

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANI VE TEDAVİSİ



Prof.Dr. Ayten Pamukçu
Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı
Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

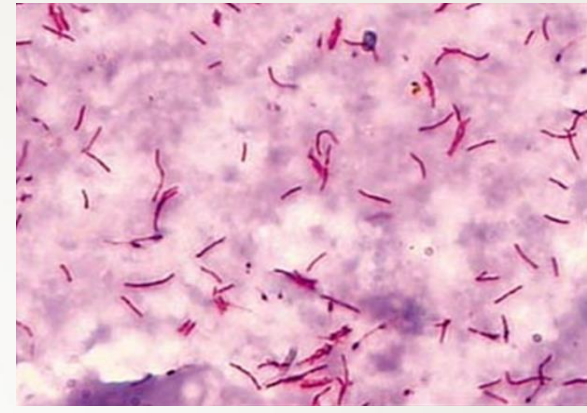
- Latent tüberkülozun (LTB) tanımı
- LTB' un tanısında kullanılan testler
- Testlerin karşılaştırılması
- Tanı ve tedavinin önemi
- LTB' un tedavisi
- Kaynak Rehberler : WHO, CDC, T.C. Sağlık Bakanlığı




LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU (LTBE)

- Dünyada 9.4 milyon yeni TB hastası,
- Dünya nüfusunun 1/3' ü M.tuberculosis ile enfekte,
- Düşük ve orta gelirli ülkelerde prevalans %51.5
- Yüksek gelirli ülkelerde %28.1
- Yıllık enfeksiyon oranları:
 - Güney Afrikada %4.2
 - Vietnamda %1.7
 - Amerikada %0.03
- Tedavi alanının genişletilmesi,
- Yaşam koşullarının iyileştirilmesi, enfeksiyonun yıllık riskini azaltmaktadır !!

LTBE



- M.tuberculosis içeren damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu,
- İmmun sistemin (alveoler makrofajlar ve granülositler) enfeksiyonla savaşı başlar,
- Bazı olgularda basiller tam olarak temizlenir,
- Basillerin çoğalması devam eder...aktive makrofajlar, hafıza T hücreler...hücre sel bağışıklık,
- Basilden türeyen antijenlere 2-8 hafta sonra «**gecikmiş tipte hipersentivite reaksiyonu**» mey.gelir,
- Lezyon kazeöz bir karakter kazanır, kalsifiye olur, enfeksiyon ile sonuçlanır,
- **Konak ve patojen arasında dinamik bir denge söz konusudur,**

- 
- **Konak cevabı hakimse : Latent enfeksiyon**
 - **Basiller çoğalırsa : Hastalık ve semptomlar**

LTB ENFEKSİYONU

WHO LTBE Tanımı : Aktif tüberkülozun semptom ve bulguları veya radyografik ya da bakteriyolojik bulguları olmaksızın,

- M.tuberculosis' in vücutta bulunması (kişinin enfekte olması),
- M.tuberculosis antijenlerine karşı kazanılmış kalıcı immün cevap durumu....

LTBE

- LTB enfeksiyonu olan kişilerde herhangi bir semptom ve fizik bulgu yoktur,
- Bu kişiler bulaştırıcı değildir,
- LTB enfeksiyonu olan kişilerde **aktif TB hastalığı** gelişebilir,
- Hastalığa ilerleme riski çocuklar ve adölesanlarda, erişkinden daha yüksektir,
- **2-4 yaş altındaki çocuklar, miliyer tüberküloz ve santral sinir sistemi tüberkülozu için en yüksek riske sahiptir,**
- Latent tüberkülozun aktif hastalığa ilerlemesinde :
 - Konak (yaş, immün durum, beslenme),
 - Bakteri,
 - Çevresel faktörler etkili,

LTBE RİSKİNİ ARTTIRAN DURUMLAR

- 5 yaşın altında olmak,
- **Konağın immün durumu,**
- Yakın temas, aktif bulaş (en fazla ev içinde, ayrıca yuva, okul, servis, kapalı alanlar),
- İndeks vakaya maruz kalma süresi,
- Hastanın bulaştırıcılığı (inhale edilen basil yükü),
- Diyabet, HIV enfeksiyonu, malnütrisyon, D vitamini eksikliği
- İmmün supresif ilaç kullanımı,
- Endemik bölgede oturmak veya o bölgeye seyahat etmek,
- İndeks vakanın bulunduğu ortamın az havalandırılması ve UV ışığının az olması,

ENFEKSİYONDAN HASTALIĞA İLERLEME RİSKİ

- 0-12 ay arasındaki çocuklarda %40-50
- 1-2 yaş arasındaki çocuklarda %20-25
- >10 yaş çocuklarda %10-15

- Enfekte olduktan sonraki ilk 2 yıl, hastalık riski yüksek,
- Bağışıklığı baskılanmış kişilerde de hastalık riski yüksek,

- Bebeklerde immün maturasyon eksik,
- AC savunması zayıf,
- Enfeksiyon bölgesine monosit göçü zayıf,
- Antijen sunumu ve antijene T hücre yanıtı zayıf,

LTB ENFEKSİYONUNUN TANISI

- LTBE tanısı için «**altın standart**» bir test yok,

- Anamnez
- Fizik muayene
- Laboratuvar
- Görüntüleme

- Kullanılan testler, M.tuberculosis' e karşı gelişmiş **hücreselel immün yanıtın** gösterilmesi esasına dayanır,
- Amaç; TB hastalığı gelişme riski yüksek olan kişilerin saptanmasıdır,

Aşağıdaki risklerden birine sahip kişilere LTB enfeksiyonu için test yapılmalı

Risk Faktörü	Evet	Hayır
Bulaşıcı TB hastalığı olan birisi ile yeni yakın temas veya uzun süreli temas		
Amerika dışında doğum veya yakınlarda prevalansı yüksek olan bölgeye seyahat		
İnaktif veya geçmişte TB düşündürülen fibrotik değişiklikler olan AC grafisi		
HIV enfeksiyon		
Organ nakli olanlar		
Prednison kullanımına sekonder immüsupresyon (günde 15 mg üzerinde, 1 aydan fazla kortizon) veya TNF-alfa antagonistleri gibi diğer immüsupresif ilaçlar		
Enjeksiyon ilaç kullanımı		
Yüksek riskli topluluk ortamında ikamet etmek veya çalışmak (hapishane, uzun süreli bakımevi, hastane, evsiz barınağı gibi)		
Enfekte ise TB' a ilerleme riski ile ilişkili medikal durumlar (DM, silikosis, baş veya boyun kanseri, Hodgkin's hastalığı, lösemi, son dönem renal hastalık, intestinal bypass veya gastrektomi, kr. malabsorbsiyon send, düşük vücut ağırlığı "popülasyon için verilen ideal kilonun %10 veya daha fazla düşüğü")		
TB' un semptom ve bulguları		

AMERİKAN PEDIATRİ AKADEMİSİ' nin ÖNERİSİ

TB risk faktörü varsa test önerilir

- Endemik bölgede doğum hikayesi veya o bölgeye seyahat
- Bulaştırıcı TB' u olan kişi ile temas hikayesi,
- Hapisteki kişiler, evsizler, İV ilaç kullananlar
- HIV enfeksiyonu olanlar
- TB semptomu olan kişiler
- Yüksek riskli ülkelerden gelen kişiler,

Aşağıdakilerden herhangi biri varsa test önerilir

- TB düşündürülen semptom varsa (kronik öksürük, LAP, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi)
- TB düşündürülen AC grafisi ve laboratuvar bulguları
- HIV enfekte çocuklar (TB için yıllık test yapılmalı)

LTB ENFEKSİYONUNUN TANISI

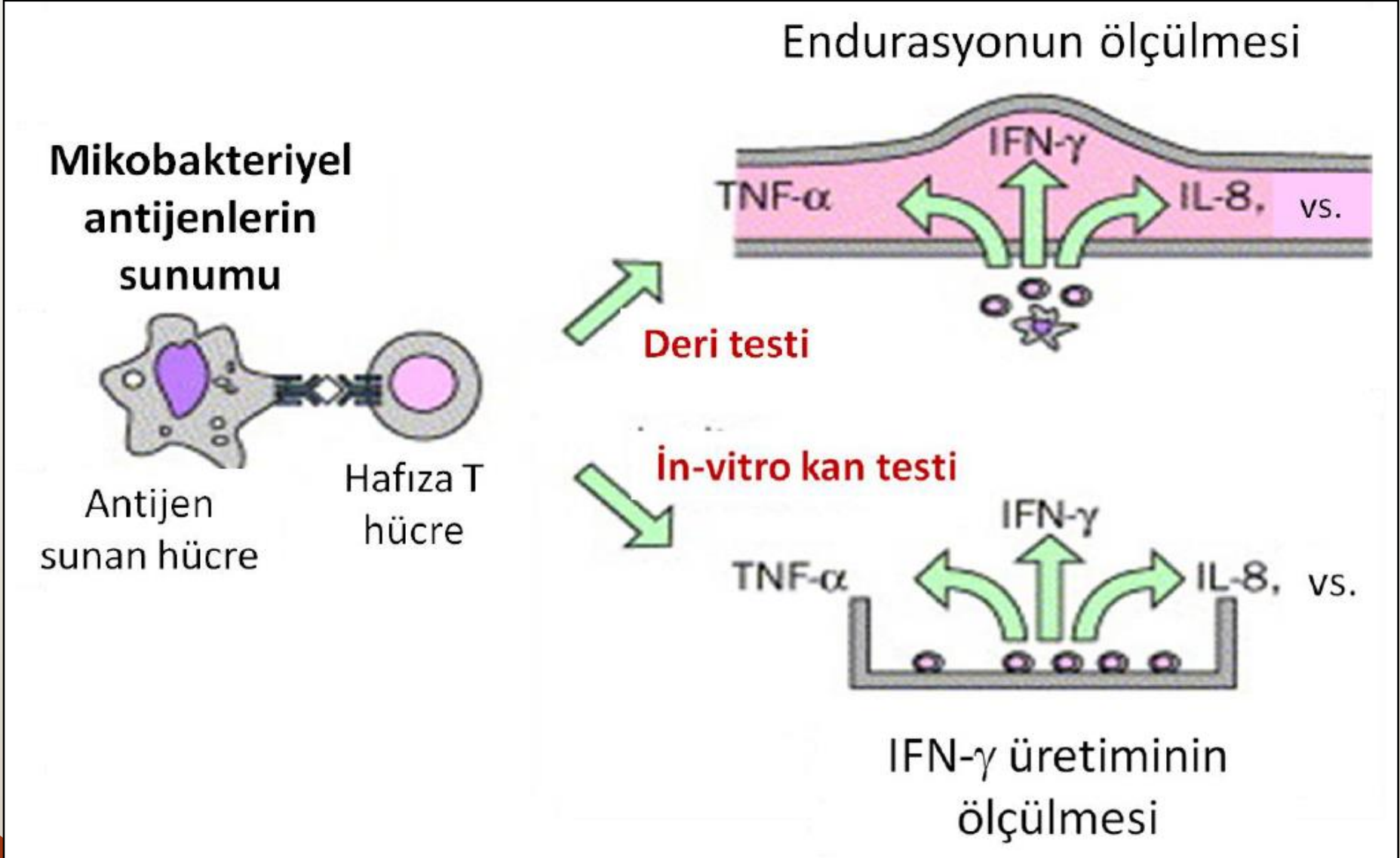
- TDT (tüberkülin deri testi)
- IGRAs (interferon gama release assay: IFN-gama salınım testleri)



Testin seçiminde, hastanın yaşı, BCG aşısının olup olmaması önemli !!

- Testler; **hafıza T hücre cevabı** üzerinden, tüberküloz enfeksiyonunu indirekt olarak gösterir,
- Bu testlerle, **M.tuberculosis antijenlerine karşı, konağın duyarlılığı tespit edilir,**
- Testler kabul edilebilir, ancak mükemmel değildir.

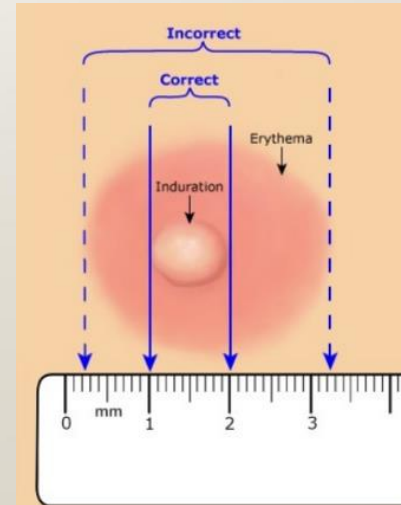
TESTLERİN PRENSİBİ



TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT)



- LTBE tanısında yaygın olarak kullanılır, BCG kontrendikasyon değildir,
- PPD (purified protein derivative) : saflaştırılmış tüberkülin protein türevi, **antijen** olarak kullanılır,
- M.tuberculosis, M.bovis-BCG ve non-TB mikobakteriler ile paylaşılan **antijenlerin karışımıdır**,
- Tek enjeksiyon Mantoux yöntemi, standart deri testidir,
- Ön kolun iç yüzüne, 0.1 ml = 5 ü PPD, intra dermal, papül !!
- 48-72 saat sonra, kalem tekniği kullanılarak, endürasyon çapı (mm) olarak ölçülür,
- M.tuberculosis basilinin alınmasından 2-8 hafta sonra test pozitifleşir,



TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT)

- Reaksiyon PPD' ye karşı **gecikmiş tipte aşırı duyarlılık cevabıdır**, hücre sel bağışıklığı değerlendirmeye dayanan bir testtir,
- M.tuberculosis ile enfeksiyonda test reaksiyonu, **ömür boyu pozitif kalır**,
- Risk faktörü olmayan veya semptom olmayan çocukta endike değildir,
- Test ucuzdur, laboratuvar donanımı gerektirmez,
- Reaksiyonun okunması için hastanın ikinci kez gelmesi gereklidir !!
- Çapraz reaksiyona olması (BCG aşı lı çocuklar, non-TB mikobakteri enf.), TDT' nin özgüllüğünü düşürmektedir, pozitif tahmin değeri %50-70,
- Aşılanmamış toplumlarda ise özgüllüğü yüksek (%99), pozitif tahmin değeri %85-90,

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

- Yanlış negatif ve pozitif sonuçlar olabilir,
- Aktif TB' lu hastaların %10-25 kadarı TDT' ne reaksiyon vermez,
- Miliyer veya menejit TB' lu hastalar, enfeksiyonun ilk 1-2 ayı içinde olabilir, duyarlılık gelişmemiş olabilir,
- İmmün yetmezliği olanlarda duyarlılık zayıftır,
- **TDT, latent enfeksiyonu ve hastalığı birbirinden ayırt edemez,**
- **TDT' nin negatif olması, enfeksiyonu veya hastalığı dışlamaz !!**
- **Boosted reaksiyon;** tekrarlanan test ile reaksiyonun şiddeti artabilir (iki basamaklı test),

TDT' de Yanlış Negatif Sonuçlara Yol açan Faktörler

A. Biyolojik faktörler, Enfeksiyonlar

Aktif TB

Bazı bakteriyel enfeksiyonlar (tifo, brusella, lepra, boğmaca)

HIV enfeksiyonu

Bazı viral enfeksiyonlar (Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği)

Fungal (Blastomikoz)

Canlı virüs aşıları *

İmmüsupresif ilaçlar

Metabolik hastalıklar (Kr. Renal yetm, ağır malnütrisyon, stres)

Lenfoid organ hastalıkları Lösemi, lenfoma, sarkoidoz

Yaş : Yenidoğan, < 6 ay infant, ileri yaş

Yeni TB enfeksiyonu

Kutanöz anerji

B. Teknik faktörler

Tüberkülin materyali

Uygun olmayan depolama (ışık, ısı)

Kontaminasyon, uygun olmayan dilüsyon

Uygulama hatası

Çok az PPD enjeksiyonu

Subkutan enjeksiyon

PPD' nin enjektörde >20dk.

bekletilmesi

Değerlendirme

Deneyimsiz veya yanlış okuma

Kayıt hataları

* AAP; TDT' nin canlı aşılar ile aynı gün veya aşı önceden yapıldı ise TDT' nin 4-6 hafta sonra yapılmasını önermektedir.

TDT' de Yanlış Pozitif Sonuçlara Yol açan Faktörler

- Testi yanlış uygulanması,
- Değerlendirme hataları,
- Erken reaksiyonlar,
- BCG (M.bovis) ile aşıllı çocuklarda ortak antijenlerden dolayı oluşan çapraz reaksiyon,
- Non-TB mikobakteri enfeksiyonlarında (çapraz reaksiyon)
- BCG skar sayısı arttıkça, TDT endürasyon çapı artar,

		<u>Skar yok</u>	<u>Bir skar</u>	<u>İki skar</u>	<u>Üç skar</u>
• <u>Sepulveda</u>	1990	2.3	6.7	10.9	13.2
• <u>Okman</u>	1994	--	5.5	8.0	9.8
• <u>Ildırım</u>	1995	3.2	6.3	10.7	14.8
• <u>Pamukçu</u>	1996	4.4	6.4	10.2	12.6
• Başkan	1996	1	8	13	16

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN RİSK GRUPLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

≥ 5 mm pozitif

HIV enfekte kişiler

Bulaştırıcı TB' u olan kişi ile yeni temas

AC grafisinde TB öncesi ile uyumlu fibrotik değişiklikler olan kişi

Organ nakli olan kişi, immunsuprese olan kişiler (günde 15 mg üzerinde, 1 aydan fazla kortizon veya TNF-alfa antagonisti alanlar)

≥ 10 mm pozitif

Prevelansın yüksek olduğu bölgeden gelenler (son 5 yıl içinde)

5 yaşın altındaki çocuklar

Enjeksiyon ilaç kullananlar

Yüksek riskli bölgede ikamet veya çalışmak (ıslah evleri, uzun süreli bakımevleri, hastaneler veya diğer sağlık hizmetleri, HIV enfeksiyonlu hastalar için bakım, evsiz barınağı)

Mikrobiyoloji laboratuvar personeli

TB hastalığına gidiş riskini arttıran klinik durumlar

Yüksek riskli kategoride bulunan erişkine maruz kalan süt çocuğu, çocuk ve adölesanlar

≥ 15 mm pozitif

TB için bilinen bir risk faktörü olmayanlar

(BCG aşılı çocuklar)

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

CDC (Centers for Diseases Control and Prevention)

AAP (American Academy of Pediatrics)

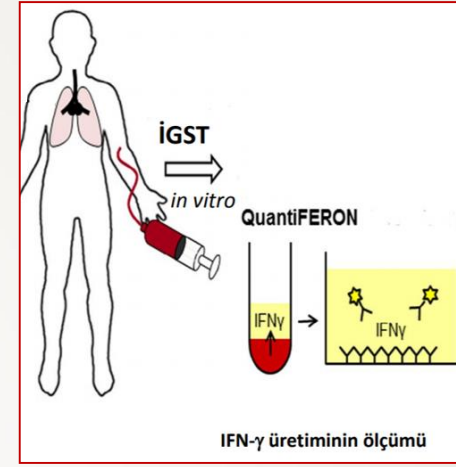
- Çocuklarda TB' lu hasta ile bilinen veya tahmin edilen bir temas öyküsü olmadıkça, **düşük riskli bölgelerde TDT taramalarını önermemektedir !!**
- Deri testlerinin hedefi, yüksek risk gruplarında bulunan kişilerdir,
- TB' lu hasta ile temas riski yüksek olan çocuklarda, TDT' nin pozitif tahmin değeri artar,

İNTERFERON-GAMA SALINIM TESTLERİ

- QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay (Cellestis, Australia)
- T-SPOT.TB assay (Oxford Immunotec, UK)
- TDT' ne alternatif olarak geliştirilmiş T-hücre temelli testlerdir,
- M.tuberculosis antijenleri ile duyarlaşmış kişilerin T hücrelerinin, **mikobakteriyel antijenlerle uyarıya** yanıt olarak, invitro IFN-gama salınımını ölçen ve hücre sel bağışıklığı değerlendiren testlerdir,
 - Bu antijenler BCG de bulunmaz (M.bovis),
 - Çoğu non-tüberküloz mikobakteride de bulunmaz,
- Testlerin M.tuberculosis enfeksiyonu tanısında özgüllüğü daha yüksektir,
- **IGRA testleri, latent enfeksiyonu ve hastalığı birbirinden ayırt edemez,**



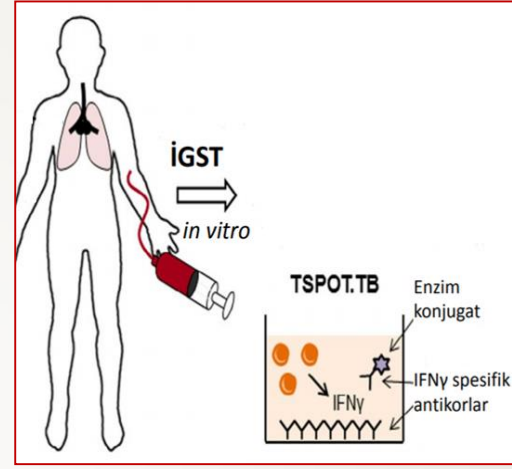
QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay



Test prensibi :

- Tam kan örneğinde, invitro koşullarda, özgül antijenler ile uyarılan T hücrelerinden salınan IFN-gama düzeyinin **ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)** yöntemi ile saptanmasıdır,
- Yüksek IFN-gama üretim düzeyi, TB enfeksiyonu için gösterge olarak kabul edilir,
- Kontrol materyalleri ve antijenler özel tüplerde hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır,
- Tetikleyici antijen olarak **ESAT-6, CFP-10 ve ek olarak TB-7.7** kullanılarak, testin duyarlılığı artırılmaya çalışılır,
- PPD' ye kıyasla, bu antijenler M.tuberculosis' e daha özgüdür,

T-SPOT.TB assay



Test prensibi;

- Bu testte periferik kan mononükleer hücreler kullanılır,
- İnvitro koşullarda, özgül antijenlerle (ESAT-6 ve CFP-10) uyarıldığında IFN-gama üreten T hücrelerinin sayısının **ELISPOT (enzyme-linked immunospot assay) yöntemi** ile belirlenmesidir,
- Bazı faktörlere bağlı olarak sonuçlar değişkenlik gösterebilir,
 - Testin üretiminden kaynaklanan sorunlar,
 - Örneklerin toplanması,
 - Hücrelerin izolasyonu,
 - İnkübasyonda gecikme,
 - Yakın zamanda yapılan TDT' nin olası booster etkisi ??



IFN-GAMA SALINIM TESTLERİ

Üstünlükleri :

- Ölçüm gerektirmediği için sonuçlar daha az kişisel,
- Testin tekrarlanması yanıtı değiştirmez,
- Kullanılan antijenler M.tuberculosis komplekse özgüdür,
- Hasta test için bir kez gelir,

Dezavantajları :

- Daha pahalıdır ve laboratuvar çalışması gerektirir,
- Kan 8-30 saat içinde işlem görmeli,
- Kanın toplanması ve transportunda hatalar sonucu etkiliyor,
- Çocuklardan kan almak zor,
- Küçük çocuklarda belirsiz sonuçlar fazla,

İNTERFERON-GAMA SALINIM TESTLERİ

- 5 yaş altında çocuklarda IGRA testi ile ilgili yeterli veri yok,
- 5 yaş üzerinde kullanılması öneriliyor,
- Küçük çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda IGRA' da belirsiz sonuca sık rastlanır,
- Çocuklarda IGRA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek güç,
- **Duyarlılık, kültür pozitif vakalarla** değerlendirilir,
- Çalışmalar klinik tanı alan TB' lu çocuklarda yapılmış,

CDC : IGRA KULLANIM ÖNERİLERİ

- CDC' nin tanıya yardımcı olarak **TDT önerdiği durumlarda** IGRA kullanılabilir,
 - özellikle temaslı araştırmaları, hamileler, sağlık çalışanları taramasında
 - MTB enfeksiyonu için diğer deđerlendirmeler ile birlikte, gmenlerin taramalarında,
- **Tercih edildiği durumlar** : BCG aşılılar, testin okunması için tekrar gelemeyecek olanlar,
- IGRA, düşük enfeksiyon riskine ve düşük hastalık riskine sahip kişileri test etmek için **kullanılmamalı**,
- Her bir kurum ve TB kontrol programı için, IGRA' nın kullanım öncelikleri belirlenmelidir,
- TDT ve IGRA her ikisi birlikte rutin test olarak önerilmez,

CDC : IGRA KULLANIM ÖNERİLERİ

- Bazı durumlarda iki testin yapılması faydalı olabilir : TDT negatifse,
 - Enfeksiyon riski olanlar, hastalığa ilerleme riski olanlar, HIV enfekte kişiler,
 - Bulaştırıcı TB' lu kişiye maruz kalan 5 yaş altındaki çocuklar,
 - TB hastalığı için klinik şüphe varsa,
- TDT pozitifse,
 - Destekleyici enfeksiyon bulgusu gerekirse (Amerika dışında doğmuş BCG' li ise)
 - Düşük enfeksiyon ve düşük hastalık riski olan kişilerde, ikinci test pozitifse enfeksiyon ihtimali artar,
- İlk IGRA' nın sonucu «belirsiz» olduğunda, IGRA' nın tekrarlanması veya TDT' nin yapılması faydalı olabilir..

TDT ve IGRA KARŞILAŞTIRILMASI

	TDT	QFT-GIT	T-SPOT.TB
BCG ile çapraz reaksiyon	Var	Yok	Yok
Non-TB mikobak. çapraz reak	Var	Yok	Yok
Değerlendir. bağlı değişken sonuç	Var	Yok	Spot sayımında
Test için ziyaret sayısı	İki	Bir	Bir
Test sonuçlanması	48-72 saat	24-48 saat	24-48 saat
Booster etkisi	Var	Yok	Yok
Test maliyeti	Düşük	Yüksek	Yüksek
Laboratuvar gereksinimi	Yok	Var	Var
Hücre kaynağı	Deri	Tam kan	Periferik MNL

TESTLERİN DUYARLILIK VE ÖZGÜLLÜĞÜ

Testin özelliği	QuantiFERO	T-SPOT.TB	TDT
Duyarlılık	%80	%90	%80
Özgüllük			
BCG aşısız	> %95	> %95	> %95
BCG aşılı	> %95	> %95	%60

- IGR özg
- Özg aşı
- Duyarlılık TDT ve IGRA için benzer,

erculosis' e

TDT ve IGRA

- **Pozitif IGRA ve pozitif TDT** yalnızca enfeksiyonu gösterir, TB hastalığını doğrulayıcı test olarak kullanılmaz,
- Testlerin her ikisinde **enfeksiyonu ve TB hastalığını ayırt edemez,**
- Hastalığın dışlanması **öykü ve fizik muayene** önemlidir,
- İki yönlü AC grafisi : İnfiltrasyon, LAP, kaviter lezyon ve plevral efüzyonu tanımlamada faydalıdır,
- AC grafi bulguları normal, semptom yoksa LTB enfeksiyon tanısı doğrulanır,

TDT ve IGRA

- **Negatif IGRA ve negatif TDT**, TB hastalığını dışlamaz,
- IGRA' nın **negatif tahmin değeri** bilinmemekle birlikte, TDT pozitif asemptomatik bir çocukta IGRA negatif ise, LTB enfeksiyonu olasılığını uzaklaştırır,
- TB' un **yüksek ve düşük insidans** olduğu ülkelerde yapılan çalışmalarda TDT ve IGRA' nın arasında farklılıklar vardır,
 - Malnütrisyon oranları,
 - Aile yapısı, hastalığın ağırlığı,
 - BCG aşısı ve reenfeksiyonun sonuçları etkilediği düşünülmektedir..

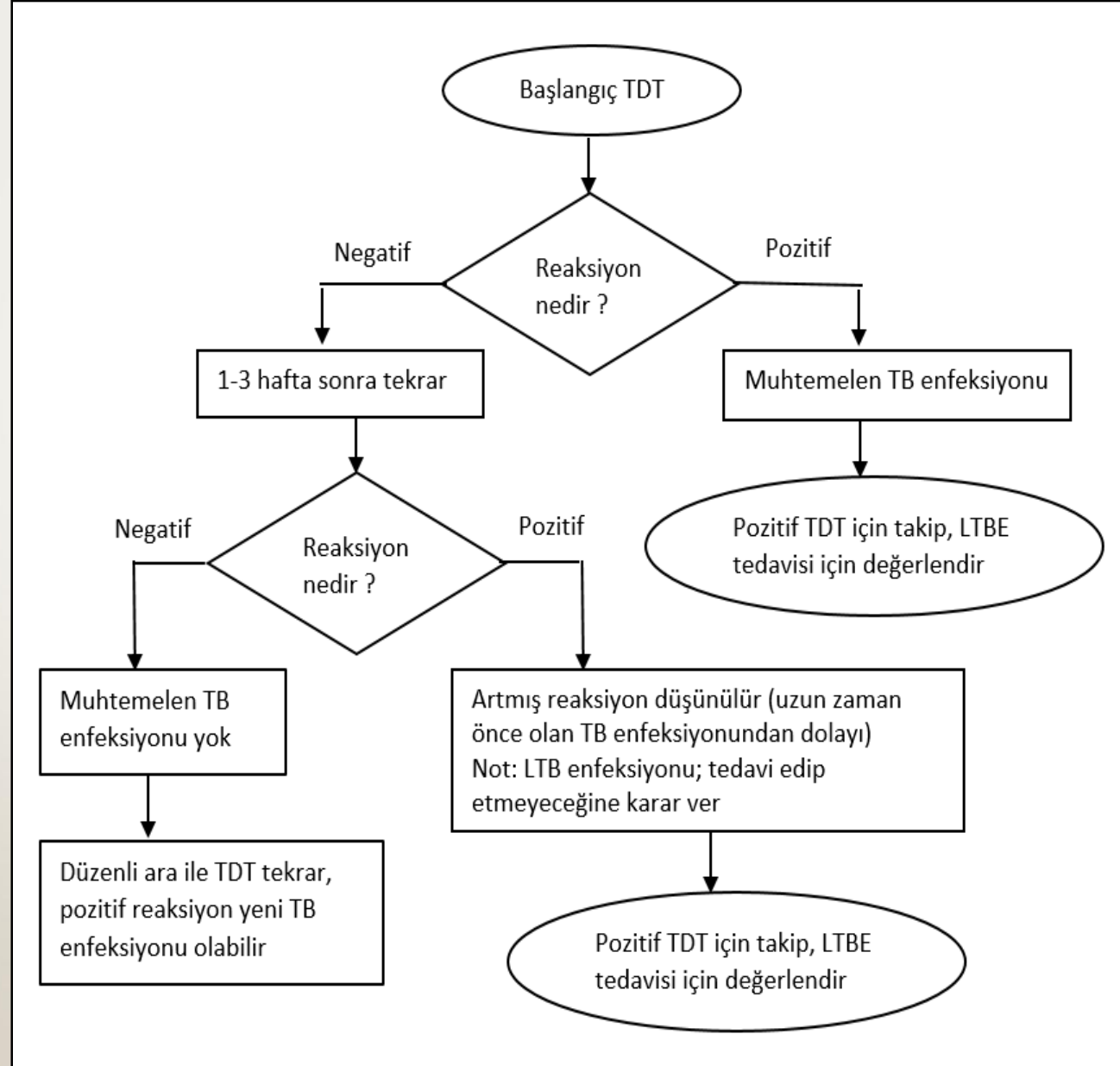
FARKLI ÜLKELERDE TEST UYGULAMALARI

- WHO < 5 yaş sadece TDT
- CDC < 5 yaş TDT veya IGRA
- AAP < 5 yaş TDT (riskli durumda ardışık test)
> 5 yaş TDT pozitif ise IGRA
- Kanada 0-4 yaş sadece TDT
5-17 yaş TDT pozitif ise IGRA
- İngiltere 2-5 yaş TDT negatif ise IGRA (Portekiz)
> 5 yaş TDT pozitif ise IGRA (Almanya, İtalya, İspanya)
- Norveç sadece IGRA

TEST UYGULAMALARI

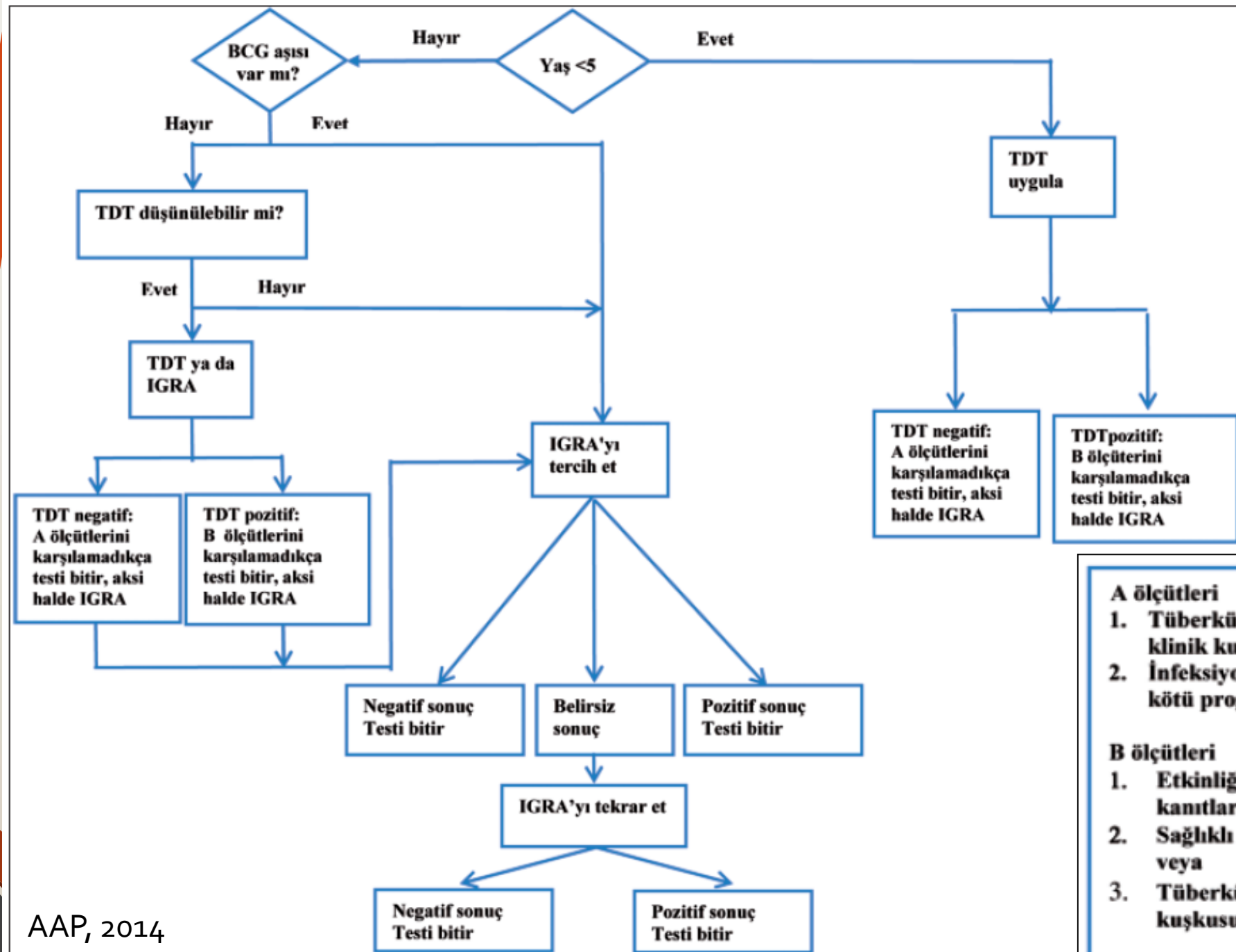
- 5 yaş altında tek başına TDT önerilmekte,
- 5 yaş üstünde;
 - BCG aşısızlarda tek başına TDT,
 - BCG aşılı çocuklarda iki basamaklı test veya IGRA uygulanabilir,
- Avustralya' da 2 yaşın üstünde IGRA yapılması kabul edilebiliyor,
- **TDT ve IGRA çocuklarda LTB enfeksiyonunun belirlenmesinde benzer doğruluęa sahiptir,**
- TDT ve IGRA' ların yanlış negatif sonuçları olabilir (özellikle <5 yaş çocuklarda immunolojik maturasyon yetersiz),

İKİ BASAMAKLI TDT

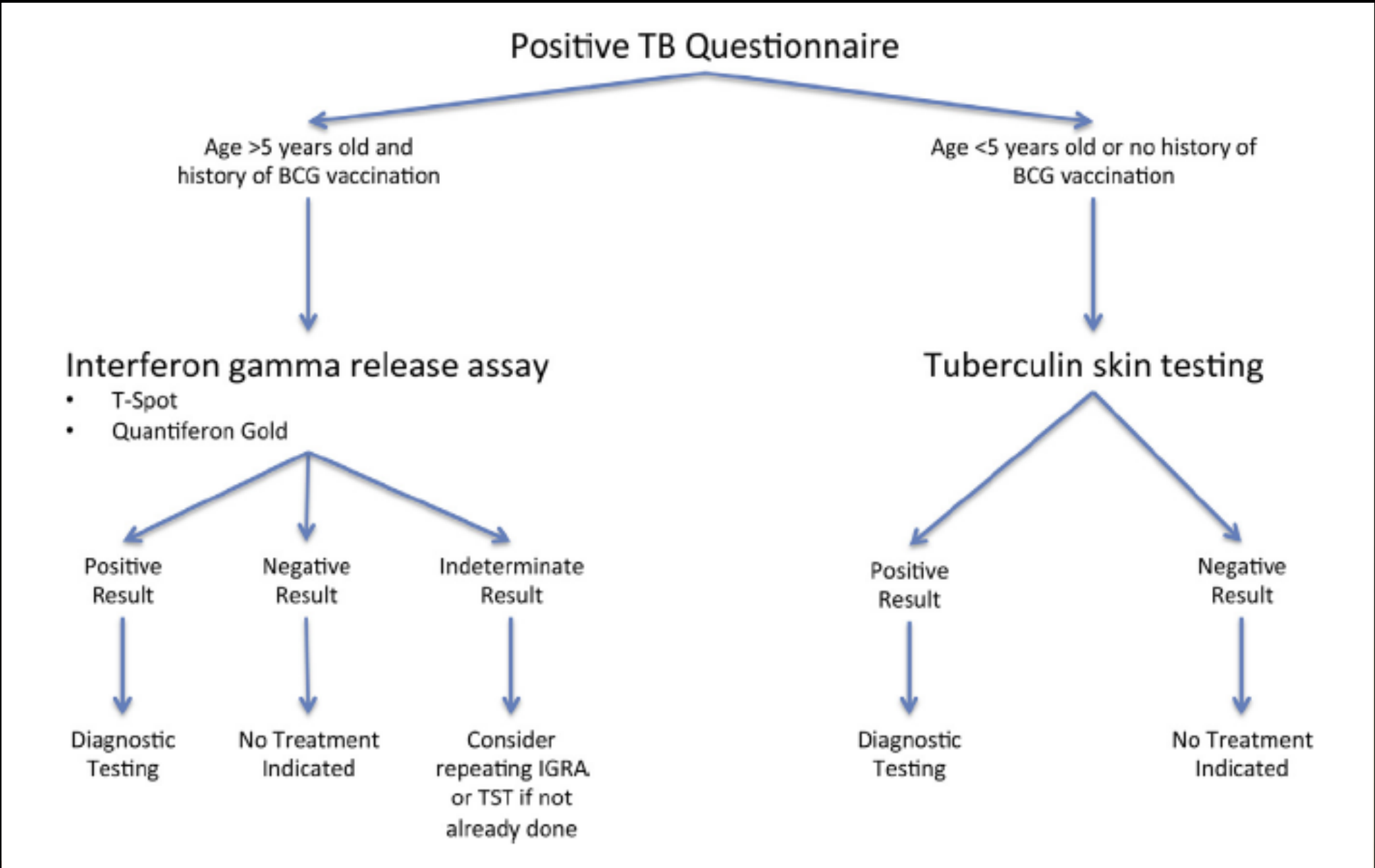


AMERİKAN PEDIATRİ AKADEMİSİ

- **5 yaşından küçük** çocuklarda TDT' nin tercih edilmesi, risk taşıyan çocuklarda ardışık testin yapılması önerilmektedir,
- **5 yaşın üzerinde** ve **BCG aşı**lı çocuklarda LTBE tanısı için IGRA kullanılmasını önermektedir,
- **5 yaşın üzerinde** ve **aşısız** çocuklar için TDT yapılmasını, eğer hastanın ikinci kez gelme olasılığı düşük ise IGRA kullanılabileceğini önermektedir,



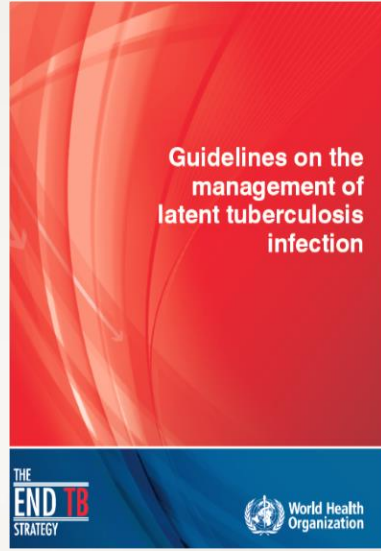
- A ölçütleri**
1. Tüberküloz hastalığı için yüksek klinik kuşku ve/ veya
 2. İnfeksiyon, progresyon ya da kötü prognoz için yüksek risk
- B ölçütleri**
1. Etkinliği sağlamak için ek kanıtlara gerek duyma ve/veya
 2. Sağlıklı çocuk ve düşük risk ve/ veya
 3. Tüberküloz dışı mikobakteri kuşkusu



WHO

- Kaynak sorunu olmayan ülkelerde IGRA testleri, TDT' nin yerini almıştır,
- WHO, kısıtlı ya da orta gelir düzeyindeki ülkeler için bu değişimi **önermemektedir**,
- TDT negatif ve immün sistemi baskılayan bir risk faktörü (HIV, immün immatürasyon) varsa; **IGRA testleri, yanlış negatif testleri değerlendirmek için kullanılabilir**,
- Ayrıca BCG aşılması gibi TDT' nin yanlış pozitif olmasına yol açacak bir faktör varsa yine IGRA test kullanılabilir ...

WHO



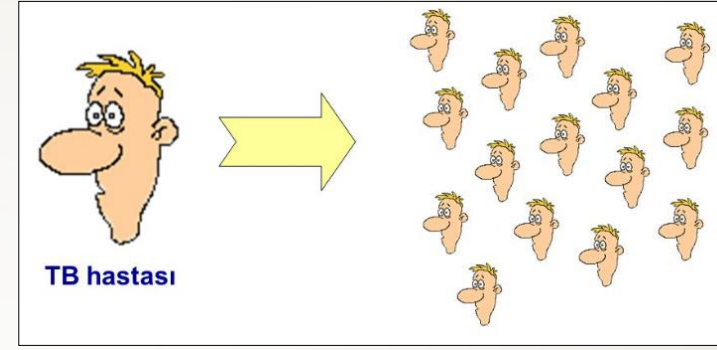
- **Sistematik LTBE taramasında bu testlerin kullanım endikasyonu yoktur,**
- Bu testlerin amacı; aktif TB gelişme riski yüksek olan LTBE' lu kişilerin tanısı ve tedavisinin sağlanmasıdır,
- **Bu nedenle sadece koruyucu tedaviden yararlanacak kişiler test edilmelidir !!**

ÜLKEMİZDE TEST UYGULAMALARI

Sağlık Bakanlığının önerisi :

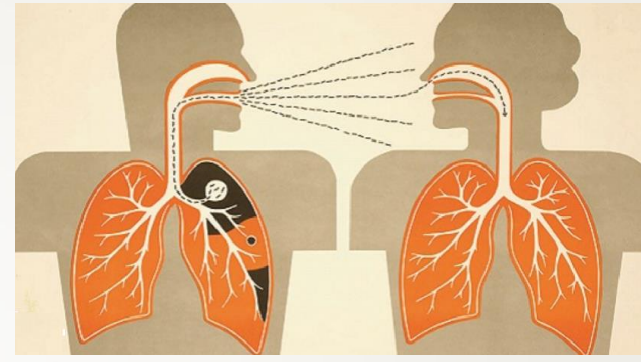
- TDT uygulamasının sürdürülmesi,
- TDT negatif olan ve kuvvetle LTBE olduğu düşünülen, bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde IGRA'nın uygulanması,

TANI VE TEDAVİNİN ÖNEMİ



- **Latent TB enfeksiyonları gelecek epidemiler için önemli bir kaynaktır !!**
- Yeni vakaların kaynağı **tedavi edilmemiş TB' lu hastalardır,**
- LTBE' lu kişilerin tanısı **sosyal ve bireysel önem** taşır,
- **LTBE olan kişilerin tanı ve tedavisi, TB' un kontrolü ve eliminasyonu için çok önemlidir,**
- M.tuberculosis' e maruz kalan kişilerin **%30' unda LTB enfeksiyonu** gelişir,
- M.tuberkulosis ile enfekte olan kişilerin **%5-10' unda aktif TB gelişir,**
 - %5' inde enfekte olduktan sonraki ilk 1-2 yıl içinde,
 - %5' inde diğer zamanlarda TB hastalığı gelişebilir,

TANI TEDAVİNİN ÖNEMİ



- Her TB hastasının **10-20 kişiyi enfekte etme olasılığı** vardır !!
- Küçük çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde **TB olma riski daha yüksektir**,
- 1950' li yıllardan bu yana **LTBE tedavisi** uygulanmakta,
- Koruyucu tedavi ile **reaktivasyon tüberkülozu önlenmektedir**,
- **Tedavi etkinliğinin %60-90** olduğu ve aktif hastalığa gidiş riskini azalttığı bilinmekte,
- Yeniden enfeksiyon yoksa, LTBE tedavisinin 19 yıl koruma sağladığı bildirilmektedir,
- **Sonuçta kaynak vaka sayısı azalmakta ve TB' un kontrolü sağlanmaktadır !!**

WHO YAKLAŞIM

- LTBE' lu olguların tümünün tedavisi mümkün olamayacağı için, TB hastalığı gelişme riski yüksek olan LTBE' lu kişilerin tanısı önceliklidir !!
- LTBE havuzunun küçültülmesi ve TB' un önlenmesi amacı ile, tüberküloz insidansının düşük olduğu ülkelerde de, tedavi verilebilir,
- LTBE tedavisi başlamadan önce TB hastalığı mutlaka dışlanmalıdır, çünkü yetersiz tedavi, ilaç direnci gelişimi ile sonuçlanabilir !!

Primary target countries for the guidelines on LTBI management*

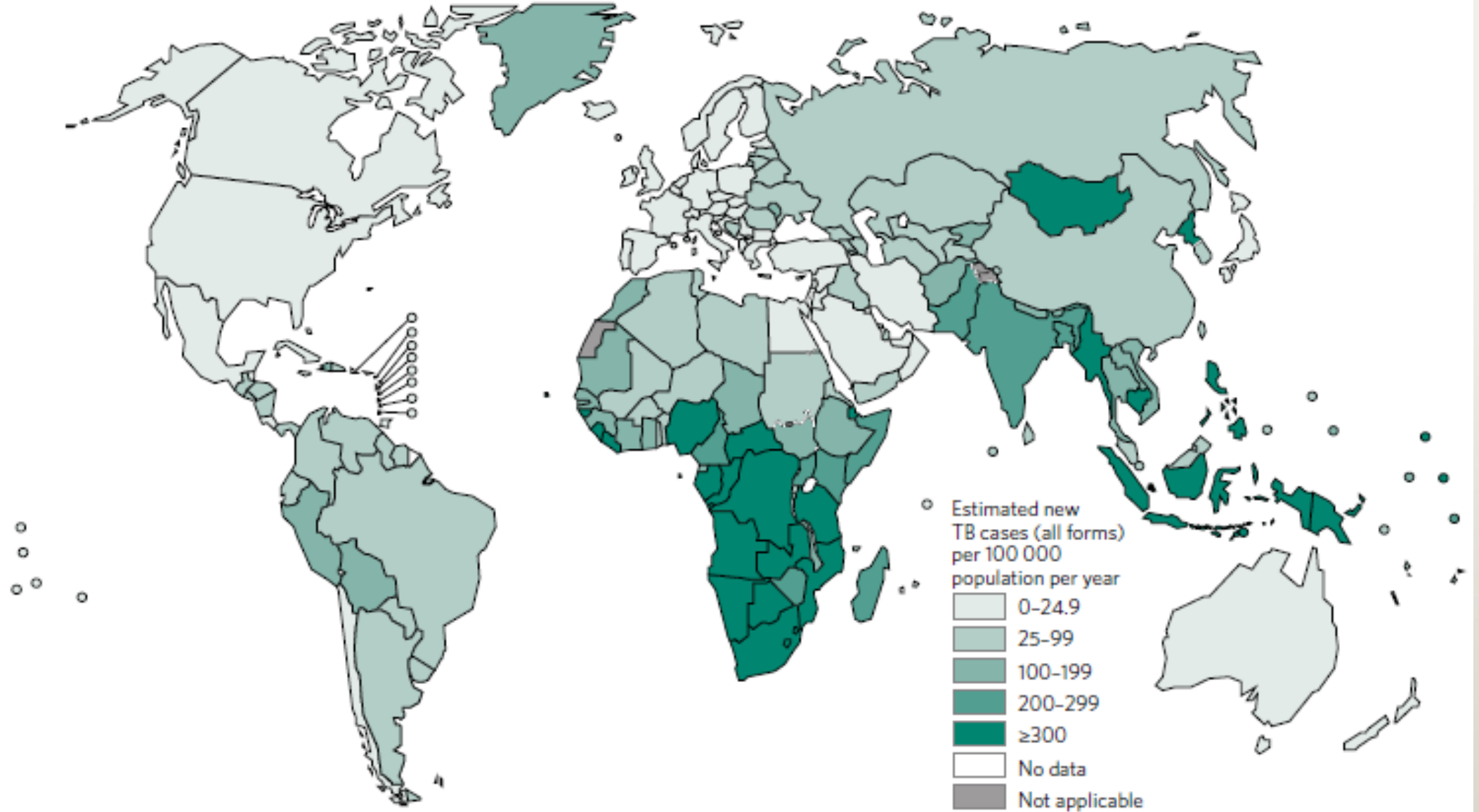
Country name	Income status	Estimated TB incidence per 100 000 (2013)	Country name	Income status	Estimated TB incidence per 100 000 (2013)
Albania	upper-middle	18	Croatia	high	13
Algeria	upper-middle	81	Cuba	upper-middle	9.3
American Samoa	upper-middle	18	Curaçao	high	1.4
Andorra	high	7.3	Cyprus	high	5.8
Antigua and Barbuda	high	13	Czech Republic	high	5.5
Argentina	upper-middle	24	Denmark	high	7
Aruba	high	12	Dominica	upper-middle	4.8
Australia	high	6.2	Dominican Republic	upper-middle	60
Austria	high	8.4	Ecuador	upper-middle	56
Azerbaijan	upper-middle	85	Estonia	high	22
Bahamas	high	9.8	Fiji	upper-middle	36
Bahrain	high	18	Finland	high	5.7
Barbados	high	1.4	France	high	8.8
Belarus	upper-middle	70	French Polynesia	high	22
Belgium	high	9.1	Germany	high	5.8
Belize	upper-middle	37	Greece	high	5
Bermuda	high	0	Grenada	upper-middle	4.1
Bosnia and Herzegovina	upper-middle	46	Guam	high	33
Brazil	upper-middle	46	Hungary	upper-middle	18
Brunei Darussalam	high	58	Iceland	high	3.6
Bulgaria	upper-middle	29	Iran (Islamic Republic of)	upper-middle	21
Canada	high	5	Iraq	upper-middle	45
Cayman Islands	high	9.8	Ireland	high	8.8
Chile	high	16	Israel	high	5.8
China	upper-middle	70	Italy	high	5.7
China, Hong Kong SAR	high	76	Jamaica	upper-middle	6.6
China, Macao SAR	high	88	Japan	high	18
Colombia	upper-middle	32	Jordan	upper-middle	5.8
Costa Rica	upper-middle	11	Korea, Republic of	high	97
			Kuwait	high	24
			Latvia	high	50

* For practical purposes (such as analysis of systematic reviews) these countries were labelled as Category A countries whereas the rest of the countries were labelled Category B.

Country name	Income status	Estimated TB incidence per 100 000 (2013)	Country name	Income status	Estimated TB incidence per 100 000 (2013)
Lebanon	upper-middle	16	Spain	high	13
Libya	upper-middle	40	St. Kitts and Nevis	high	0
Lithuania	high	65	Suriname	upper-middle	39
Luxembourg	high	8.7	Sweden	high	7.2
Malaysia	upper-middle	99	Switzerland	high	6.6
Maldives	upper-middle	40	The former Yugoslav Republic of Macedonia	upper-middle	17
Malta	high	11	Tonga	upper-middle	13
Mauritius	upper-middle	21	Trinidad and Tobago	high	21
Mexico	upper-middle	21	Tunisia	upper-middle	32
Monaco	high	2.1	Turkey	upper-middle	20
Montenegro	upper-middle	21	Turkmenistan	upper-middle	72
Netherlands	high	6.1	Turks and Caicos Islands	high	6.9
New Caledonia	high	19	United Arab Emirates	high	1.8
New Zealand	high	7.3	United Kingdom	high	14
Northern Mariana Islands	high	70	United States	high	3.3
Norway	high	8.2	Uruguay	high	30
Oman	high	11	US Virgin Islands	high	7.7
Palau	upper-middle	44	Venezuela (Bolivarian Republic of)	upper-middle	33
Panama	upper-middle	48			
Poland	high	22			
Portugal	high	26			
Puerto Rico	high	1.6			
Qatar	high	40			
Romania	upper-middle	87			
Russian Federation	high	89			
Saint Lucia	upper-middle	5.7			
Saint Vincent and the Grenadines	upper-middle	24			
San Marino	high	1.5			
Saudi Arabia	high	14			
Serbia	upper-middle	18			
Seychelles	upper-middle	30			
Singapore	high	47			
Sint Maarten	high	5.1			
Slovakia	high	7.7			
Slovenia	high	7.5			

WHO, 2015

Estimated TB incidence rates, 2015



TEDAVİ ÖNCESİNDE !

- LTBE saptanan çocuklar, tedavi başlamadan önce, TB yönünden araştırılmalıdır,
- Önceden koruyucu tedavi alıp almadığı, aldı ise tedavi süresi sorgulanmalıdır,
- Önceden koruyucu tedavi alan bir çocuğun, yeniden teması yoksa koruyucu tedavi alması gerekmez,
- İmmün supresif tedavi alacak olan çocuklar tedavi öncesi, LTBE için test edilmelidir, bu tedavi reaktivasyonuna yol açarak, aktif hastalık ile sonuçlanır,
- HIV enfekte çocuklar, TB açısından test edilmeli, takip edilmelidir.

HANGİ ÇOCUKLAR TEDAVİ EDİLMELİ ?

- Tüberküloz tanısı alan erişkin ile yakın teması olanlar,
- Herhangi bir nedenle yapılan tarama sonucu, TDT veya IGRA testleri pozitif bulunanlar,
- Son 2 yıl içinde TDT >6 mm (BCG yapılmaksızın),
- TDT pozitif olan (>5 mm) riskli çocuklar (diyabet, uzun süreli steroid tedavisi alanlar, immunsupresif tedavi alanlar, hematolojik veya RES malignitesi olanlar, kr. Böbrek hastaları, HIV pozitif hastalar, ağır malnütrisyonu olanlar...),
- Anti-tümör nekrozis faktör (TNF) veya diğer biyolojik ilaçlara başlamadan önce, LTBE açısından değerlendirme yapılır, pozitif olanlara tedavi verilir,



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ
TANI ve TEDAVİ
REHBERİ

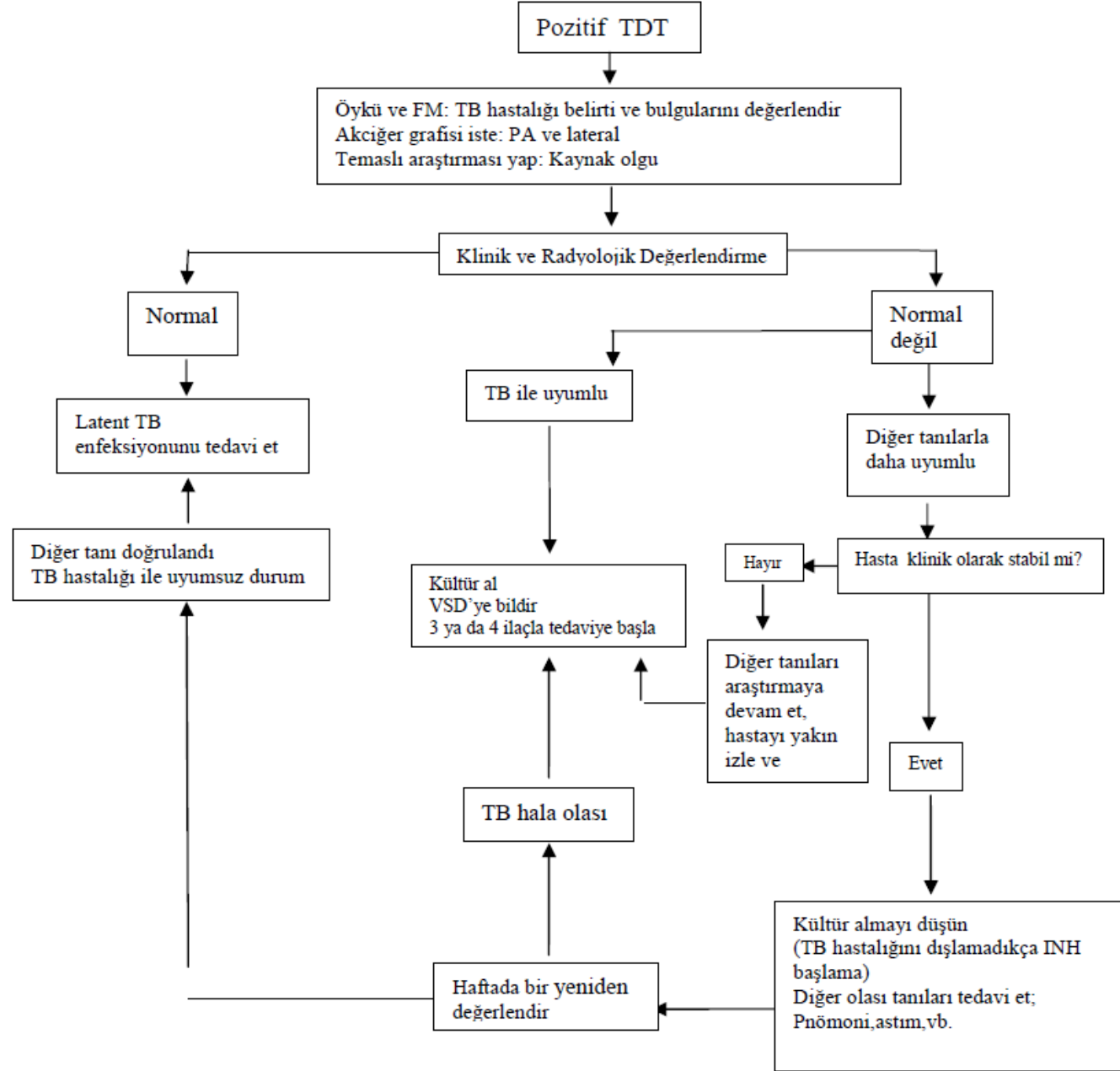
ÇOCUKLARDA KORUMA TEDAVİSİ ENDİKASYONLARI

- Bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın teması olanlar (TDT sonucuna bakılmaksızın),
- Tüberküloz olmayan, TDT pozitif 15 yaş altı çocuklar,
- BCG aşısız, TDT 10 mm üzeri olanlar,
- BCG aşıllı TDT 15 mm üzeri olanlar,
- Bağışıklığı baskılayan hastalığı olan ya da bağışıklığı baskılayan tedavi alanlarda TDT 5 mm ve üzeri olanlar,
- Tüberkülozlu anneden doğan bebekler,
- TDT konversiyonu (son 2 yılda BCG aşısı yapılmaksızın TDT 6 mm artan veya pozitifleşenler)



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ TANI ve TEDAVİ REHBERİ



LTBE TEDAVİSİ

Drug regimen	Dose per body weight	Maximum dose
Daily Isoniazid alone for 6 or 9 months	Adults = 5 mg/kg Children = 10 mg/kg	300 mg
Daily Rifampicin alone for 3-4 months	Adults = 10 mg/kg Children = 10 mg/kg	600 mg
Daily isoniazid plus rifampicin for 3-4 months	Isoniazid Adults = 5 mg/kg Children = 10 mg/kg Rifampicin Adults and children = 10 mg/kg	Isoniazid = 300 mg Rifampicin = 600 mg
Weekly rifapentine plus isoniazid for 3 months (12 doses)	Adults and Children Isoniazid: 15 mg/kg Rifapentine (by body weight): 10.0-14.0 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	Isoniazid = 900 mg Rifapentine = 900 mg



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ
TANI ve TEDAVİ
REHBERİ

ÇOCUKLARDA KORUMA TEDAVİSİ (TB Tanı ve Tedavi Rehberi 2011)

- **İzoniiazid** (10 mg/kg, max.300 mg) en az 6 ay süre ile günlük verilir, bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9-12 ay,
- Kaynak vaka İzoniiazid dirençli ise **Rifampisin** 4 ay süre ile verilir (10 mg/kg, max.600 mg),
- İzoniiazid ve Rifampisin direnci olan erişkinler ile temaslı çocuklara **Pirazinamid ve Etambutol** ile koruyucu tedavi yapılır (6-12 ay),
- İzoniiazid, Rifampisin ve Etambutol direnci olan durumlarda **Pirazinamid ve Kinolon kombinasyonu** ile koruyucu tedavi yapılır, bağışıklık sistemi normal olanlarda 6 ay, baskılanmış olanlarda 9 ay süre ile uygulanır,
- İzoniiazid başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınmalıdır,
- İlaçların yan etkileri hakkında bilgi verilmeli, yan etkilere ait semptomlar olduğunda doktora başvurması önerilmelidir.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ
TANI ve TEDAVİ
REHBERİ

LTBE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇ DOZLARI

Tedavi	Günlük doz	Max.doz/gün	Tedavi süresi
İsoniazid	10-15 mg/kg	300 mg tek doz	6-9 ay
Rifampisin	10-15 mg/kg	600 mg tek doz	4 ay
Pirazinamid	20-40 mg/kg	2 gr tek doz	6-12 ay
Etambutol	15-25 mg/kg	1.5 gr tekdoz	6-12 ay
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800 mg iki dozda	6-9 ay
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750 mg tek doz	6-9 ay
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400 mg tek doz	6-9 ay



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ
TANI ve TEDAVİ
REHBERİ

KORUMA TEDAVİSİNİN İZLEMİ

- Tedaviye başlandıktan sonra 2-3 aylık aralar ile kontroller yapılır,
- **Tedaviye uyum değerlendirilir,**
- Kontrollerde tüberküloz hastalığına ve ilaç yan etkilerine ait sorgulama ve fizik muayene yapılır,
- TB hastalı şüphesi varsa, AC grafisi çekilir ve gerekirse ileri araştırmalar yapılır,
- **Sağlıklı çocuklarda İzoniyazide bağlı hepatotoksisite nadir görüldüğünden, KC enzimlerinin rutin izlenmesine gerek yoktur,**
- Koşullar uygunsa koruma tedavisinin direkt gözlem altında verilmesi uygundur.

KORUMA TEDAVİSİNE UYUM

- LTB enfeksiyonlarında, uzun süreli koruma tedavisine uyum zayıftır,
- **Kısa süreli tedavilerde uyum artmaktadır,**
- Afrika'da yapılan bir çalışmada tedaviye uyum %44.2 bulunmuş,
- 6 ay İzoniazid alanlarda uyum %27.6
- 3 ay INH+Rifampisin alanlarda uyum %69.6 bulunmuş,
- 3 ay, haftada bir İzoniazid+Rifapentin alanlarda uyum %88.1
- 9 ay İzoniazid alanlarda uyum %80.9 bulunmuş.

TÜBERKÜLOZLU ANNEDEN DOĞAN BEBEKLER

- Konjenital tüberküloz araştırılır (FM, AC grafisi, TDT, AMS, gerekirse LP), hastalık varsa tedavi,
- Bebekte aktif hastalık yok, TDT negatif : İsoniyazid ile koruma tedavisi başlanır, 3 ay sonra tekrar değerlendirilir,
- TDT negatif, koruma tedavisi kesilir, BCG aşısı yapılır,
- TDT pozitif, bebekte aktif hastalık araştırılır,
- Hastalık yoksa koruma tedavisi 6 aya tamamlanır,
- Mümkünse anne tedavi alırken iki hafta izolasyon !!



REVIEW ARTICLE

The Utility of an Interferon Gamma Release Assay for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Disease in Children

A Systematic Review and Meta-analysis

Shiqing Mackenzie, BSc,* Charles Shey Wynne, MD,*† Yulrick Gonzalez-Angulo, BSc,*† Mark Haberler, MD,*† Stella Mayo, MB ChB, WRc, Harlow, FCP (Paed),*† Hassan Mohamed, MMed,*†

Background: The utility of interferon gamma release assays (IGRAs) for the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) and disease in children has been reviewed in adults. However, evidence on the use of a single IGRAs in children is limited. We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the utility of IGRAs for the diagnosis of LTBI and disease in children. **Methods:** We searched PubMed for studies published before January 2010 that reported the diagnostic accuracy of IGRAs in children. We compared IGRAs with tuberculin skin tests (TSTs) and chest X-rays (CXRs) for the diagnosis of LTBI and disease in children. **Results:** We included 20 studies in this review. These studies reported the sensitivity and specificity of IGRAs for the diagnosis of LTBI and disease in children. The sensitivity of IGRAs for the diagnosis of LTBI was 85% (95% CI 78–92) and the specificity was 92% (95% CI 88–96). The sensitivity of IGRAs for the diagnosis of disease was 88% (95% CI 82–94) and the specificity was 95% (95% CI 91–99). **Conclusion:** IGRAs have a high sensitivity and specificity for the diagnosis of LTBI and disease in children. They are a valuable tool for the diagnosis of LTBI and disease in children. **Key words:** TST, QuantiFERON, tuberculosis, children, systematic review.



Guidelines on the management of latent tuberculosis infection

CLINICAL REVIEW

Advances in Diagnosis of Tuberculosis Infection

Helen J. Chapman, MD, MPH

In the United States, latent tuberculosis infection (LTBI) is a major public health problem. It is estimated that one-third of the world's population is infected with Mycobacterium tuberculosis (MTB), resulting in 9 million new cases of tuberculosis (Tb) in children every year. In the United States, 10–15 million people are estimated to have LTBI, with 10–15 million children in the United States alone. The burden of TB is highest in low- and middle-income countries, where 2 billion people are estimated to have LTBI. In these countries, TB is a leading cause of death and disability. The World Health Organization (WHO) has set a goal of eliminating TB as a public health problem by 2050. To achieve this goal, it is essential to improve the diagnosis and treatment of TB. This review aims to summarize the recent findings in human and experimental TB research and to provide recommendations for the diagnosis and treatment of TB in children.

Latent tuberculosis: what the host "sees"?

Hannah P. Galeon · Joana L. Flynn

Abstract: Mycobacterium tuberculosis (MTB), the causative agent of tuberculosis, remains a major threat to global health as the leading cause of mortality and remains a major cause of disability. The pathogenesis of TB is complex, involving both host and bacterial factors. The host's immune response to MTB is critical for controlling the infection. However, in many individuals, the immune response is insufficient to eliminate the bacteria, leading to LTBI. This review aims to summarize the recent findings in human and experimental TB research and to provide recommendations for the diagnosis and treatment of TB in children.

Latent Tuberculosis Infection:



A Guide for Primary Health Care Providers



Latent tuberculosis infection (LTBI) remains a major threat to global health. It is estimated that one-third of the world's population is infected with Mycobacterium tuberculosis (MTB), resulting in 9 million new cases of tuberculosis (Tb) in children every year. In the United States, 10–15 million people are estimated to have LTBI, with 10–15 million children in the United States alone. The burden of TB is highest in low- and middle-income countries, where 2 billion people are estimated to have LTBI. In these countries, TB is a leading cause of death and disability. The World Health Organization (WHO) has set a goal of eliminating TB as a public health problem by 2050. To achieve this goal, it is essential to improve the diagnosis and treatment of TB. This review aims to summarize the recent findings in human and experimental TB research and to provide recommendations for the diagnosis and treatment of TB in children.

Review Article

Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence

A. Trajman,^{1,2} R. E. Steffen,³ and D. Menzies³

¹ Santa Rita University, 2076-000 Rio de Janeiro, RJ, Brazil
² Federal University of Rio de Janeiro, Av. Pasteur, 274, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
Correspondence should be addressed to A. Trajman, astra@unirio.br

Received 5 October 2011; Accepted 10 January 2012
Academic Editor: Jonathan Gibb
Copyright © 2012 A. Trajman et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. Introduction
Tuberculosis (Tb) is an important cause of morbidity and mortality worldwide [1]. Governmental and non-governmental organizations have invested in the control of Tb, leading to a decline in disease incidence and mortality [2]. One billion people are estimated to have latent tuberculosis infection (LTBI) in the world population, however, less than 10% of these individuals are being treated [3]. The World Health Organization (WHO) has set a goal of eliminating TB as a public health problem by 2050. To achieve this goal, it is essential to improve the diagnosis and treatment of TB. This review aims to summarize the recent findings in human and experimental TB research and to provide recommendations for the diagnosis and treatment of TB in children.

2. Tuberculin Skin Testing
The tuberculin skin test (TST) is a traditional method for the diagnosis of LTBI. It involves the intradermal injection of purified protein derivative (PPD) into the forearm. A positive result is indicated by a raised area at the injection site. The TST is simple, inexpensive, and widely available. However, it has several limitations, including low specificity and sensitivity, and the inability to distinguish between active and latent TB. The TST is also affected by non-tuberculous mycobacteria (NTM) infections and by the BCG vaccine. The TST is a valuable tool for the diagnosis of LTBI in children, but it is essential to interpret the results in the context of the child's clinical history and risk factors.

Latent tuberculosis infection in children: diagnostic approaches

V. Annamalai · G. Sydnou · M. Mavrić · M. N. Tolia

Received 14 October 2011; Accepted 13 December 2011; Published online 4 January 2012
© Springer Verlag 2012

Abstract: Tuberculosis (Tb) remains an important public health problem and a leading infectious cause of death. It is important for TB control and elimination. The diagnosis of LTBI in both adults and children is complex, since there is no gold standard. The interferon gamma release assays (IGRAs) are the most accurate diagnostic tools for the diagnosis of LTBI. The IGRAs are more accurate than the TST and CXR. The IGRAs are also more specific than the TST and CXR. The IGRAs are a valuable tool for the diagnosis of LTBI in children. This review aims to summarize the recent findings in human and experimental TB research and to provide recommendations for the diagnosis and treatment of TB in children.

Introduction
Latent tuberculosis infection (LTBI) is the clinical state characterized by the presence of latent Mycobacterium tuberculosis (Mtb) in the body. LTBI is a common condition, affecting approximately one-third of the world's population. The diagnosis of LTBI is essential for the control and elimination of TB. The IGRAs are the most accurate diagnostic tools for the diagnosis of LTBI. The IGRAs are more accurate than the TST and CXR. The IGRAs are also more specific than the TST and CXR. The IGRAs are a valuable tool for the diagnosis of LTBI in children. This review aims to summarize the recent findings in human and experimental TB research and to provide recommendations for the diagnosis and treatment of TB in children.



TÜBERKÜLOZ TANISI ve TEDAVİ REHBERİ

TEŞEKKÜR EDERİM...

