



www.tevfikozlu.com
info@tevfikozlu.com
www.twitter.com/drtevfikozlu
www.facebook.com/drtevfikozlu
www.instagram.com/drtevfikozlu
www.youtube.com/c/TevfikOzlu

(Latent?) Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tedavisi

Prof. Dr. Tefvik ÖZLÜ

MedicalPark Karadeniz Hastanesi, Trabzon.



Tanım ve Önemi

- Aktif tüberküloz (TB) kliniği yok ve *Mtb*'ye karşı immün yanıt var
- Dünya nüfusunun $1/4$ 'ü *Mtb* ile enfekte (2 milyar)
- Hastaların 80 'i LTBE'den progresyon

WHO. Guidelines on the Management of LTI. 2015.
Mack U, et al. Eur Respir J 2009.
Getahun H, et al. N Engl J Med 2015.
Comstock GW, et al. Am J Epidemiol 1974.
Shea KM, et al. Am J Epidemiol 2014.

%25

Dünya nüfusunun $1/4$ 'ü, yani yaklaşık 2 milyar insan M. tuberculosis ile enfekte.



%5-15

Enfekte kişilerin yaşam boyu aktif hastalığa dönüşüm riski (çoğunlukla ilk 5 yıl içinde).



%80

Yeni vakaların 80 'i doğrudan LTBE progresyonu kaynaklıdır (ABD verilerine göre).





TB klinik görünümler ve terminoloji?

- Maruziyet yok
- Maruziyet var, enfeksiyon yok
- LTBE, hastalık yok
- Aktif TB enfeksiyonu
- Aktif TB hastalığı
- İnaktif TB
 - Geçirilmiş TB öyküsü veya sekel radyografik bulgular
- Aktivitesi kuşkulu TB
- Reaktivasyon TB
- Reenfeksiyon TB


- TB hastalığı
- TB enfeksiyonu





Nasıl tanıyoruz?

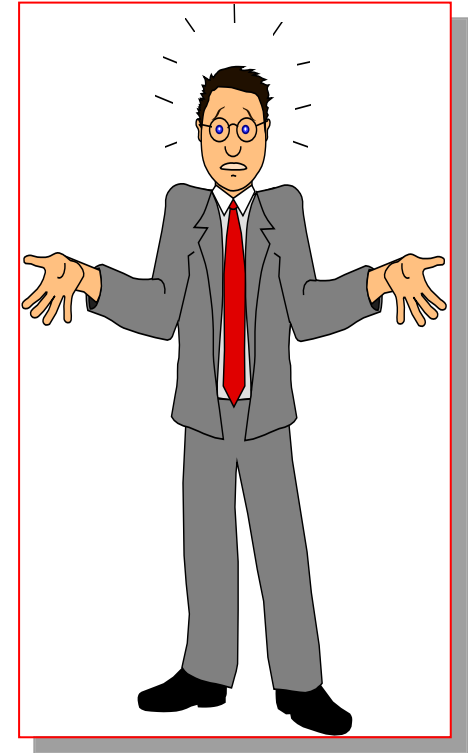
Diagnostik Düello: TDT vs. İGST

Side-by-side Diagnostic Matrix	TDT (Tüberkulin Deri Testi)	İGST (İnterferon Gama Salınım Testi)
 Temel Mekanizma	İn vivo gecikmiş hipersensitivite.	İn vitro T hücresi IFN-gamma salınımı.
 Pratiklik	2 ziyaret gerektirir, 48-72 saat beklenir, okuyucu bağımlı ve değişkendir.	Tek ziyaret, tek kan örneği, objektif laboratuvar sonucudur.
 BCG Etkileşimi	BCG ve TDM'den etkilenir. Özgüllük BCG'lilerde %60'a kadar düşebilir.	BCG'den kesinlikle etkilenmez. Özgüllük >%95 oranındadır.
 Dezavantajlar	Boosting (katlanma) etkisi, lokal cilt reaksiyonları, hasta takipsizliği.	Yüksek maliyet, kanın laboratuvara hızlı taşınma zorunluluğu.

Sentez: İGST tüberküloz ilerlemesini öngörmeye daha üstündür. İki testin birlikte kullanımı öngörü doğruluğunu anlamlı ölçüde artırmaz. (Bkz: Qing-Hua Gao et al. Meta-analizi).

Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparative tests.

Qing-Hua Gao et al.
NotebookLM





TDT

- Ucuz, laboratuvar, ekipman gerektirmez
- *Mtb* antijenlerinin intradermal inokülasyonu sonrası **in vivo gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu**
- İnvazif, lokal reaksiyonlar, **3 gün bekleme** ve **ikinci ziyaret** gerekli
- Sonuç, aynı kişi için farklı ölçümlere göre değişebilir
- Konversiyon veya boosting
 - İlk test <5 mm ise asgari 5-6 mm artış
 - İlk test 5-10 mm ise asgari 10 mm artış
 - İlk test negatif ise asgari 10 mm artış
- **Yalancı pozitif /yalancı negatif** olabiliyor
- Önceki TDT, sonraki IGST'yi boost edebiliyor



TDT ile LTBE tanısı ne kadar doğru?

Yalancı Pozitif

- BCG aşılama
- TDM enfeksiyonu
- Teknik hata

Over/under
treatment

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)
- Teknik hata



IGST

- MTB **spesifik peptitlerle** T hücrelerinden IFN-gamma salınımı
 - ESAT-6 (early secretory anti- genic target-6)
 - CFP-10 (culture filtrate protein-10) **aktif bakteriyel replikasyon sırasında salınır**
- Tek vizit, 24-48 saatte sonuç
- “Inter/intra reader variation” dan etkilenmez
- «Boosting effect» yok
- Taze kan, taşıma, laboratuvar, ekipman gerekli, maliyet yüksek
- **BCG'den etkilenmez**
 - intravesikal olan da dahil
- **TDM'lerden etkilenmez**
 - *M. marinum, M. kansasii, M. szulgai, and M. Flavescens* hariç
- HIV ve aktif TB hastalığı, duyarlılığı azaltıyor
- **Belirsiz sonuçlar var**
- Seri ölçümler yanıltıcı (%6-8) **konversiyon, reversiyon için eşik değer belli değil**

Upfal M, et al. Am J Respir Crit Care Med 2015.
Zwerling A, et al. Thorax 2012.
Loddenkemper R, Diel R, Nienhaus A. Chest 2012.



TDT ve IGST uyumu?

- Ev içi temaslıların taramasında
 - TDT pozitifliği %75
 - IGST pozitifliği %73
- İndeks olgunun balgam ARB pozitifliği ve aerosol koloni sayısı ile temaslılarda iki testin pozitifleşmesi arasında anlamlı fark yok
- TDT ve IGST arasında uyumsuzluk %18, ancak 6 haftada bu oran %8'e düşüyor



TDT ve IGST birlikte kullanılır mı?

- İlk veya tekrarlayan IGST **belirsiz** sonuçlanmış
- TDT negatif BCG aşıllı 5 yaş altı çocuk
- **İlk test (TDT/IGST) negatif** ve enfeksiyon riski, enfeksiyonun hastalığa dönüşme riski ve/veya kötü gidiş beklentisi yüksek
 - HIV pozitif, bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı 5 yaş altı çocuk, anti TNF tedavi
- **İlk test pozitif**, tedaviye uyum için ilave kanıt gerekli
 - BCG'ye bağlı TDT pozitifliğini öne sürerek LTBE tedavisi istemeyen yabancı uyruklu sağlık çalışanları
- Riski düşük kişide **ilk testin yalancı pozitif** olma olasılığı



TDT ne zaman tercih edilmeli?

- 5 yaş altı çocuklarda
- Henüz enfekte olmamış kişilerde yeni enfeksiyonun takibi amacıyla tekrarlayan testlerin yapılması gerektiğinde (ilk test sonrası booster etki için ikinci test de yapılmalı)
 - Sağlık çalışanları
 - Mahkumlar ve hapisane çalışanları
 - Evsizler barınağı çalışanları



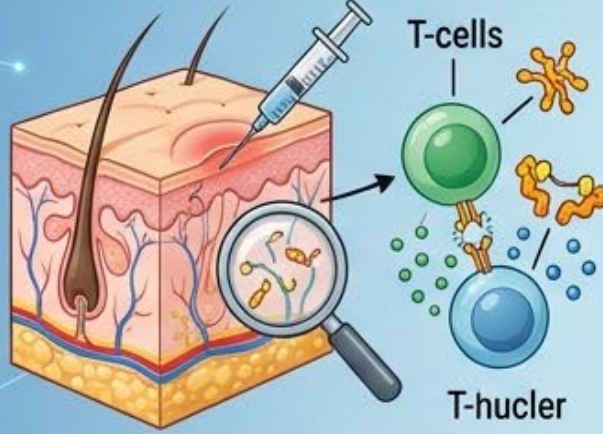
IGST ne zaman tercih edilebilir?

- 5 yaş ve üzeri **BCG** aşıllılarda
 - Spesifite
 - TDT'nin spesifitesi BCG'sizlerde %97; BCG'lilerde %60
 - İGST'nin spesifitesi >%95
- İmmünsüpresif durumlarda **T-SPOT.TB**
 - Sensitivite
 - TDT ve QFT-GIT ile sensitivite %80
 - Sensitivite T-SPOT.TB ile %90

TBST: Yeni Nesil Tüberküloz Deri Testi (Mtb Antijen Tabanlı)

Latent ve Aktif TB Enfeksiyonu Tanısında Güvenilir Çözüm

1 TBST Nedir ve Nasıl Çalışır?



1. *M. tuberculosis*'e özgü antijenler (örn. ESAT-6, CFP-10) enjekte edilir.

2. Enfekte kişilerde T-hücreleri antijeni tanır ve sitokin salgılar.

3. 48-72 saat sonra ciltte reaksiyon (sertleşme) oluşur.

3 Uygulama ve Okuma Prosedürü



1. UYGULAMA:
Ön kol iç yüzeyine deri altı enjeksiyon.



2. BEKLEME:
48-72 saat bekleyin (cildi kaşımayın/örtmeyin).



3. OKUMA:
Sertleşmenin (endürasyon) çapı sağlık çalışanı tarafından ölçülür.

2 Temel Farklar: TBST vs. Geleneksel TST (PPD)

TST (PPD)	BCG aşısı	TBST
Antijen: Karışım (Saflaştırılmış Protein Türevi)		Mtb-Özgül (Rekombinant Antijenler)
BCG Aşısı: ETKİLENİR (Yanlış Pozitif)	 	ETKİLENMEZ
Özgüllük: Daha Düşük		Özgüllük: Çok Yüksek (>%98)

4 TBST'nin Avantajları

- ✓ BCG aşılanmış popülasyonlar için idealdir.
- ✓ Nontüberküloz mikobakterilerden (NTM) etkilenmez.
- ✓ IGRA kan testleri kadar hassas ve özgüldür.
- ✓ Uygulaması kolaydır, laboratuvar gerektirmez (sadece okuma için).
- ✓ DSÖ (WHO) tarafından önerilen bir yöntemdir.





LTBE taraması?

YAP

- TB enfeksiyon olasılığı yüksek
- TB hastası değil
- Aktivasyon riski yüksek
- Koruyucu tedavi alabilecek

YAPMA

- Enfeksiyon ve aktif hastalığa dönüşüm riski düşük kişiler
- TB hastalığı tanısı (çocuklar hariç)
- Göçmenlere rutin tarama
- TB tedavi yanıtı monitorizasyonu

Yeni tüberküloz enfeksiyonu riski yüksek olan kişiler

- Tedavi edilmemiş solunum yolu TB hastalığı olan hastaların yakın temaslıları*
- Tedavi edilmemiş solunum yolu TB hastalığı olan hastaların gündelik temaslıları*
- Yasa dışı uyuşturucu kullanan kişiler
- Evsizler barınağı veya ıslahevinin sakinleri veya çalışanları
- Bazı durumlarda sağlık çalışanları ¶

Kime test yapalım?

Yeniden aktivasyon riski yüksek olan kişiler ¶

Yüksek risk (tüm hastaları test edin)

- HIV enfeksiyonu (hastalığın herhangi bir aşamasında)
- Transplantasyon, kemoterapi veya diğer majör immün sistemi baskılayan durumlar
- Lenfoma, lösemi, baş ve boyun kanseri
- İyileşmiş TB'ye özgü apikal fibronodüler değişikliklerle birlikte anormal göğüs röntgeni (granülom hariç)
- Silikoz
- Böbrek yetmezliği (diyaliz gerektiren)
- TNF-alfa inhibitörleriyle tedavi

Orta risk (TBI prevalansının arttığı gruplardaki test hastaları) ◇

- Şeker hastalığı
- Sistemik glukokortikoidler (≥1 ay boyunca ≥15 mg/gün) §

Hafifçe artan risk (TBI prevalansının arttığı gruplardaki test hastaları) ◇

- Düşük kilolu (ideal vücut ağırlığının <%85'i); çoğu kişi için bu, BMI ≤20'ye eşdeğerdir
- Sigara içmek (≥1 paket/gün)
- Soliter granülomlu göğüs röntgeni
- Tüberküloz hastalığının görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerde doğmuş veya bu ülkelerde daha önce ikamet etmiş kişiler (yukarıda listelenen diğer risk faktörleri **olmaksızın**) ¥



Yeni enfeksiyon riski kimde?

YAKIN TEMAS:

- Bulaştırıcı TB hastası ile haftada ≥ 4 saat kapalı bir alanı paylaşmak
 - Başlangıç
 - Semptomların olduğu süre; asemptomatik hastalar için yayma /kavite (+) son 3 ay; yayma/kavite (-) son 1 ay
 - Bitiş
 - En az 2 hafta tedavi alımı; yaymanın negatifleşmesi; semptomların azalması
- TB tanısı almış hayvan teması olanlar?
 - Besleyenler, kesim yapanlar, sütünü kullananlar
- TDT negatifse 8-12 hafta sonra ikinci test

Sterling TR, et al. N Engl J Med. 2011 Dec;365(23):2155-66.

Menzies D, et al. N Engl J Med. 2018;379(5):440.

Diallo T, et al. N Engl J Med. 2018;379(5):454.



Yeni enfeksiyon riski kimde?

RASTGELE TEMAS:

- TB hastası ile haftada dört saatten az temasta bulunan kişiler
 - Hastanede, iş yeri, okulda temas

RASTGELE YÜKSEK RİSKLİ TEMAS:

- TB hastası ile haftada dört saatten az temasta bulunan kişiler
 - Aerosol oluşan ortamlar (bronkoskopi, balgam indüksiyonu, aspirasyon, otopsi, vb)
 - Yayma pozitifliği yüksek, kaviteli, öksüren hasta
 - Yakın temaslılara bulaşma varsa
 - Bağışıklığı baskılanmış temaslılar
- TDT negatifse 8-12 hafta sonra ikinci test



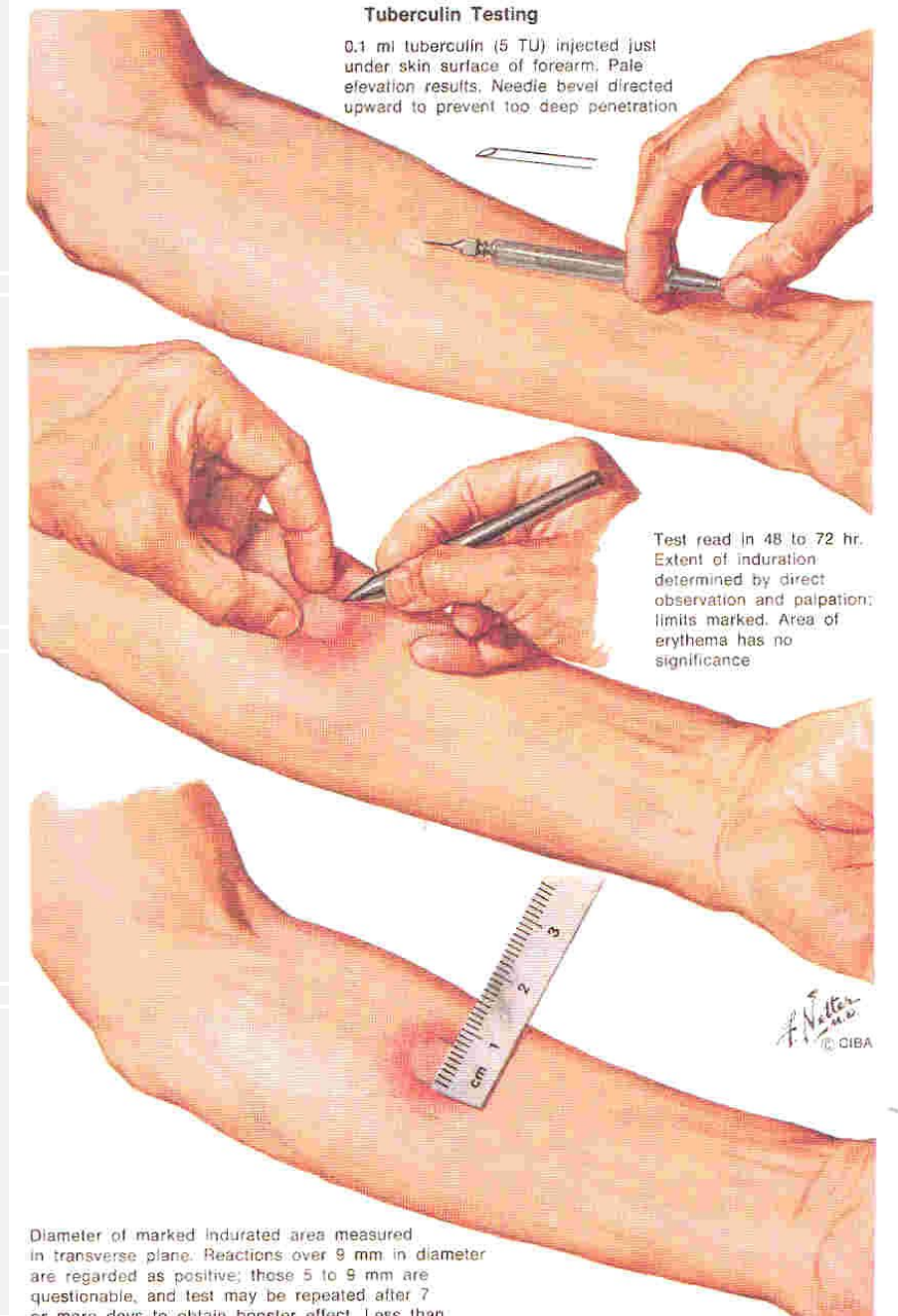
Tarama testlerini tekrarlayalım mı?

- Daha önce **negatif** ise, **yeni bir maruziyet** durumunda tekrarlanır
 - Bulaştırıcı TB vakasıyla yeni temas, mesleki maruziyet veya endemik TB bölgelerine uzun süreli seyahat
 - Göğüs hastalıkları uzmanları, solunum terapistleri, bakımevi çalışanları, cezaevi çalışanları, ülkelere göre belirlenmiş meslek mensupları **yıllık taramalara** alınır
- Daha önce **pozitif** ise tekrarlanmaz

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 büyükçaplı tüberkülin reaksiyonu gösterir
- Sensitivite arttıkça spesifite azalır
- TDT (10 mm ve 15 mm); IGRA ve TDT'ne (5 mm) kıyasla için daha düşük hassasiyet ve daha yüksek özgüllük eğiliminde

WHO. Bull WHO 1995.





TDT \geq 5mm

ÇOK YÜKSEK RİSK GRUBU

- Balgamında basil pozitif kişi ile teması olanlar
- HIV pozitif kişiler
- Göğüs röntgenogramında inaktif TB ile uyumlu fibrotik lezyonları olanlar
 - Kalsifik soliter pulmoner nodül, kalsifik hilar lenf nodu, apikal plevral kep riski artırmaz
- Organ transplantasyonu yapılmış veya diğer bağışıklığı baskılanmış kişiler
 - 2-3 hafta süreyle 15 mg/gün ve üzerinde prednisolon ve eşdeğeri kortikosteroid tedavisi dahil



TDT \geq 15mm

- Yüksek riskli olmayan
- BCG pozitifler



TDT \geq 10mm

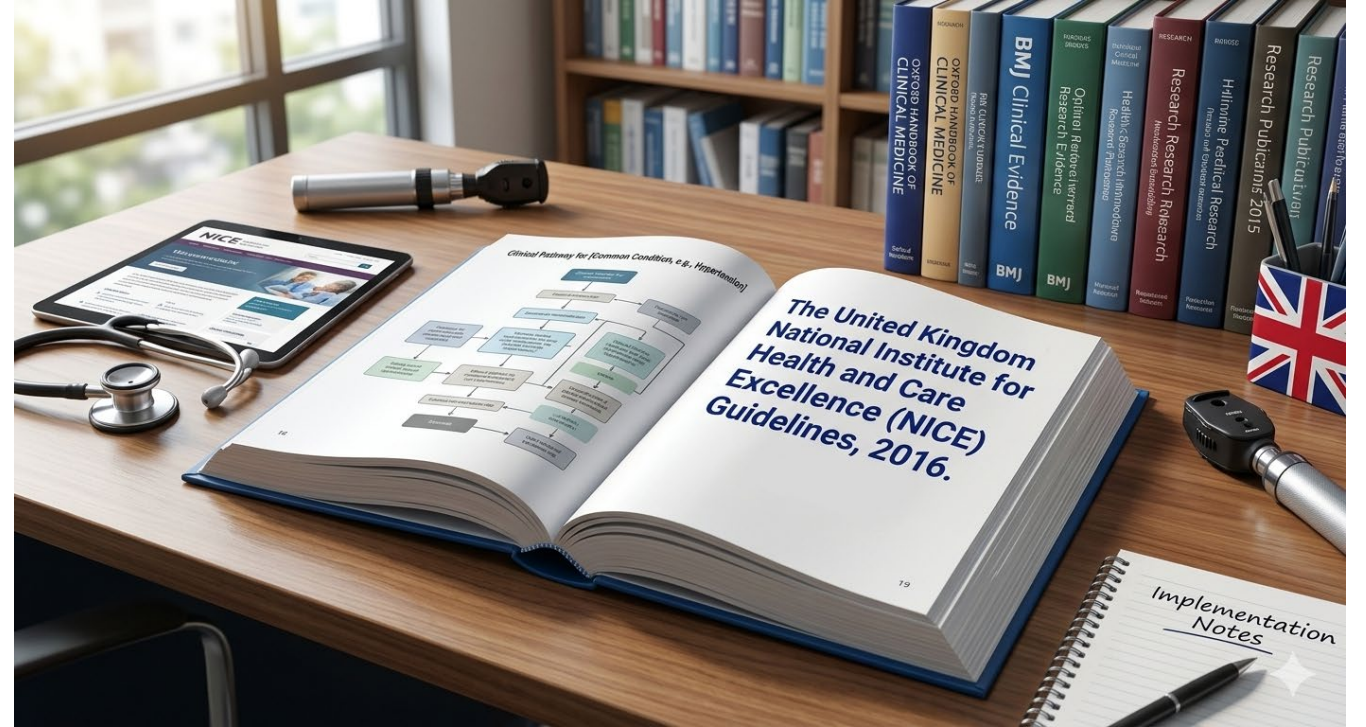
YÜKSEK RİSK GRUBU

- 5 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, jejun-iliyal bypass
- Tüberkülin virajı gösterenler (\geq 6-10 mm)
- 5 yaşından küçük çocuklar
- Yüksek riskli yetişkinlerle temaslı çocuklar



UK NICE Rehberi, 2016

- BCG olsun veya olmasın, endürasyon ≥ 5 mm ise TDT pozitif olarak kabul edilir



LTBE Tedavisi: Amaç ve Mekanizma



- STOP-TB
- Yeni başlamış veya daha önceden oluşmuş LTBE'yi tedavi ederek TB hastalığı gelişimini önlemek
- LTBE'de bazı foküslerde canlı basil bulunuyor
- Tedavi replike olan basilleri yok ederek etki yapıyor
 - INH hücre duvarı sentezini inhibe eder, hücre duvarı sentezi replikasyon sırasında olur
- LTBE'nin aktif TB'a progresyonu tedaviyle %60-90 oranında engellenebilir
- Topluma bulaşma önleniyor
- Üst, orta gelir düzeyli ve düşük TB insidensli (<100/100.000) ülkelere önerilir

Her LTBE tedavi edilmeli mi?

- İGST pozitiflerin %95 ile %97'sinde hastalık gelişmez.

Rangaka MX, et al. Lancet Infect Dis 2012.

Bakir M, et al. Ann Intern Med 2008.

del Corral H, et al. PLoS One 2009.

Hill PC, et al. PLoS One 2008.

Lienhardt C, et al. PLoS One 2010.

Mahomed H, et al. PLoS One 2011.

Zellweger JP, et al. Am J Respir Crit Care Med 2015.

- TB hastalığı geliştirme riski yüksek olan LTBE olguları




TDT ve IGST
aktif TB gelişimi için
düşük pozitif prediktif
değere sahip
(% 1–3)



Tedavi kararı nasıl verilir?



-  LTBE pozitif mi?
-  LTBE olasılığı yüksek mi?
-  Aktivasyon riski yüksek mi?
-  Aktif hastalığı var mı?
-  Önceden tedavi aldı mı?
-  İlaç toksisitesi riski yüksek mi?
-  İlaç direnci olasılığı nedir?
-  Uyum sorunu olabilecek mi?
-  Monitorizasyon planlandı mı?
-  Eğitim verildi mi?

LTBE'nin aktif TB'a ilerleme Riski

- Yüksek Riskli kişiler
 - Reaktivasyon riski en az 6 kez yüksek olan kişiler
- Orta Riskli Kişiler
 - Reaktivasyon riski 3-6 kez yüksek olan kişiler
- Düşük Riskli Kişiler
 - Reaktivasyon riski 1,5-3 kez yüksek olan kişiler

Table 1 Risk factors for the development of active tuberculosis among persons infected with *Mycobacterium tuberculosis*

Risk factor	Estimated risk for TB relative to persons with no known risk factor
High risk (testing and treatment for LTBI recommended for all ages)	
AIDS (not on anti-HIV therapy)	110–170
HIV (not on anti-HIV therapy)	50–110
Transplantation (related to immunosuppressive therapy)	20–74
Silicosis	30
Chronic renal failure requiring hemodialysis	10–25
Carcinoma of head and neck	16
Recent TB infection (< 2 years)	15
Abnormal chest X-ray—with upper lobe fibronodular disease typical of healed TB infection	6–19
TNF- α inhibitors	2–9
Moderate risk (testing and treatment for LTBI recommended if age < 65 years)	
Treatment with glucocorticoids	5
Diabetes mellitus (all types)	2–4
Young age when infected (0–4 years)	2–5
Slightly increased risk (testing and treatment for LTBI recommended if age <50 years)	
Underweight (< 90% ideal body weight; for most persons, this is a BMI \leq 20)	2–3
Cigarette smoker (1 pack/day)	2–3
Abnormal chest X-ray—granuloma	2
Low risk (testing and treatment for LTBI recommended if age < 35 years)	
Infected person, no known risk factor, normal chest X-ray (“low-risk reactor”)	1
Very low risk (treatment of LTBI not usually recommended)	
Person with positive two-step (“boosting”), no other known risk factor, and normal chest X-ray	0.5

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus; LTBI, latent tuberculosis infection; TB, tuberculosis; TNF, tumor necrosis factor.

Source: Modified from Lobue and Menzies¹ and CDC.¹⁵

Yaşa göre endikasyon

- Yaş ≥ 65 ise, hepatit riski %5
 - TCT ve LTBE tedavisi sadece reaktivasyon riski yüksek 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 yüksek veya orta olan kişilere endike
- Yaş < 50 ise, hepatit riski $< \%3-5$ (yaş < 35 $< \%1$)
 - TCT ve LTBE tedavisi sadece reaktivasyon riski yüksek, orta veya hafifçe yüksek olan kişilere endike

<http://www.tstin3d.com/en/calc.html>

The Online TST/IGRA Interpreter

Version 3.0

The following tool estimates the risk of active tuberculosis for an individual with a tuberculin skin test reaction of ≥ 5 mm, based on his/her clinical profile. It is intended for adults tested with standard tuberculin (5 TU PPDS, or 2 TU RT-23) and/or a commercial Interferon Gamma release assay (IGRA). For more details about the algorithm used, go to the [About](#) page. The current version of the algorithm contains modifications of the original version, which was detailed in a paper by [Menzies, et al. \(2008\)](#). For further information see [references](#), or contact dick.menzies@mcgill.ca

Results

Once you have completed the form, click on "Submit" and your results will show up in this space.

For inquiries, and suggestions please contact dick.menzies@mcgill.ca.

Please select the best response for each field:

TST Size:

Select...

IGRA Result:

IGRA Not Done

Age:

Select...

Age at immigration (if person immigrated to a low TB incidence country):

N/A

Country of birth:

Select...

BCG status: Select...

For more info, visit: [BCG World Atlas](#).

Recent contact with active TB: No Contact

Please select all the conditions that currently apply to the patient:
(If none of these conditions apply, please leave boxes unchecked)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AIDS | <input type="checkbox"/> Abnormal chest x-ray: granuloma |
| <input type="checkbox"/> Abnormal chest x-ray: fibronodular disease | <input type="checkbox"/> Carcinoma of head and neck |
| <input type="checkbox"/> Chronic renal failure requiring hemodialysis | <input type="checkbox"/> Cigarette smoker(>1 pack/day) |
| <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus (all types) | <input type="checkbox"/> HIV infection |
| <input type="checkbox"/> Recent TB infection (TST conversion \leq 2 years ago) | <input type="checkbox"/> Transplantation (requiring immune-suppressant therapy) |
| <input type="checkbox"/> Silicosis | <input type="checkbox"/> Treatment with glucocorticoids |
| <input type="checkbox"/> Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha inhibitors(e.g. Infliximab/Etanercept) | <input type="checkbox"/> Underweight (< 90 per cent ideal body weight or a body mass index (BMI) \leq 20) |
| <input type="checkbox"/> Young age when infected (0-4 years) | |

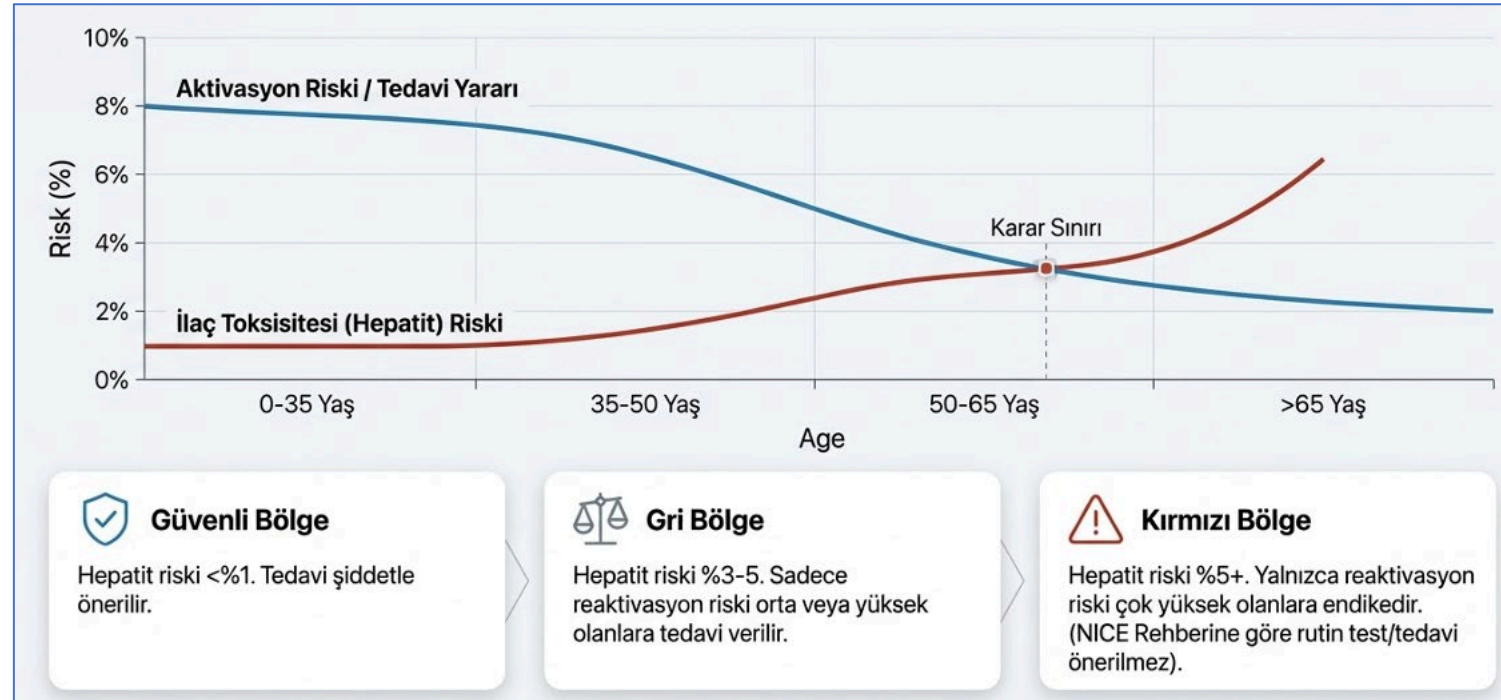


Yaş ve yan etki görülme riski

- H'de hepatotoksisite **yaşla** artıyor
- 4R'nin hepatotoksisite riski, 9H'ye göre daha düşük, **yaşla** ilişkisiz

Lancet Infect Dis. 2020;20(3):318. Epub 2019 Dec 19.

- 4R yaşlı hastalar için muhtemelen daha güvenli
- Yaşlılarda eş zamanlı ilaç kullanımı ile R-ilaç etkileşimleri riski fazla





Etkinlik?

- Koruyucu ilaç tedavisiyle hastalık oluşumunda **%25-%92** arasında (ortalama **%60**) bir azalma

O'Brien RJ. Preventive therapy. 1996.

- Önerilen dozlara **%80 uyum** varlığında koruma:
 - 6 aylık İNH rejimi ile **%69**
 - 12 aylık İNH rejimi ile **%93-%97**

Ferebee SH. Adv Tuberc Res 1969.

IUAT Committee on Prophylaxis. Bull WHO 1982.

- Hastalık gelişme **riski %90** azaltır

Comstock GW. Int J Tuberc Lung Dis 1999.

- Elde edilen koruma **19 yıl** süreyle devamlı

Comstock GW, et al. Am Rev Respir Dis 1979.

TABLE 4. Dosages for recommended latent tuberculosis infection treatment regimens

Drug	Duration	Dose and age group	Frequency	Total doses
Isoniazid* and rifapentine†	3 mos	Adults and children aged ≥12 yrs Isoniazid: 15 mg/kg rounded up to the nearest 50 or 100 mg; 900 mg maximum Rifapentine: 10–14.0 kg, 300 mg 14.1–25.0 kg, 450 mg 25.1–32.0 kg, 600 mg 32.1–49.9 kg, 750 mg ≥50.0 kg, 900 mg maximum Children aged 2–11 yrs Isoniazid*: 25 mg/kg; 900 mg maximum Rifapentine†: see above	Once weekly	12
Rifampin¶	4 mos	Adults: 10 mg/kg Children: 15–20 mg/kg** Maximum dose: 600 mg	Daily	120
Isoniazid* and rifampin¶	3 mos	Adults Isoniazid*: 5 mg/kg; 300 mg maximum Rifampin¶: 10 mg/kg; 600 mg maximum Children Isoniazid*: 10–20 mg/kg††; 300 mg maximum Rifampin¶: 15–20 mg/kg; 600 mg maximum	Daily	90
Isoniazid*	6 mos	Adults: 5 mg/kg Children: 10–20 mg/kg†† Maximum dose: 300 mg	Daily	180
		Adults: 15 mg/kg Children: 20–40 mg/kg†† Maximum dose: 900 mg	Twice weekly [§]	52
	9 mos	Adults: 5 mg/kg Children: 10–20 mg/kg†† Maximum dose: 300 mg	Daily	270
		Adults: 15 mg/kg Children: 20–40 mg/kg†† Maximum dose: 900 mg	Twice weekly [§]	76

* Isoniazid is formulated as 100-mg and 300-mg tablets.

† Rifapentine is formulated as 150-mg tablets in blister packs that should be kept sealed until use.

§ Intermittent regimens must be provided via directly observed therapy (i.e., a health care worker observes the ingestion of medication).

¶ Rifampin (rifampicin) is formulated as 150-mg and 300-mg capsules.

** The American Academy of Pediatrics acknowledges that some experts use rifampin at 20–30 mg/kg for the daily regimen when prescribing for infants and toddlers (Source: American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:829–53).

†† The American Academy of Pediatrics recommends an isoniazid dosage of 10–15 mg/kg for the daily regimen and 20–30 mg/kg for the twice-weekly regimen.



Önerilen Rejimler



12 Doz rejim (INH+RPT)

- Antiretroviral ilaç kullanmayan, 12 yaşında ve daha büyük, HIV ile enfekte sağlıklı kişilerde
- 9 aylık INH tamamlanmasının zor olduğu ve TB hastalık tehlikesinin büyük olduğu 2-11 yaş arasındaki çocuklar
- 12 yaş ve üzeri; bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı veya TDT /IGST konversiyonu olan; sekel TB ile uyumlu röntgen bulguları olanlar
- 12 doz rejimi şu kişilere önerilmez:
 - 2 yaş altı çocuklar
 - Antiretroviral tedavi almakta olan HIV/AIDS li kişiler
 - H veya R dirençli *M tuberculosis* ile enfekte olduğu sanılan kişiler
 - Gebe veya bu tedaviyi alırken gebe kalması beklenen kadınlar





Yeniden tedavi gerekir mi?

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



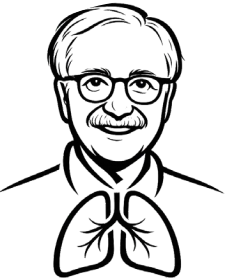
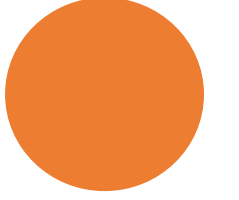


HIV (+) kişilerde TBI tedavisi

- Aktif tüberküloz bulunmayan, **TDT veya IGBT pozitif** olanlar
- **Geçirilmiş TB kuşkusu** (göğüs röntgeninde iyileşmiş tüberkülozla uyumlu fibrotik hastalık) ve TB öyküsü (+) ama tedavisi yeterince belgelenmemiş
- **LTBE testi yok**, aktif TB (-), TB hastası ile **temaslı** veya temas riski yüksek olanlar (özellikle CD4 hücre sayısı <200 hücre/mikroL)
 - **AD-TB, atipik klinik, normal göğüs röntgeni olabilir**
- ARV tedavi alan HIV pozitifler 9 aylık tedavi
 - **Bunlarda R ve RPT kontrendike; RFB verilebilir**

Gebelerde TBE tedavi?

- Bulaştırıcı TB hastası ile yakın temas
- HIV pozitifliği
- Diğer immunsupresif durumlar
 - Prednisolon 15 mg/gün veya daha yüksek doz 2-4 hafta kullanım
 - Anti-TNF tedavi
 - Baş-boyun Ca, lenfoma, lösemi, organ nakli, vb
- TDT konversiyonu
- 4R veya 3RH+Pridoksin veya 6-9H+Pridoksin





Kısıtlılıklar

- BCG'li grupta LTBE tanısının güçlüğü
- Reenfeksiyon riski
- Tedaviye bağlı yüksek toksisite gelişme olasılığı
 - Yaş, bazı riskler
 - Yarar/zarar hesabı
- Direnç olasılığı
- Tedaviye uyum
- Çalışmalarda yaş ortalaması düşük, yaşlılarda yan etkiler daha yüksek; DGT ile ilaç verilmiş gerçekte tamamlama oranları düşük



Ülkemizde Önerilen Gruplar

- Bulaşıcı TB hasta **temaslıları**
 - Tüberkülozlu anneden doğan bebekler
 - 34 yaş ve altı yakın temaslılar
 - 35 yaş ve üstü, LTBE (+), bağışıklığı baskılanmış (hepatotoksisite riski / tedavi yararı ?)
- **Temaslı değil, LTBE (+)**
 - 0-4 yaş TDT (+); 5-14 yaş TDT/İGST (+)
- Son 2 yılda **TDT konversiyonu** (başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide):
 - TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi
 - Pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olması



Ülkemizde Önerilen Gruplar

- TB ya da LTBE tedavisi almamış kişide akciğer filminde **TB sekeli** ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hasta
- TDT 5 mm ve üzeri veya İGST pozitif **immün baskılanmış** kişiler
 - HIV pozitifler
 - Anti-TNF ilaç başlanacaklar
 - Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun) kullanmış hastalar
 - Diyalizdeki KBH hastaları
 - Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
 - Silikozlu hastalar



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ
TANI VE TEDAVİ
REHBERİ

2. BASKI
Ankara - 2019

Koruyucu tedavi uygulama durumumuz?

Observational Study

Medicine

OPEN

Retrospective evaluation of active tuberculosis cases in terms of chemoprophylaxis indication
A cross-sectional study

Ezgi Ongoç, MD^a, Olcay Aycicek, MD^{a,*}, Yılmaz Bülbul, PhD^a, Funda Öztuna, PhD^a, Tefik Özlü, PhD^a

- 2016-2020 Trabzon 422 TB hastası
- Retrospektif olarak 164 (%38,8) hastada LTBE tedavi endike
 - 6 temaslı
 - 1 TDT konversiyonu
 - 4 Anti-TNF tedavi
 - 153 TB sekelleriyle uyumlu radyolojik bulguları olan
- Sadece 7 hastaya (%4,2) profilaksi uygulanmış

İşler yolunda gitmiyor

70 Kohort, 748,572
hastalık meta-analiz
gerçeği söylüyor:
İşler yolunda gitmiyor.
Teşhisten tedavi
bitimine kadar
hastaların **%80'ini**
sistemden
kaybediyoruz.

Alsdurf H, et al. Lancet Infect Dis 2016

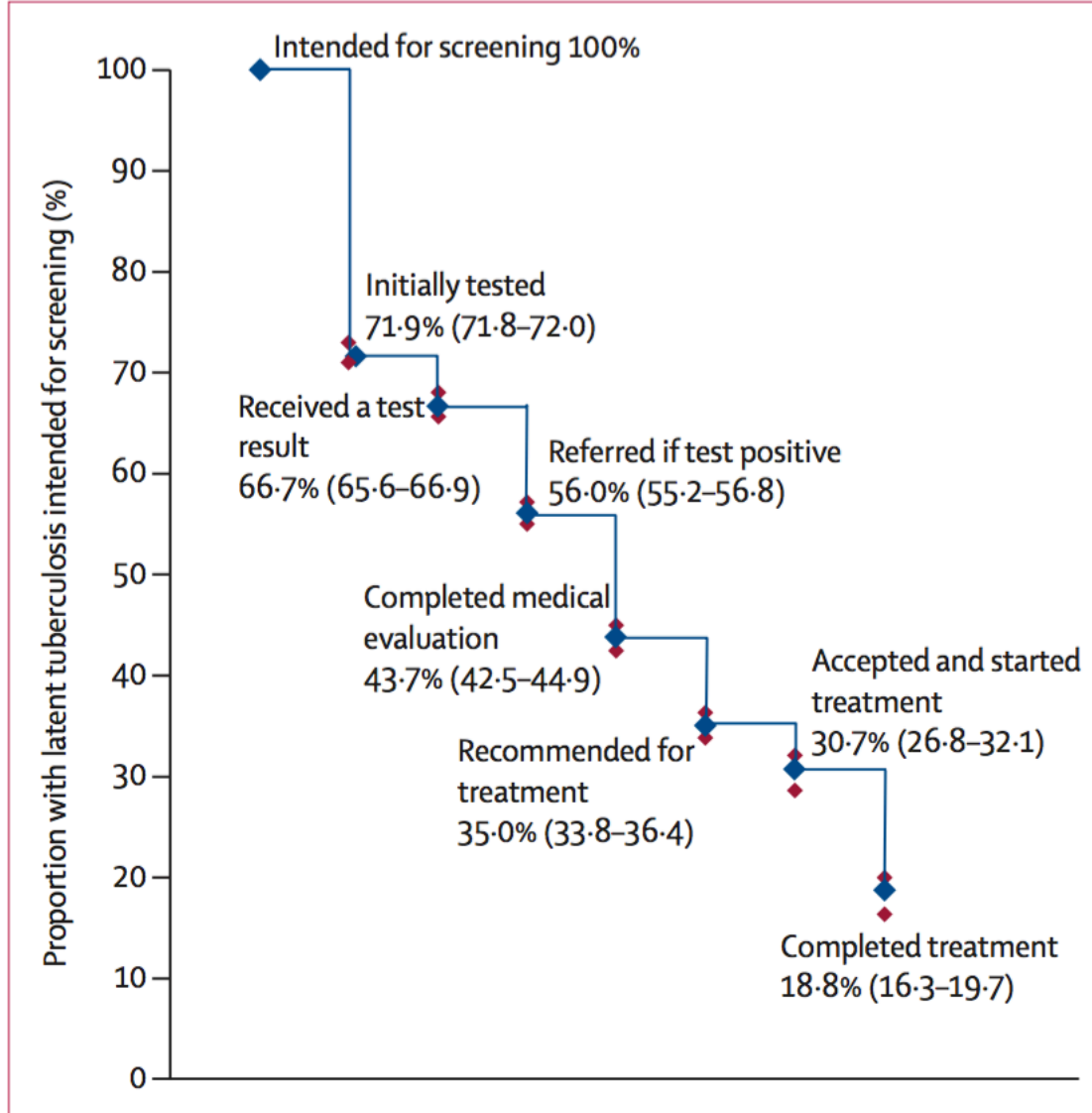


Figure 2: Losses and drop-outs at each stage of the cascade of care in latent tuberculosis

Teşekkürler...

www.tevfikozlu.com

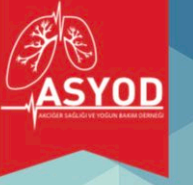
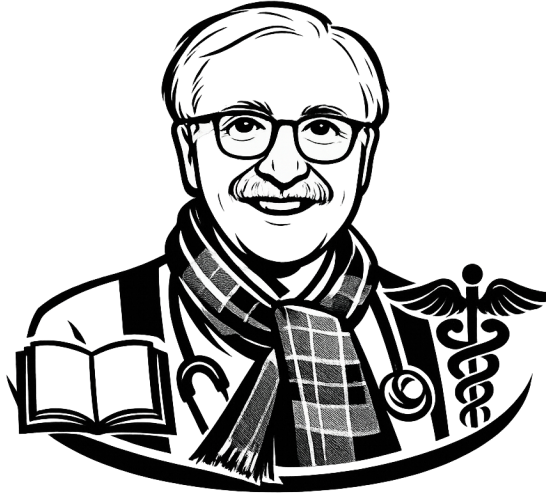
info@tevfikozlu.com

www.twitter.com/drtevfikozlu

www.facebook.com/drtevfikozlu

www.instagram.com/drtevfikozlu

www.youtube.com/c/TevfikOzlu



Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tedavisi

Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ





IGST mi? TDT mi?

- Meta-analiz; 44 çalışma ve 25.637 kişi

Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparative tests

Qing-Hua Gao^{a,g}, Hong-Bo Chen^{a,g}, Yun Huang^{b,g}, Shun-Li Cai^b, Li-Ping Chen^a, Yong-Ning Yi^a, Qiao-Li Zhang^a, Xin Guo^b, Xue-Song Chen^c, Yan Dong^c, Gui-Lan Xia^d, Guo-Zhong Zhou^{e,f,*}, Jian He^{a,e,**}

- IGRA'nın, TST'ye kıyasla tüberküloz ilerlemesini öngörmede daha üstün bir değere sahip olduğu görülmektedir.
- IGRA ile birlikte TST'nin kullanılması, öngörü doğruluğunu önemli ölçüde artırmamaktadır.
- IGRA, tedaviye ihtiyaç duyan bireylerin sayısını etkili bir şekilde azaltırken, ilerleme riski taşıyanları da gözden kaçırmamaktadır.

Diagnostik Düello: TDT vs. İGST

Side-by-side Diagnostic Matrix	TDT (Tüberkülin Deri Testi)	İGST (İnterferon Gama Salınım Testi)
 Temel Mekanizma	İn vivo gecikmiş hipersensitivite.	İn vitro T hücreli IFN-gamma salınımı.
 Pratiklik	2 ziyaret gerektirir, 48-72 saat beklenir, okuyucu bağımlı ve değişkendir.	Tek ziyaret, tek kan örneği, objektif laboratuvar sonucudur.
 BCG Etkileşimi	BCG ve TDM'den etkilenir. Özgüllük BCG'liilerde %60'a kadar düşebilir.	BCG'den kesinlikle etkilenmez. Özgüllük >%95 oranındadır.
 Dezavantajlar	Boosting (kattanma) etkisi, lokal cilt reaksiyonları, hasta takipsiziği.	Yüksek maliyet, kanın laboratuvara hızlı taşınma zorunluluğu.

Sentez: İGST tüberküloz ilerlemesini öngörmde daha üstündür. İki testin birlikte kullanımı öngörü doğruluğunu anlamlı ölçüde artırmaz. (Bkz: Qing-Hua Gao et al. Meta-analiz).

Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparative tests.
Qing-Hua Gao et al.
PLoS ONE 2014;9(12):e115001