, Dobos K, Mejia GI, Giraldo MR, Brennan PJ, Robledo J, Arbeláez MP, Rojas CA, García LF.
34. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 1065-71.
35. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV/AIDS 2016; 30: 797-801.
36. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: Ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 137-40.
37. Denholm JT, McBryde ES. Management of Latent Tuberculosis Infections in Australia and New Zealand: A Review of Current Practice. *Tuberculosis Research and Treatment* 2010: 1-5.
38. Diel R, Goletti D, et al. Interferon-c release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 88-99.
39. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e453-9.
40. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, et al. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 77-87.
41. Esfahani K, Aspler A, et al. Potential cost-effectiveness of rifampin vs. isoniazid for latent tuberculosis: Implications for future clinical trials. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 1340-6.

42. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 28-106.
43. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax* 2011; 66: 496-501.
44. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2016; 19: 20714.
45. Foster SI, Godfrey-Faussett P, Porter J. Modelling the economic benefits of tuberculosis preventive therapy for people with HIV: The example of Zambia. *AIDS* 1997; 11: 919-25.
46. Fox GJ, Dobler CC, et al. Preventive therapy for latent tuberculosis infection the promise and the challenges. *International Journal of Infectious Diseases* 2017; 56: 68-76.
47. Galli L, Lancella L, Tersigni C, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci* 2016; 17.
48. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 1292-8.
49. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 2127-35.
50. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-76.
51. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *European Respiratory Journal* 2016; 47: 1327-30.
52. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: Individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011; 8: e1000391.
53. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: A pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 322-7.
54. Gupta A, Nayak U, Ram M, et al. Postpartum Tuberculosis Incidence and Mortality among HIV-Infected Women and Their Infants in Pune, India, 2002-2005. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 241-9.
55. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924.
56. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Cipro oxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 127-9; discussion 60-2.



57. Hill PC, Jackson-Sillah DJ, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS One* 2008; 3: e1379.
58. Holland DP, Sanders GD, et al. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1055-60.
59. Holland DP, Sanders GD, et al. Potential economic viability of two proposed rifapentine-based regimens for treatment of latent tuberculosis infection. *PLoS One* 2011; 6: e22276.
60. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 2016; 13: e1002152.
61. Iserman MD. *Klinisyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu*, 2002. CDC.
62. IUAT Committee on Prophylaxis. Bull. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: Five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization* 1982; 60: 555- 64.
63. Jereb JA, Goldberg SV, et al. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR* 2011; 60: 1650-3.
64. Jones-López et al. Incident Mycobacterium tuberculosis infection in household contacts of infectious tuberculosis patients in Brazil *BMC Infectious Diseases* 2017; 17: 576.
65. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health* 2001; 91: 1776-82.
66. Khan K, Muennig P, et al. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med* 2002; 347: 1850-9.
67. Kim HW, Kim JS. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy. *Tuberc Respir Dis* 2018; 81: 6-12.
68. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: A U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 991-1001.
69. Koufopoulou M, Sutton AJ, et al. Methods Used in Economic Evaluations of Tuberculin Skin Tests and Interferon Gamma Release Assays for the Screening of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review. *VALUE IN HEALTH* 19 2016: 267-76.
70. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: Improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics* 2008; 121: e1646-52.
71. Lee SH. Tuberculosis Infection and Latent Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2016; 79: 201-6.
72. Lee MR, Huang YP, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 719-27.
73. Lienhardt C, Fielding K, et al. Evaluation of the prognostic value of IFN-gamma release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in Senegal. *PLoS One* 2010; 5: e10508.

74. Linas BP, Wong AY, et al. Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 590-601.
75. LOBue PA, Mermin JH. Latent tuberculosis infection: The nal frontier of tuberculosis elimination in the USA. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e327-33.
76. Lonnroth K, Migliori GB, Abubakar I, et al. Towards tuberculosis elimination: An action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015; 45: 928-52.
77. Madhi SA, Nachman S, Violari A, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 21-31.
78. Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One* 2011; 6: e17984.
79. Malhame I, Cormier M, et al. Latent Tuberculosis in Pregnancy: A Systematic Review. *PLoS ONE* 11: e0154825.
80. Mandalakas AM, Hesseling AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost- e ectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013; 68: 247-55.
81. Manika K. Latent Tuberculosis in the light of the New International Guidelines. *PNEUMON* 2015; 28: 218-20.
82. Marais BJ, Gie RP, et al. Childhood Pulmonary Tuberculosis Old Wisdom and New Challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1078-90.
83. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 11-20.
84. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, et al. Quantitative IFN- gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1421-8.
85. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Test for Diagnosing Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR* 2002; 51: 1-5.
86. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 647-53.
87. Mohle-Boetani JC, et al. *JAMA* 1995.
88. Moro R, Scott N, Vernon A, et al. Pregnancy Safety Assessment of 3 Months of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid and 9 Months of Daily Isoniazid: A Post-Hoc Analysis of the PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: A7859. In: American Thoracic Society 2016 International Conference; 2016; San Francisco.





89. Moro R, Scott N, Borisov AS, et al. Factors Associated With Noncompletion of Latent Tuberculosis Infection Treatment: Experience From the PREVENT TB Trial in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1390-400.
90. Morris MI, Daly JS, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: A donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012; 12: 2288-300.
91. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 359-68.
92. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KK, et al. The Role of Clinical Symptoms in the Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis in Young Children. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1157-62.
93. National Health Service England. Latent TB Testing and Treatment for Migrants A practical guide for commissioners and practitioners. 2015.
94. Nicholson EG, Geltemeyer AM, Smith KC. Practice Guideline for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children. *J Pediatr Health Care* 2015; 29: 302-7.
95. O'Brien RJ, Long MW, et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics* 1983; 72: 491-9.
96. O'Brien RJ. Preventive therapy. 1996.
97. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: A cost-effectiveness analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 16-26.
98. Pareek M, Watson JP, et al. Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: A multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 435-44.
99. Perlman DC, Gourevitch MN, et al. Cost-effectiveness of tuberculosis screening and observed preventive therapy for active drug injectors at a syringe-exchange program. *J Urban Health* 2001; 78: 550-67.
100. Podany AT, Bao Y, Swindells S, T, et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1322-7.
101. Pooran A, Booth H, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: A cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 7.
102. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: A randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014.
103. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 45-55.

104. Rangaka MX, et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: Diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet* 2015; 386: 2344-53.
105. Ribeiro-Rodrigues R, Kim S, Coelho da Silva FD, et al. Discordance of Tuberculin Skin Test and Interferon Gamma Release Assay in Recently Exposed Household Contacts of Pulmonary TB Cases in Brazil. *PLoS ONE* 2014; 9: e96564.
106. Rose DN, Schechter CB, Silver AL. The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis. A decision analysis for low-risk tuberculin reactors. *JAMA* 1986; 256: 2709-13.
107. Rose DN, Schechter CB, et al. Tuberculosis prevention: Cost-effectiveness analysis of isoniazid chemoprophylaxis. *Am J Prev Med* 1988; 4: 102-9.
108. Sandgren A, Noordegraaf-Schouten MV, et al. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16: 204.
109. Sandgren A, Noordegraaf-Schouten MV, et al. Identifying components for programmatic latent tuberculosis infection control in the European Union. *Euro Surveill* 2016; 21: pii=30325.
110. Sanduzzi A, Ponticelli A, et al. Latent tuberculosis infection (LTBI): A real host defence or a permanent threat? *Le Infezioni in Medicina* 2016; 3: 179-82.
111. Salgame P, Geadas C, et al. Latent tuberculosis infection-Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95: 373-84.
112. Salpeter SR, Sanders GD, et al. Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 1997 Dec 15;127(12):1051-61.
113. Sawert H et al. *Arch Intern Med* 1998.
114. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: A 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002; 109: 765-71.
115. Scharer L, Smith JP. Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. *Ann Intern Med* 1969; 7: 1113-20.
116. Seddon JA, Paton J, et al. The impact of BCG vaccination on tuberculin skin test responses in children is age dependent: Evidence to be considered when screening children for tuberculosis infection. *Thorax* 2016; 71: 932-9.
117. Sepkowitz KA. How contagious is tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 954-62.
118. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One* 2017; 12: e0169539.
110. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review versus expert opinion. *The European Respiratory Journal* 2015; 45: 1170-3.



120. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: Results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 715-22.
121. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 419-28.
122. Stein MT, Liang D. Clinical hepatotoxicity of isoniazid in children. *Pediatrics* 1979; 64: 499-505.
123. Fox GJ, Barry SE, et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 41: 140-56.
124. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS* 2016; 30: 1607-15.
125. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 2155-66.
126. Stuurman AL, Noordegraaf-Schouten MV, et al. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16: 257.
127. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of uoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 392-9.
128. Tang P, Johnston J. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Curr Treat Options Infect Dis* 2017; 9: 371-9.
129. T.C. Sağlık Bakanlığı Anti-TNF kullanan hastalarda Tüberküloz Rehberi, 2016.
130. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011.
131. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-22.
132. Toujani S, Cherif J, et al. Evaluation of Tuberculin Skin Test Positivity and Early Tuberculin Conversion among Medical Intern Trainees in Tunisia. *Tanaffos* 2017; 16: 149-56.
133. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 12-8.
134. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxi oxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, USA. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 500-3.
135. UK NICE GUIDELINES, 2016 (The United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence)
136. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet* 2015; 385: 1799-801.
137. UpToDate. Approach to diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults. <https://www.uptodate.com>

138. UpToDate. Latent tuberculosis infection in children. <https://www.uptodate.com>
139. UpToDate. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. <https://www.uptodate.com>
140. UpToDate. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-uninfected adults. <https://www.uptodate.com>
141. UpToDate. Use of interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults. <https://www.uptodate.com>
142. UpToDate. Use of the tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults. <https://www.uptodate.com>
143. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults. *JAMA* 2016; 316: 962-9.
144. van't Hoog AHL, Mitchell E, et al. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Report to WHO. 2013. [www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf](http://www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf). 2013.
145. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 13-8.
146. Vernon A. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 67-86.
147. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifampentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 247-55.
148. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic brosis patients treated with uoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 118-22; discussion 23-6.
140. Weiner M, Egelund EF, Engle M, et al. Pharmacokinetic interaction of rifampentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1079-85.
150. WHO. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy 2017.
151. WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings 2011.
152. WHO. Guidance for National tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition 2014.
153. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection 2015.
154. WHO. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management 2018.
155. WHO. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries 2012.



Bu alışma, güncel literatr işığında LTBE tanısı ve tedavisiyle alakalı sahadaki hekimlerimizin ihtiyalarına cevap veren ve sorularını yanıtlayan bir başvuru kaynağı oluşturmak amacıyla gerekleştirilmiştir.



156. WHO. *Global TB Report 2017*.
157. WHO. *WHO Handbook for Guideline Development*. 2<sup>nd</sup> ed. 2014.
158. WHO. *Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update* 2015.
159. WHO. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach*. Second edition 2016.
160. WHO. *Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches* 2016.
161. WHO. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update)* 2017.
162. WHO. *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis* 2014.
163. WHO. *Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation* 2015.
164. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: Randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 334: 136.
165. Zellweger JP, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2015.
166. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2017; 167: 248-55.
167. Ziakas PD1, Mylonakis E. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: a meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1883-9. doi: 10.1086/647944.
168. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: A database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med* 2011; 8: e1001012.