

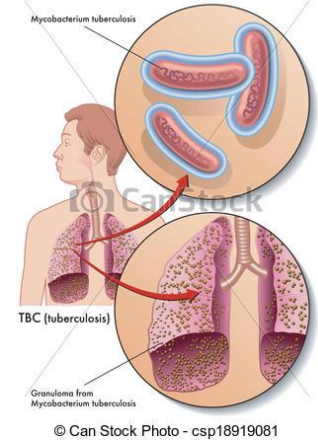
TÜBERKÜLOZ



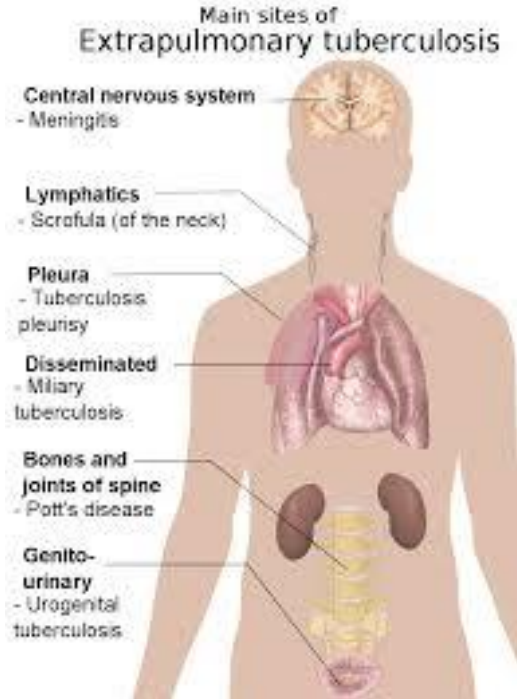
Doç. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı
Göğüs Hastalıkları AD

Tanım

- Tüberküloz, başta akciğerler olmak üzere hemen her organı/dokuyu tutabilen, dokuda kazeifikasyon nekrozu içeren tipik granülomlar oluşturmasıyla karakterize, bakteriyel bir kronik enfeksiyon hastalığıdır.



© Can Stock Photo - csp18919081



- Hastalık etkeni mikobakteriler cinsinden *Mycobacterium tuberculosis*'tir.

Tarihçe

- M.Ö. 8000 insan iskeletinde
- M.Ö. 3500-3000 Mısır mumyaları, insan iskeletleri vertebra lezyonları, psoas abseleri
- Hipokrat (M.Ö.460-375) “tükenme, erime” anlamında olan “phtisis”
- 17-18. yy’da sanayi devrimine paralel yoksul, yetersiz beslenme, kalabalık yaşama TB salgını

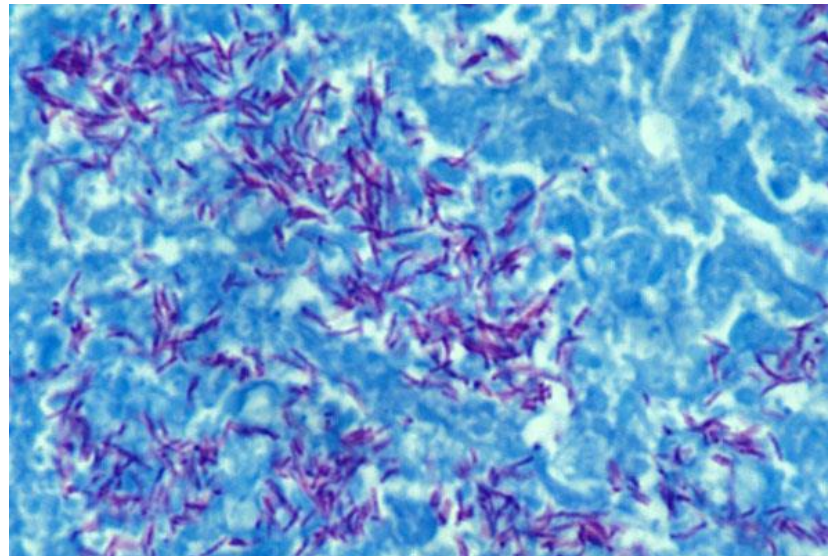


Library of Congress

Mycobacterium tuberculosis



Robert Koch 1882'de TB etkeni olan
Mycobacterium tuberculosis'i keşfetmiştir



- Fransa'da 1921'de Calmette ve Guerin tüberküloz aşısı **Bacillus Calmette-Guerin (BCG)**
- 1950'lerde ABD'de **streptomisin**.. 1952 Waksman Nobel
- 1952'de Roizek ve Selikof (ABD) **INH**'ın bulunması ile **TB artık kombine tedavi ile tedavi edilebilir bir hastalık**
- Etkin anti tüberküloz tedaviler ve kontrol programları sonucu azalmış ancak 1980'lerin ortasından itibaren yeniden artmaya başlamıştır

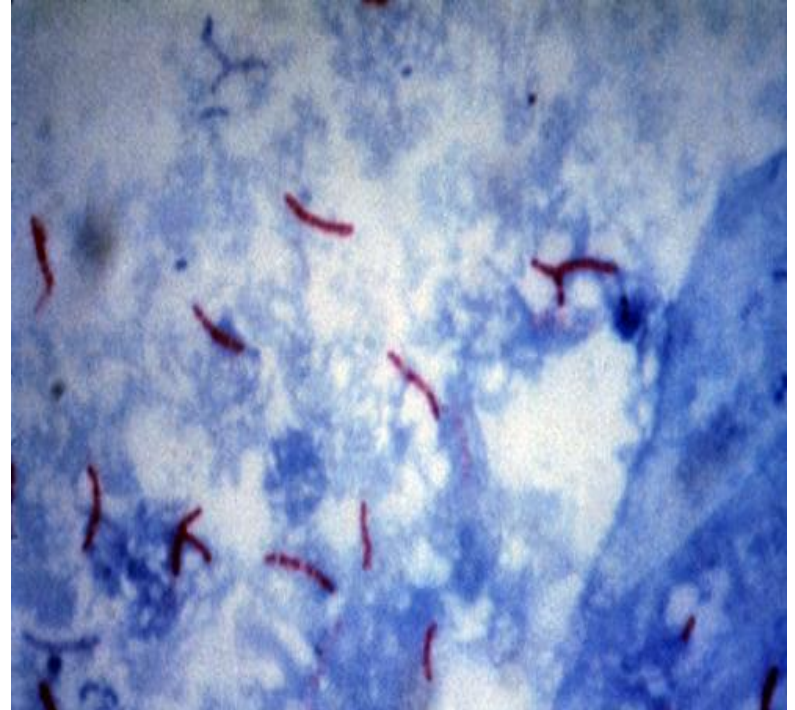
Mycobacterium tuberculosis

- Mikobakteriler sınıfında
- Hareketsiz, sporsuz, 1-4 μm intrasellüler basil
- Zorunlu aerob olmakla birlikte, ortamdaki çok az oksijen ile çoğalmadan varlığını sürdürebilen dayanıklı bir basildir
- Gram boyanmaz
- Asit ve alkolle muamele sonrası boyalarını bırakmazlar
Asit ve alkolle rezistan basil

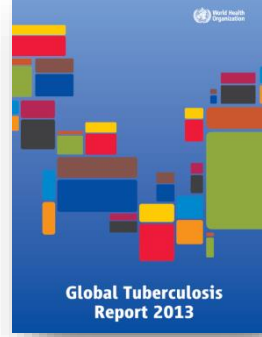


Mycobacterium tuberculosis

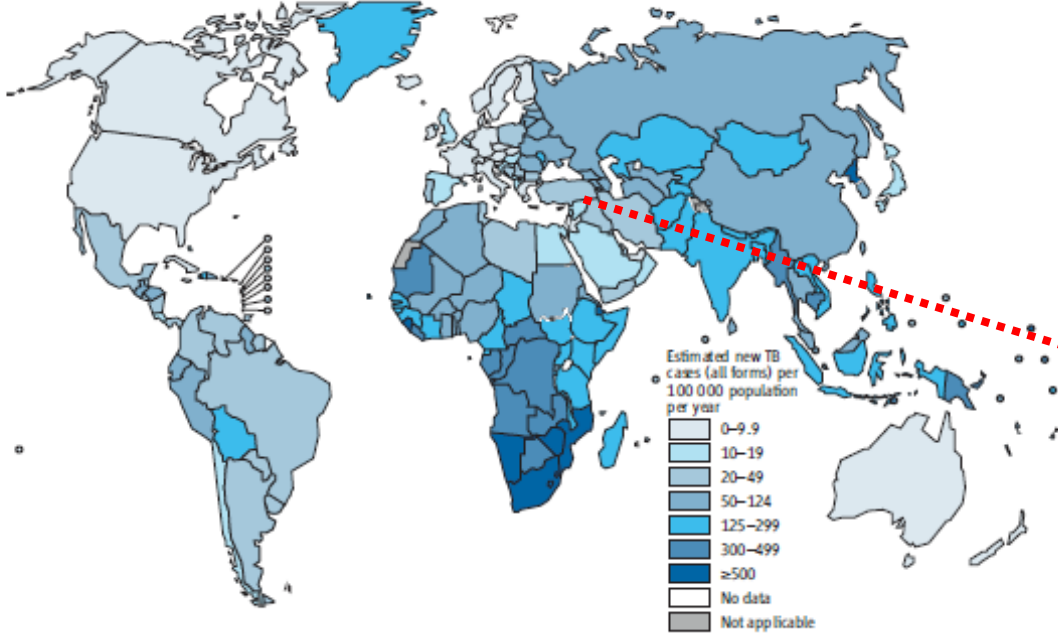
- Özel zenginleştirilmiş besiyerinde ürer, 3 - 8 haftada koloniler oluşur, üreme ısısı 35 - 37 °C
- Oksijenli ortamları severler ısıya ve güneş ışığına karşı dayanıksızdırlar
- Güneş ışığından korundukları zaman kuru balgamda 6-8 ay canlılıklarını koruyabilirler



Epidemiyoloji



Estimated TB incidence rates, 2012



EXCLUDING HIV		INCIDENCE (INCLUDING HIV)	
RATE ^a	NUMBER (THOUSANDS)		RATE ^a
167 (49–354)	1.6 (1.0–2.4)	81 (50–119)	
81 (33–150)	1.1 (0.930–1.4)	58 (47–69)	
61 (26–109)	0.85 (0.690–1.0)	41 (34–50)	
33 (9.8–70)	0.62 (0.560–0.680)	30 (27–33)	
26 (9.0–51)	0.44 (0.380–0.510)	21 (18–24)	
25 (10–48)	0.41 (0.360–0.480)	20 (17–23)	
26 (11–46)	0.39 (0.330–0.450)	18 (16–21)	
57 (20–95)	28 (25–32)	52 (46–59)	
58 (28–98)	26 (23–30)	45 (40–51)	
45 (22–76)	21 (18–23)	33 (29–37)	
28 (13–48)	23 (20–26)	34 (29–38)	
24 (11–42)	18 (16–21)	25 (22–29)	
24 (11–41)	17 (15–20)	24 (21–27)	
23 (11–40)	16 (14–18)	22 (19–25)	

- 8.7 milyon yeni vaka ve 1.4 milyon ölüm

Türkiye'nin 2012 yılı tahmini TB İnsidansı: Yüz binde 22

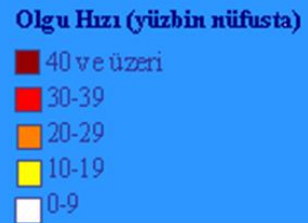
- Tüberküloz (TB) tüm dünyada özellikle düşük gelirli ülkelerde önemli mortalite ve morbidite nedeni

Türkiye’de verem savaşı dispanserlerine 2007’da kayıt edilen hasta sayıları

- Toplam hasta : 19.694
 - Olgu hızı : 27.9 / 100.000 nüfus
 - 2006’ya göre hasta sayısında değişme: -%4
- Yeni olgular : 17.781 (%90)
- Tedavi görmüşler : 1.913 (%10)
- Erkek hastalar : 12.381(%63)
- Kadın hastalar : 7.313 (%37)



Yeni olgularda illere göre olgu hızı



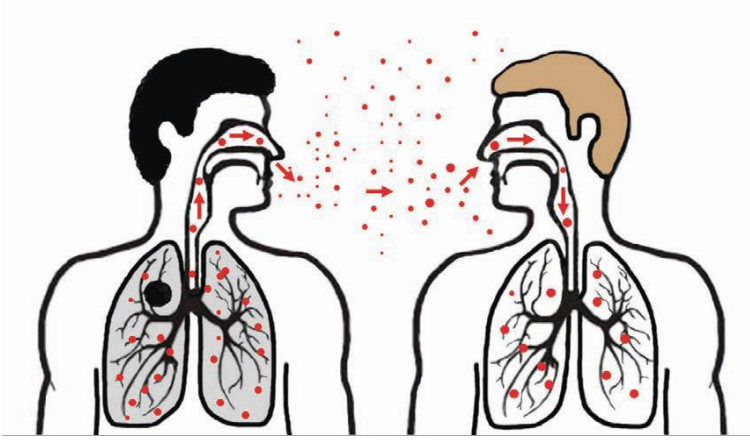
2009 RAPORU

Tüberkülozda Bulaşma ve Patogenez



Bulaşma

Damlacık çekirdeęi

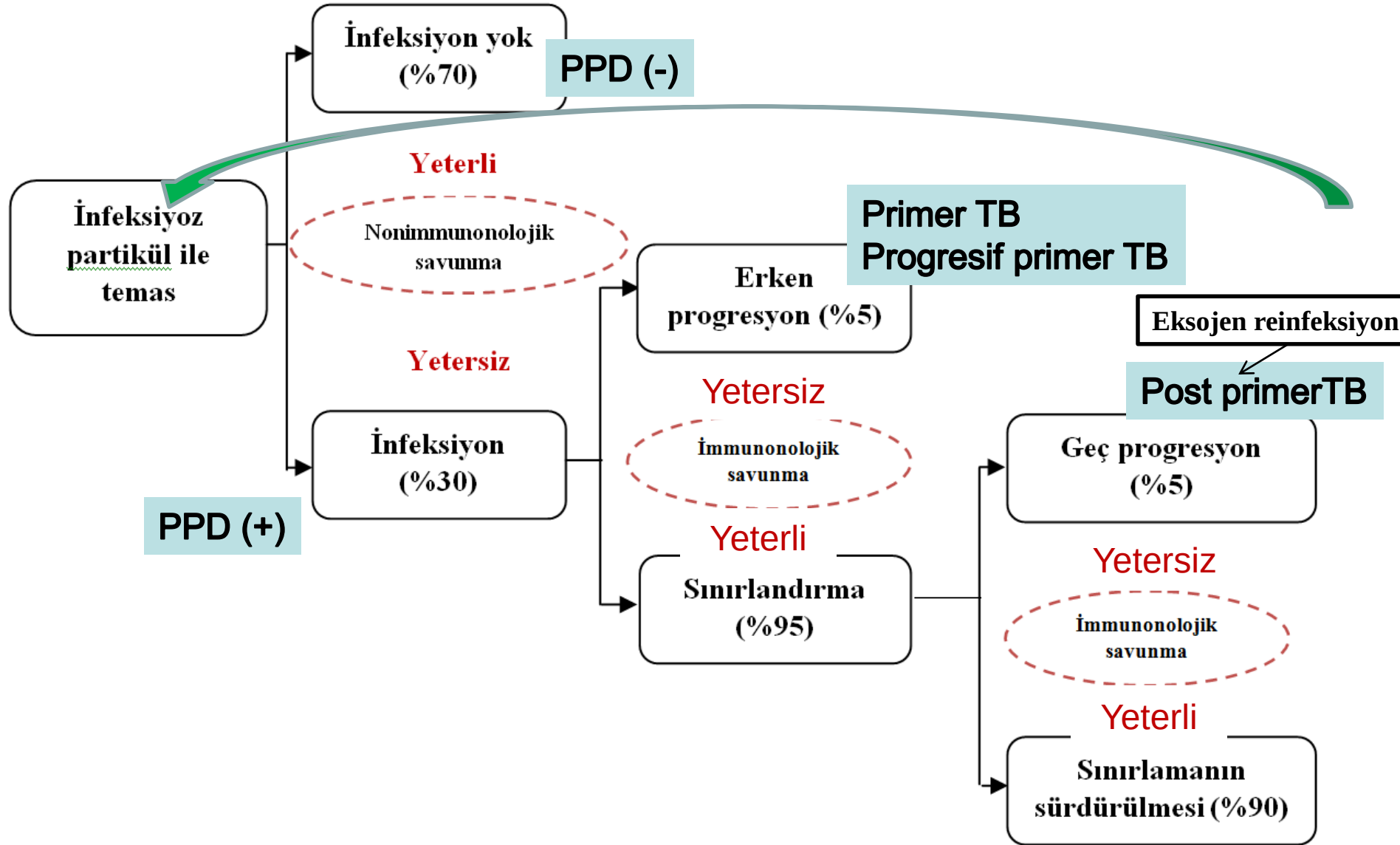


- Konuşma ile 0-210 partikül
-  ks rme ile 0-3.500 partikül
- Hapşırma ile 4.500-1.000.000 partikül çıkarılır.

Bulaşma, TB hastasının çıkardığı 1-5 mikron büyüklüğünde olan ve 1-3 canlı basil içeren taneciklerin (damlacık çekirdeği) solunmasıyla olur.

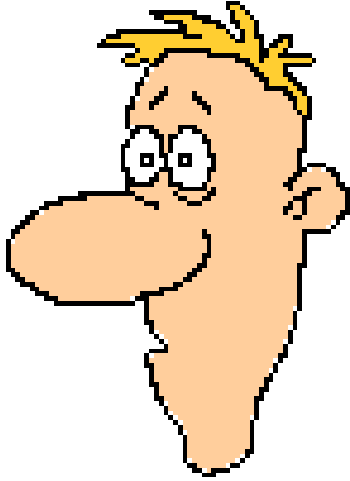
Tüberküloz basili ile karşılaşma sonrası infeksiyon ve hastalık gelişimi

Temas – İnfeksiyon – Hastalık döngüsü

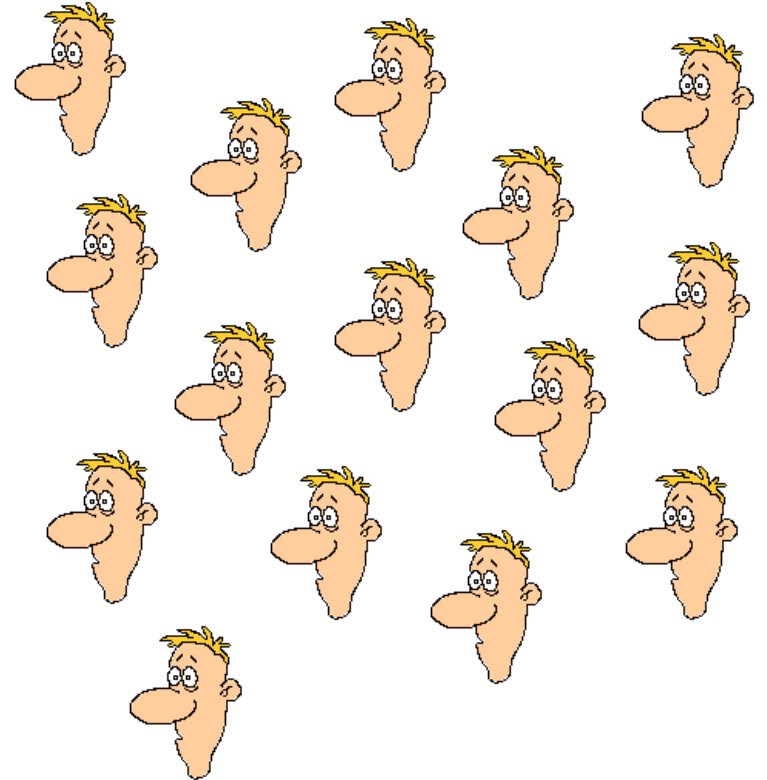
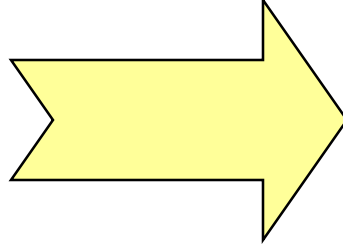


Tedavi olmayan bir tüberküloz hastası her yıl yaklaşık 10-15 kişiyi enfekte eder

(tedavi olmayan dirençli bir hasta da dirençli mikropları bulaştırır)



**TB hastası
İndeks vaka**



Tüberküloz enfeksiyonu ve tüberküloz hastalığı için risk faktörleri



- ❖ Yüksek TB prevalanslı yerde yaşamak
- ❖ TB basiliyle karşılaşma olasılığı
- ❖ Karşılaşma süresi
- ❖ Kişinin duyarlılığı

- ❖ AIDS (170 kat fazla risk)
- ❖ HIV enfeksiyonu (113 kat risk)
- ❖ Kanser, Diabetes Mellitus (3-16 kat risk)
- ❖ İlaç bağımlıları
- ❖ Kronik böbrek yetmezliği
- ❖ Düşük vücut ağırlığı (standarttan % 10 az olması)
- ❖ Enfekte olduktan sonraki sürenin uzunluğu

Tüberküloz Patogenezi

Patogenez Evreleri

I.Evre: İlk Karşılaşma

II.Evre: Erken Proliferasyon ve Yayım

III.Evre: Hücresel İmmünite ve Geç Tip Aşırı

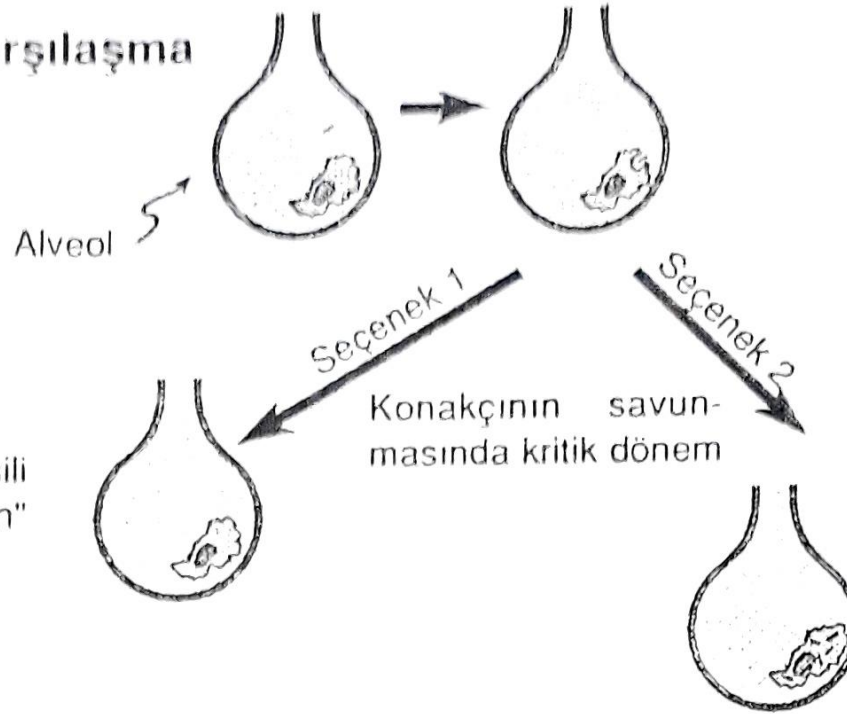
Duyarlılığın Gelişmesi

IV.Evre: Likefaksiyon, Kavitasyon, Basil

Proliferasyonu ve Endobronşiyal Yayım

I.Evre: Basille ilk karşılaşma

Evre I: İlk Karşılaşma



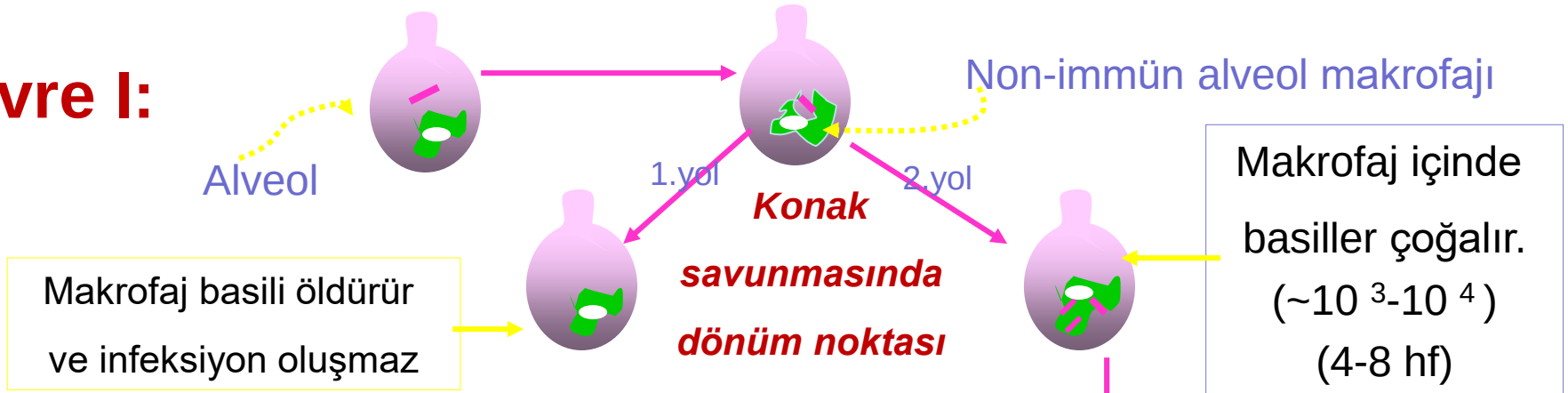
Basil, yerleşik, immün olmayan alveol makrofajı tarafından yutulur

Alveol makrofajı basili öldürebilir; "enfeksiyon" olmaz

Alveol makrofajında basil çoğalır

Tüberküloz Patogenezi

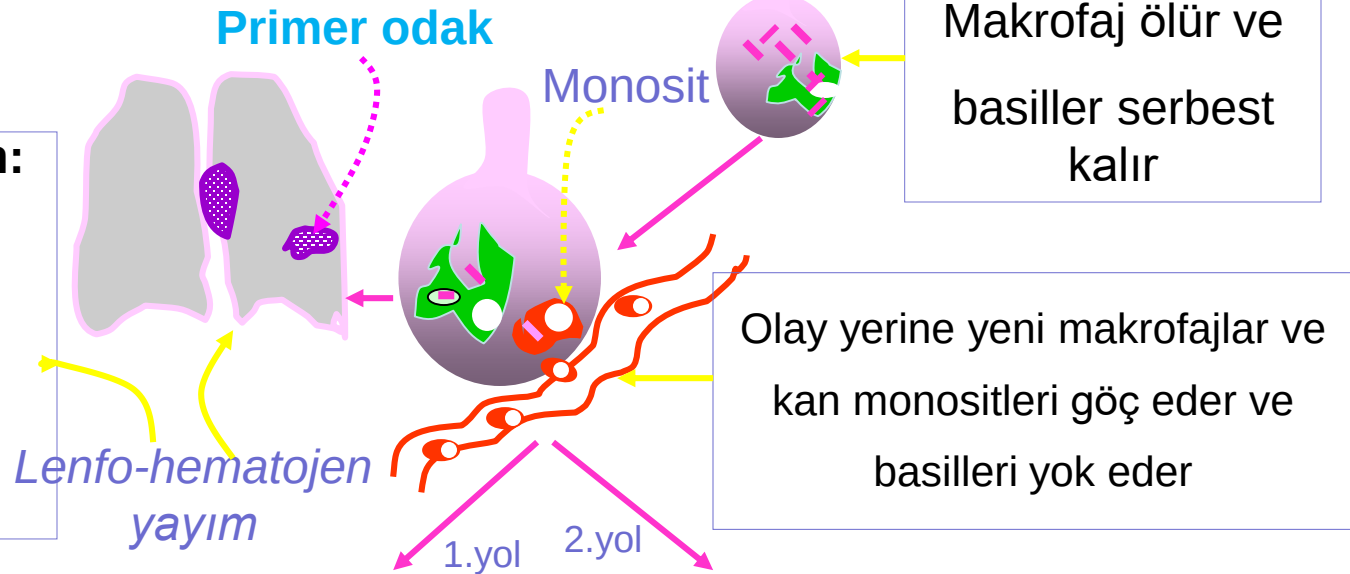
Evre I:



Evre II:

Primer hemotojen yayım:

- Akciğer apeksleri
- Böbrekler
- Epifizler
- Vertebra
- Meninks



Evre 3:

Hücresel İmmünite ve Geç Tip Aşırı Duyarlılığın Gelişmesi

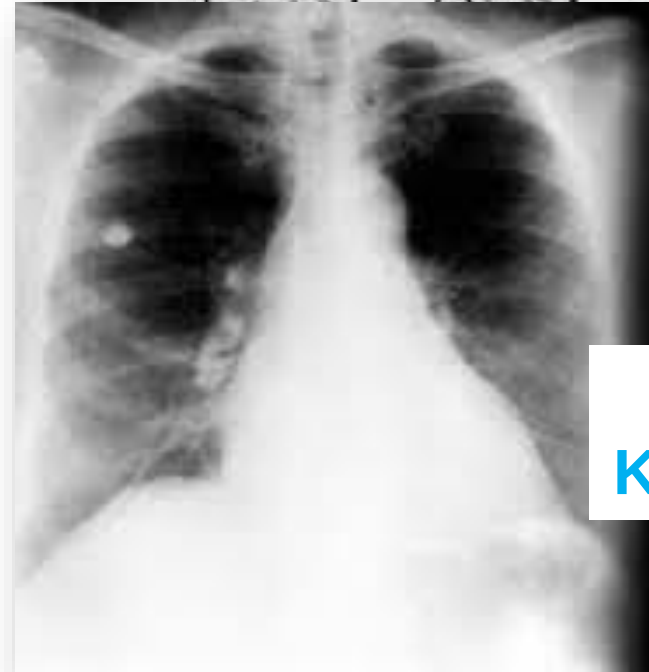
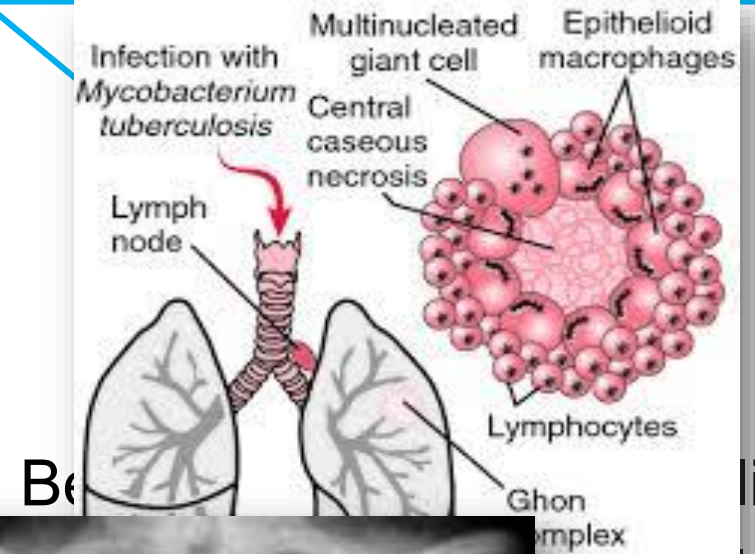
1.yol

- İmmün yanıt yeterli

Bakteri proliferasyonu durdurulur.

Primer ve yayım odakları minimal sekel doku bırakarak küçülür.

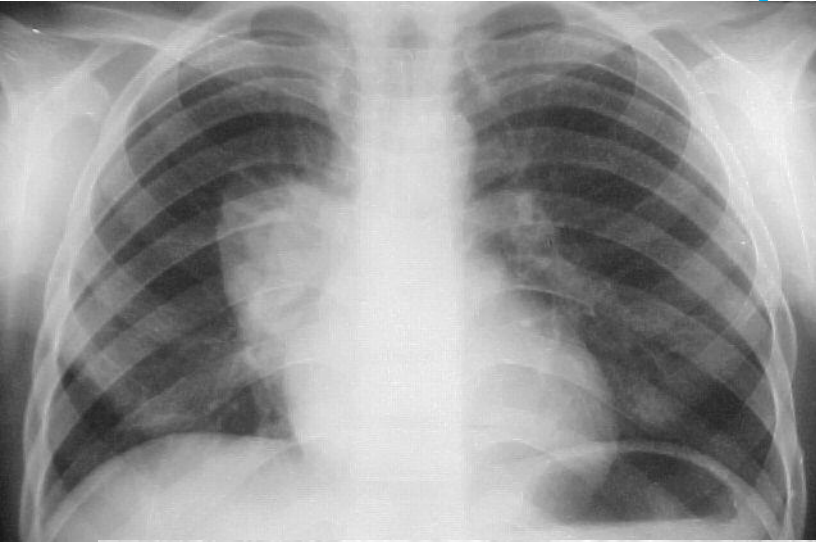
- Primer infeksiyon sorunsuz tamamlanmıştır
- PPD + olmuştur



er TB /
**Ghon
Kompleksi**

Evre 3:

Hücresel İmmünite ve Geç Tip Aşırı Duyarlılığın Gelişmesi

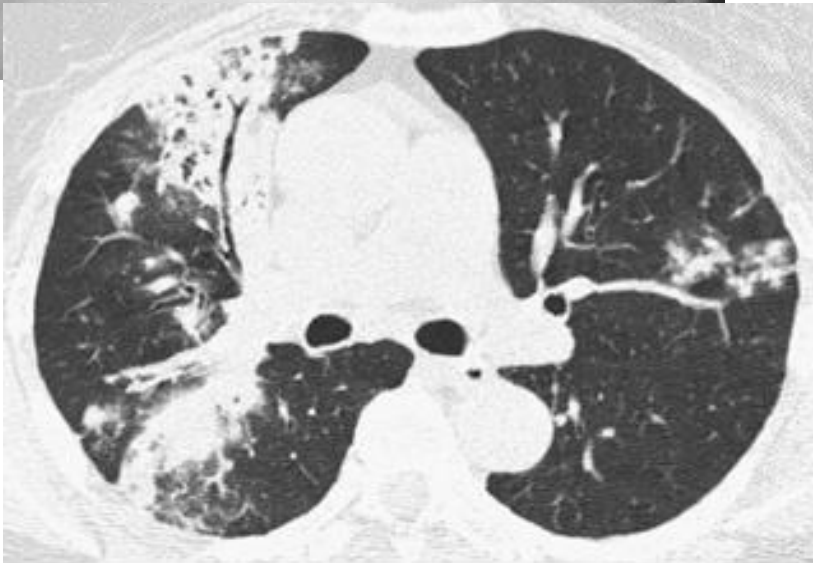


2.yol

• İmmün yanıt yetersiz

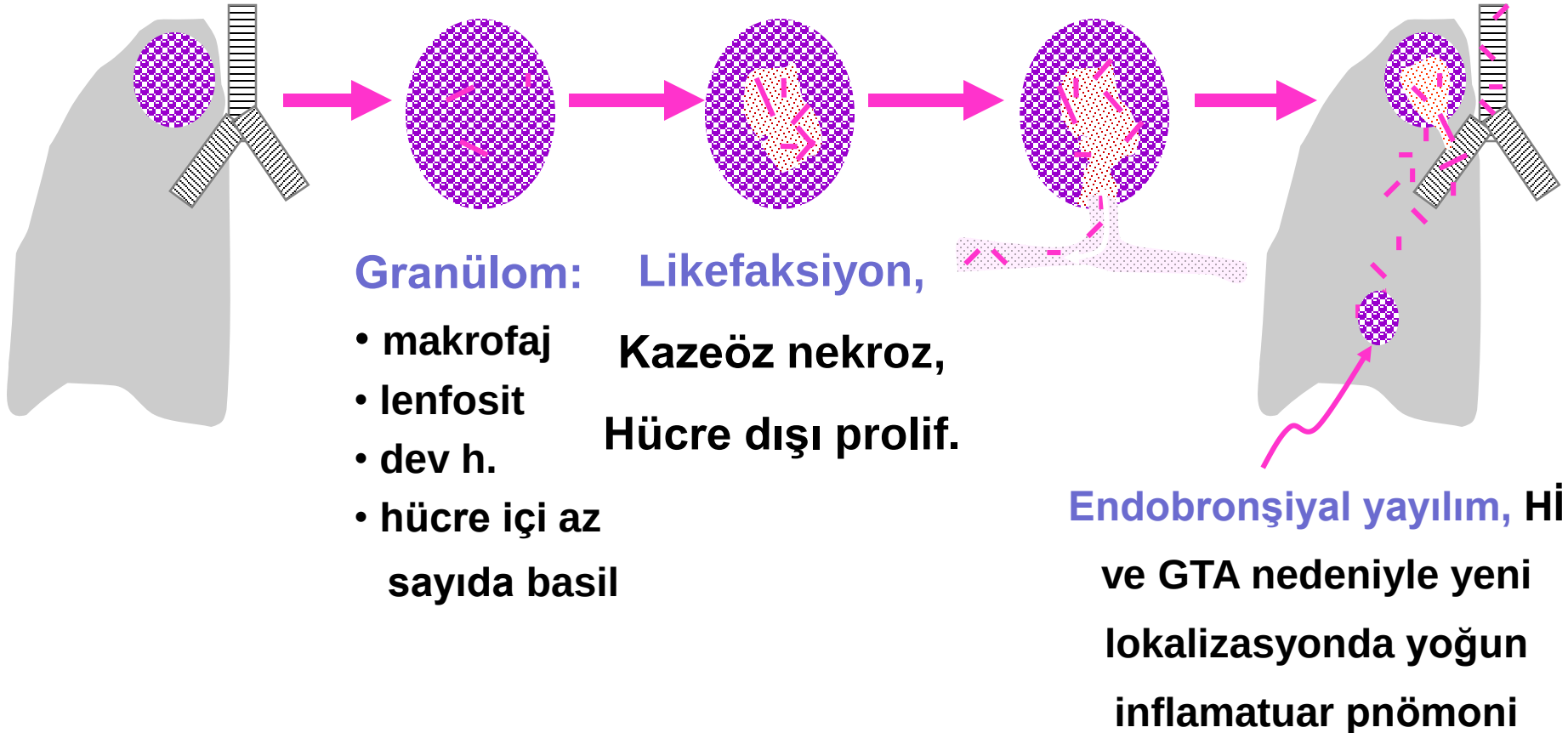
Bebekler, immün yetersizlik durumları, AIDS hastaları, ileri beslenme bozuklukları vb.

- Progresif primer TB /
- Ekstrapulmoner TB



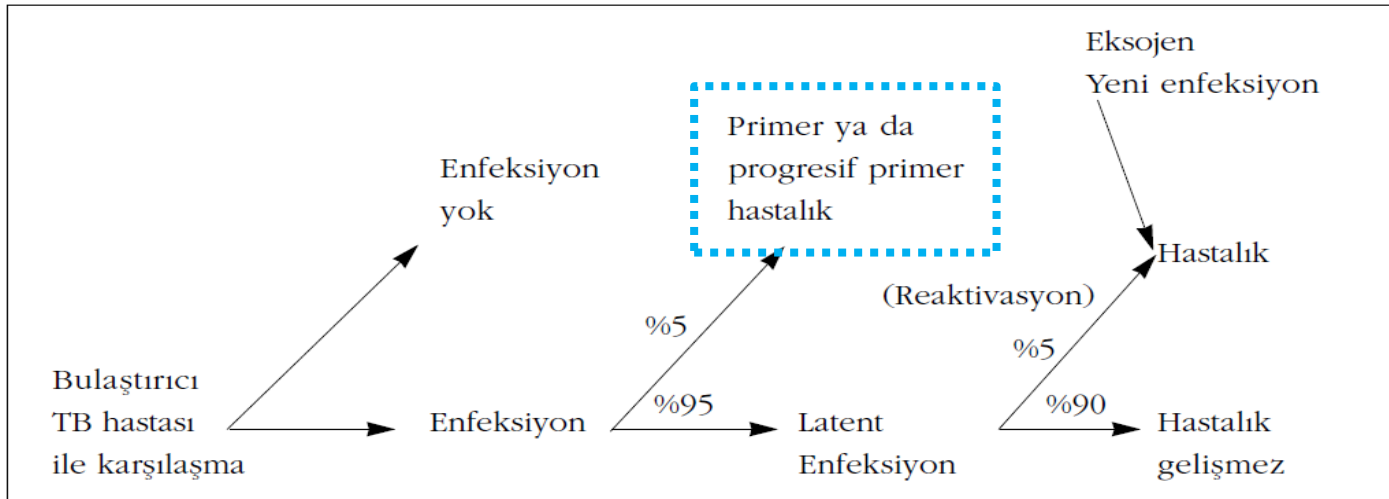
Tüberküloz Patogenezi

Evre IV: Likefaksiyon, Kavitasyon, Basil Proliferasyonu ve Endobronşiyal Yayılım



Progresif Primer Tüberküloz (Çocuk tipi tüberküloz)

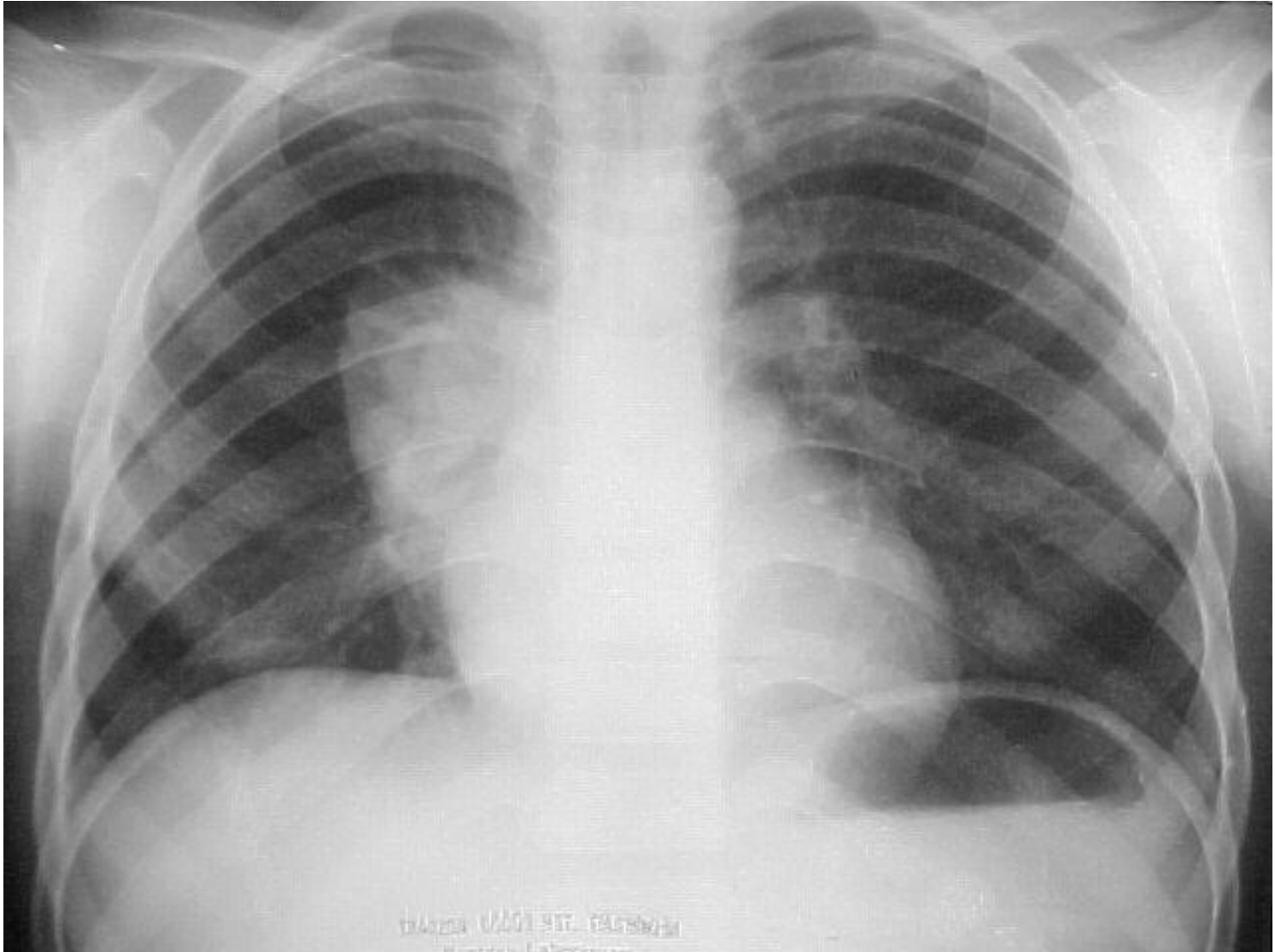
- Primer infeksiyonu takiben, infekte olan hastaların %5'inde progresif primer hastalık gelişmektedir
- TB'un yaygın olduğu toplumlarda primer TB daha çok çocukluk çağında ve yeni doğan döneminde
- İlerlemiş HIV gibi immun yetmezlikli olgularda



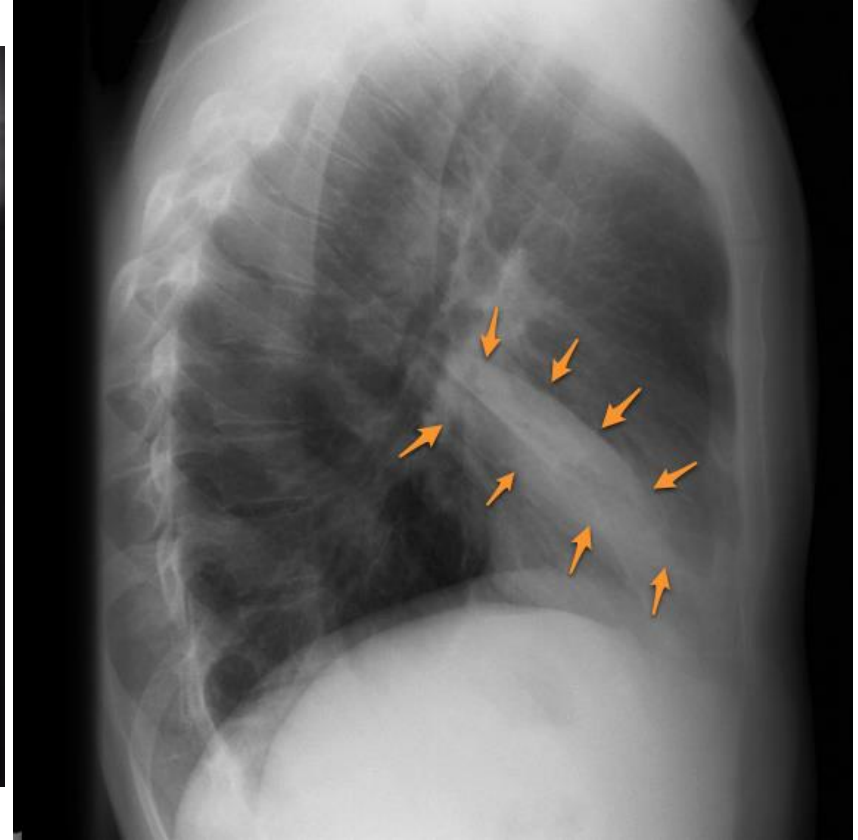
Progresif Primer Tüberküloz

- Parankimal konsolidasyon
- Tüberküloz lenfadenit (hiler, mediastinal, paratrakeal LAP)
- Buna bağlı komplikasyonlar (atelektazi, orta lob sendromu)
- Plevral effüzyon
- Milier tüberküloz
- Nadiren kavitasyon

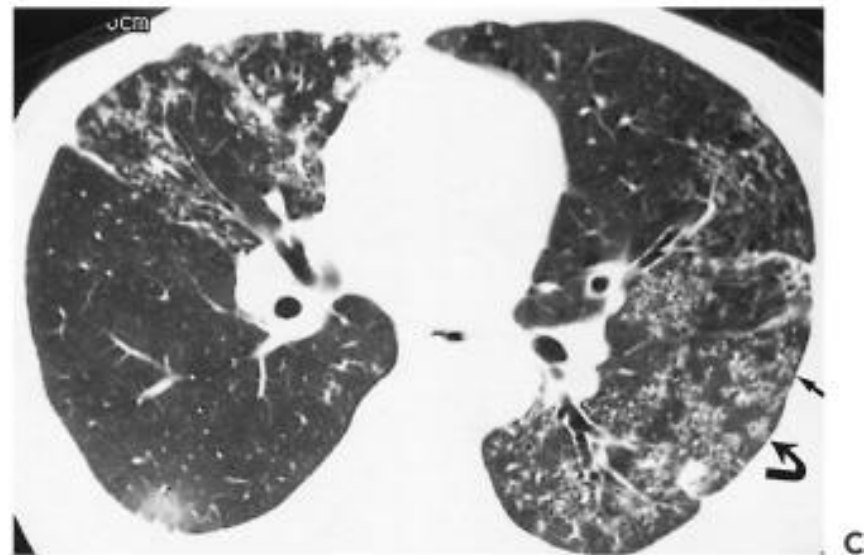
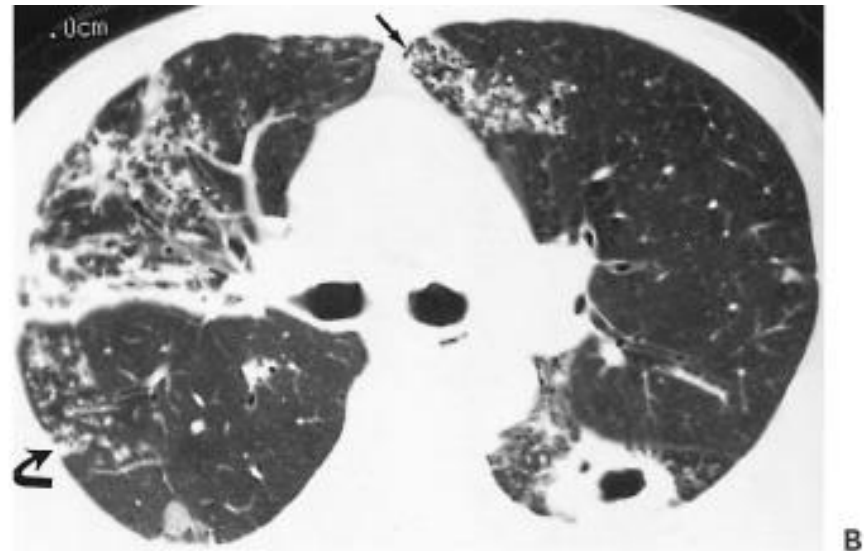
Progresif Primer Tüberküloz



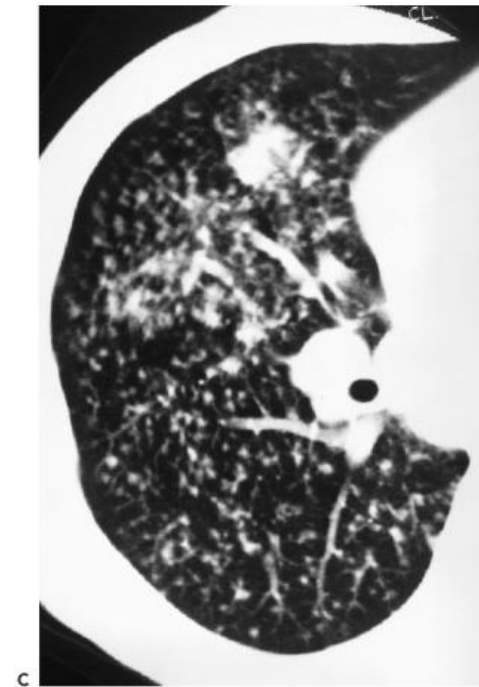
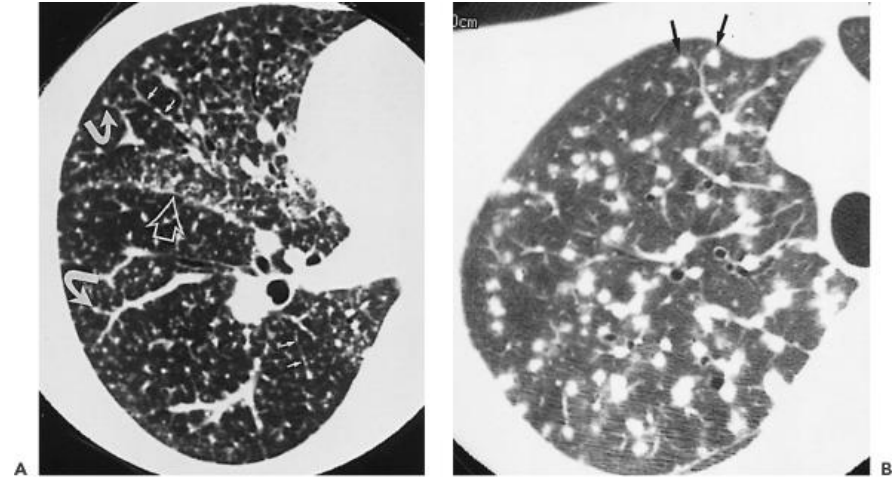
Progresif Primer Tüberküloz



Progresif Primer Tüberküloz



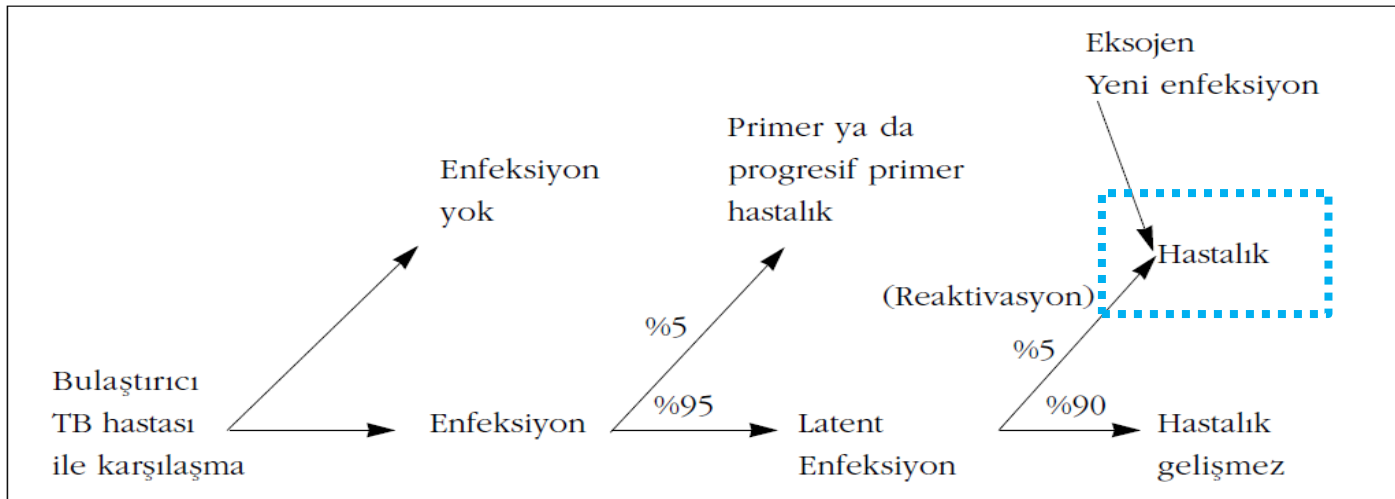
Miliyer Tüberküloz



Postprimer tüberküloz

(*Erişkin tipi tüberküloz*)

- Genellikle primer infeksiyondan haftalar ya da yıllar sonra akciğerlerin üst zonlarındaki latent infeksiyonun aktivasyonu ile oluşur.
- Postprimer tüberküloz ise daha çok erişkin dönemin hastalığıdır

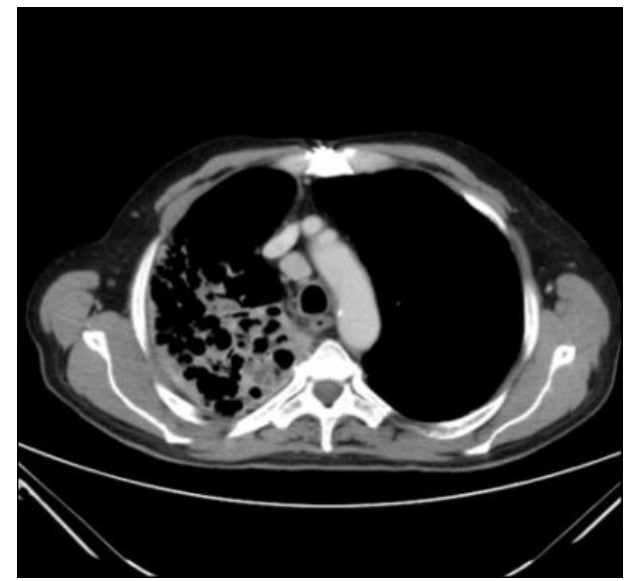


Postprimer tüberküloz

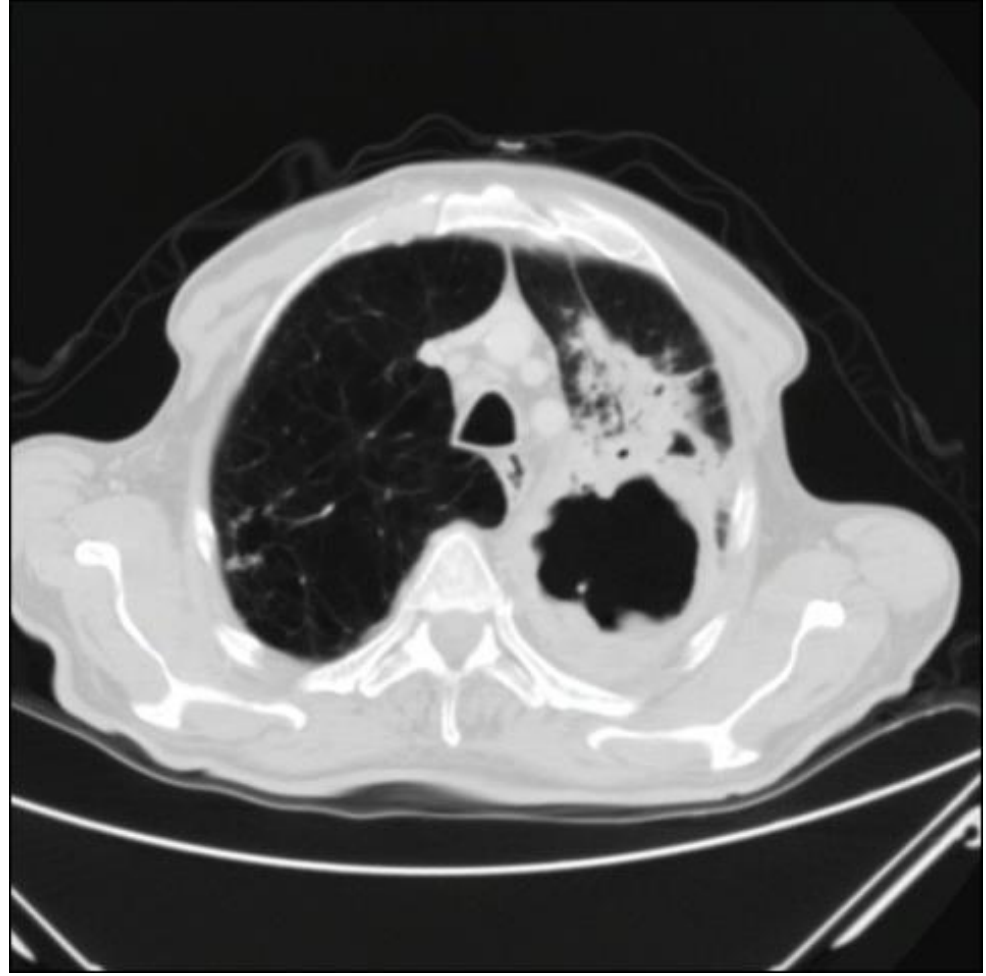
- Giderek artan **öksürük** *en sık* görülen bulgusudur.
- Başlangıçta kuru vasıfta olur daha sonra doku nekrozunun artması ile **balgam** çıkarma tabloya eklenir.
- **Ateş, kilo kaybı, iştahsızlık**
- **Gece terlemesi** sıklıkla görülebilir ve hastalar terleme sonrası ateşlerinin düştüğünü belirtir.
- **Ses kısıklığı** sık görülen bir bulgu değildir, epiglot-kord vokallerin tutulumunu düşündürmelidir.
- Çizgi şeklinde ya da az sayıda olguda masif **hemoptizi** görülebilir
- **Nefes darlığı**, hastalığın geç dönemlerinde (yaygın parenkimal tutulumu, pnömotoraks ve plevral sıvı nedeniyle)

Postprimer tüberküloz

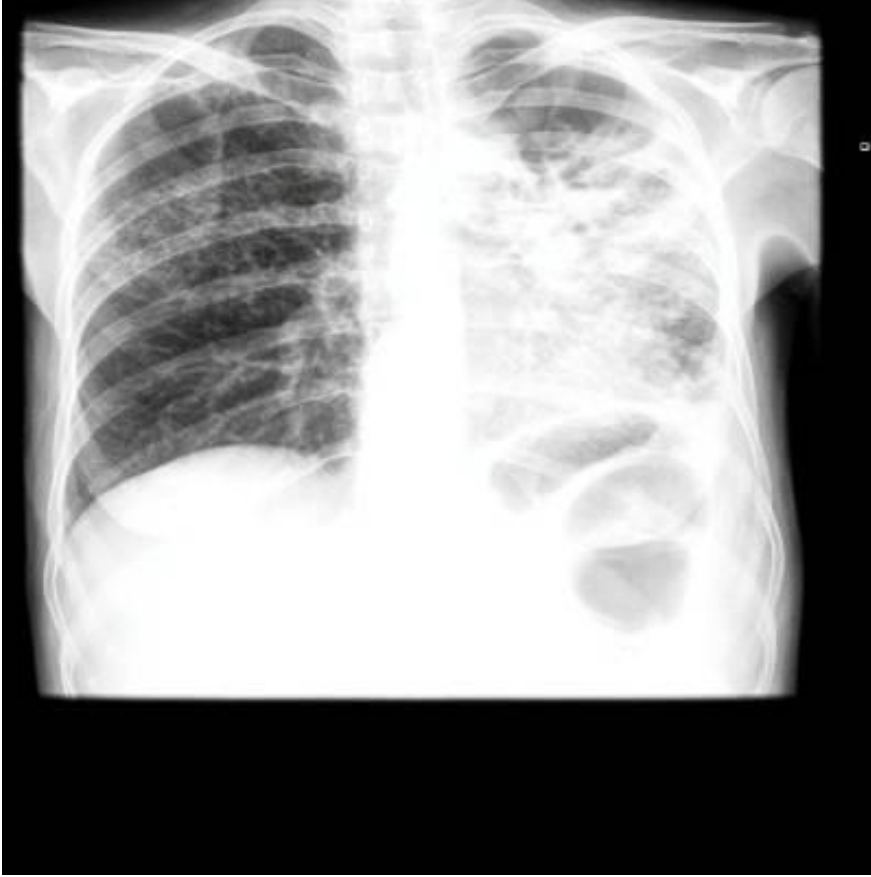
- Akciğer grafisi tanıda önemlidir.
 - Genellikle üst lob apikal, posterior; alt lob superior tutulur
 - Parenkimal infiltrasyon (tek taraflı ya da iki taraflı) apikal infiltrasyon
 - Kavite formasyonu
 - Trakeobronşiyal tüberküloz,
 - Tüberküloz plöritis görülebilir.
 - Akciğerin tutulan alanlarında yıkım ve fibrozis nedeniyle hacim kaybı sıktır
 - Atipik bulgular izlenebilir: alt lob tutulumu, milier patern, LAP, pnömotoraks



Sağ akciğer üst ve alt lobda tutulumu olan postprimer tüberkülozlu bir olgunun ön-arka akciğer grafisi ve aynı olgunun sağ akciğer üst lob ve alt lob süperior segmentinde, bal peteği şeklinde yapısal değişikliklerin çevresindeki parenkim alanlarında düşük dansiteli konsolidasyon alanlarını gösteren tomografi kesitleri



Sol akciğer apikoposterior segmentinde yaklaşık 8 cm çapında kaviter lezyon ve periferindeki parenkim alanlarında dağınık yama tarzı konsolide alanların izlendiği postprimer tüberküloz



Postprimer tüberküloz: Sol akciğer üst lobda tüberküloz sekeli túbülökistik bronşiektazi alanları, bronşiektazi alanları çevresinde atelektazi ile uyumlu volüm kaybı, sol akciğer alt lobda ve sağ akciğer üst lobda yaygın miller ve tomurcuklu dal şeklinde dansite artışları izlenen olgunun ön arka akciğer grafi ve toraks tomografisi kesitleri

Hastalığın tuttuğu organlar

- Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankimini tutan hastalık
- Verem hastalığı %70-80 oranında AC'leri tutar
- Parankimde tutulum olmadan plevra efüzyonu veya mediastende lenf bezi büyümesi akciğer dışı kabul edilir

- Akciğer dışı tüberküloz: Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterilen veya tüberkülozla uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar
- En sık akciğer zarları, lenf bezleri, kemikler, böbrekler, beyin zarları tutulur
- Vücudun bütün organlarında hastalık yapabilir

Bazı hastalarda hem akciğer, hem de akciğer dışı hastalık olabilir.

TANI



- **Anamnez ve fizik muayene-Klinik Tanı**
- **Hemogram ve biyokimyasal tetkiler**
Laboratuvar Tanı
- **Balgam Yayma/ Kültür-Bakteriyolojik Tanı**
- **Tüberkülin testi (PPD)**
- **Akciğer Grafisi- Radyolojik Tanı**
- **İleri Yöntemler- Histopatolojik İnceleme**

TANI

Klinik Semptomlar

Solunum Sistemi Bulguları

- Öksürük
- Balgam çıkarma
- Hemoptizi
- Göğüs ağrısı, sırt-yan ağrı
- Nefes darlığı
- Ses kısıklığı



Sistemik Bulgular

- Ateş (intermittan)
- Gece terlemesi
- İştahsızlık, kilo kaybı
- Halsizlik, yorgunluk
- Hastalığın olduğu organa özgün bulgular (LAP, hematüri, eklemdede şişlik vb.)



*** 3 haftadan uzun süren öksürük şikayeti olan ve akciğer bulguları antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen hastalarda tüberküloz araştırılmalıdır**

Fizik Muayene

Genel bulgular:

Eritema nodosum

Flüktenli konjunktivit

Lenfadenit



Solunum Sistemi bulguları:

Tüberküloza özgü bir bulgu yok

Konsolidasyon alanı göğüs duvarına yakın yerleşimli olduğu takdirde **bronşiyal ses** zemininde **ral** işitilebilir. Kaviter lezyonu olan hastalarda amforik ses duyulabilir.

TANI - Bakteriyoloji

Tüberkülozda bakteriyolojik tanı esastır

İncelenebilecek Örnekler: Balgam, indüklenmiş balgam, açlık mide suyu, bronkoskopik aspirasyon sıvısı, BOS, plevral mayi, idrar, eklem sıvısı, biyopsi materyali, vb.

Mikroskopi: Arka arkaya 3 ayrı günde çıkarılmış sabah balgamında, ziehl-neelsen boyama ile ARB incelemesi.

Kültür: Mikroskopisi yapılan materyalin Löwenstein-Jensen katı ve/veya otomatize sıvı besiyerine ekilmesi.

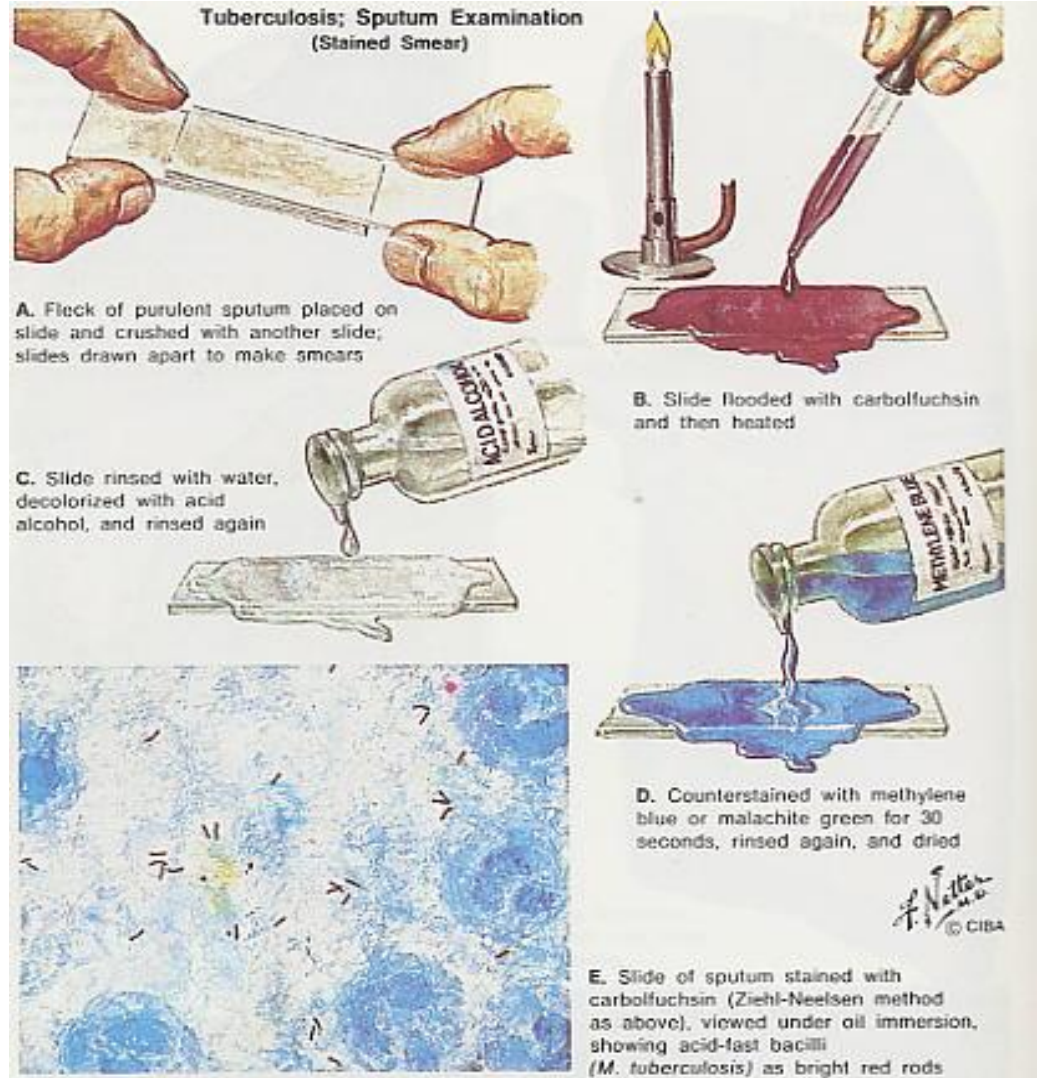
İlaç duyarlılık testi: Üremiş kültürde, tedavide kullanılan antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının araştırılması.

Balgam Toplama İşlemi

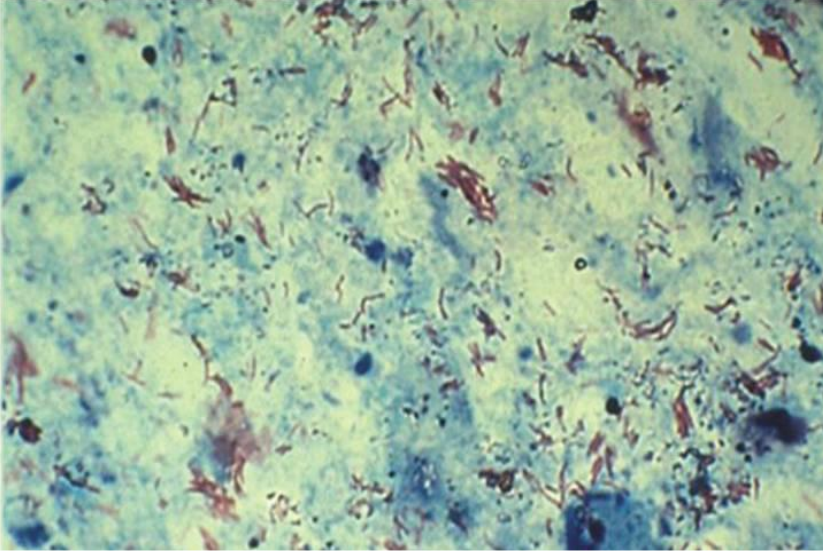
- **Yayma ve kültür için ayrı günlerde sabah aç karna 3 balgam örneği alınır**
- İdeali, üç gün sabah kalkar kalkmaz çıkarılan ilk balgamın incelenmesidir, gece boyunca bronşlarda biriken balgamda basil daha iyi gösterilir. Bu mümkün değilse, hastanın ilk gün anlık balgamı alınır, o akşam ikinci ve ertesi sabah üçüncü balgamını getirmesi istenir.
- Balgam çıkaramayanlar için balgam indüksiyonu, mide lavajı veya bronkoskopi yapılmalıdır
- Balgam toplama işlemi sırasında enfeksiyon kontrolü için gerekli önlemler alınmalıdır

Balgam Muayenesi

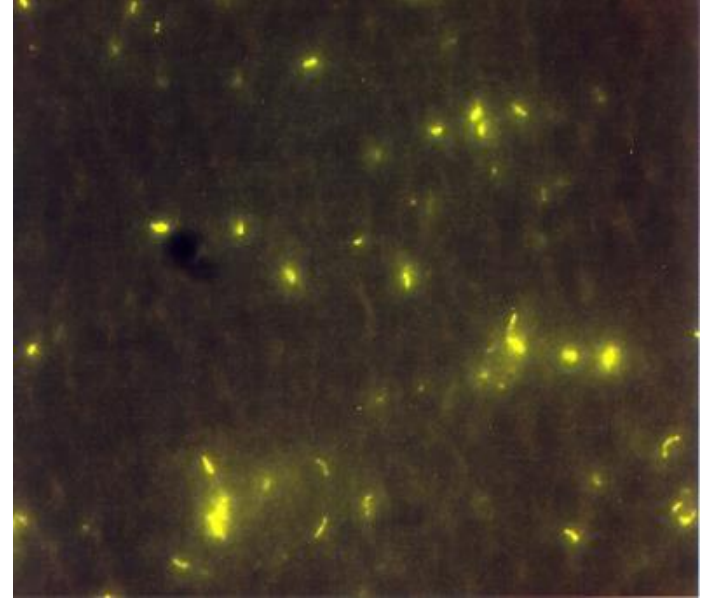
- Mikroskopik inceleme için özel bir boyama tekniđi gereklidir
- EZN ile boyanır
- Aside Alkaliye Resiztan Basil (AARB) aranır



MİKROSKOPİ - Yayma



Ziehl Neelsen boyasında TB basillerinin mikroskopik görünümü (kırmızı renkte)



Floresan mikroskopide parlak olarak görülen TB basilleri

Asit ve alkolle yıkandığında boyasını vermediği için aside rezistan basil (**ARB**) denir

KÜLTÜR

Kültürde tüberküloz basilinin üretilmesi *altın standart* tanı yöntemi

Balgam ya da alınan diğer örneklerin direkt incelemesinde ARB görülmesi tanıyı kesinleştirmez
Kültür, mikroskopiden daha duyarlıdır
(duyarlılık %80-85, özgüllük %98)



Kültürde üreyen *M. Tuberculosis* kolonileri

M. tuberculosis kültürü için kullanılan besi yerleri

- *Yumurtalı*: Löwenstein-Jensen besiyeri. Koloniler en erken 18-24.günde saptanmaya başlar
- *Sıvı*: Middlebrook 7H12.1-3 haftada koloniler izlenmeye başlanır
- *Agar bazlı*: Middlebrook 7H10, Middlebrook 7H11. Koloniler 10-12 günde görülmeye başlanır.
 - Sıvı besiyerlerinde katı besiyerlerinden farklı dezavantajı olarak koloni morfolojisi değerlendirilemez.
- Otomatize kültür sistemleri:
- Middlebrook 7H12 besiyeri ile birlikte radyometrik veya kalorimetrik sistemler kullanılır.
- Daha erken sonuç elde edilebilmesi, antibiyotik eklenmesi ile seçici ortamlar olması ve identifikasyon (tiplendirme) sistemlerinin bulunması gibi avantajlar
- BACTEC 460, MGIT 960, ESP, Myco-ESP culture system ve BACT/ALERT MB susceptibility kit
- Genellikle 2 haftada üreme görülmektedir

Akciğer Grafisi

- **Yayma (-) hastaların tanısında önemi vardır**



- **Hiçbir radyolojik bulgu akciğer tüberkülozuna özgü değildir**
- **Görüntüleme yöntemleri TB için kesin tanı koydurucu değildir, tanıya yardımcı testlerdir**
- **Hiçbir radyolojik lezyon tüberkülozun aktif veya inaktif olduğunu göstermez**

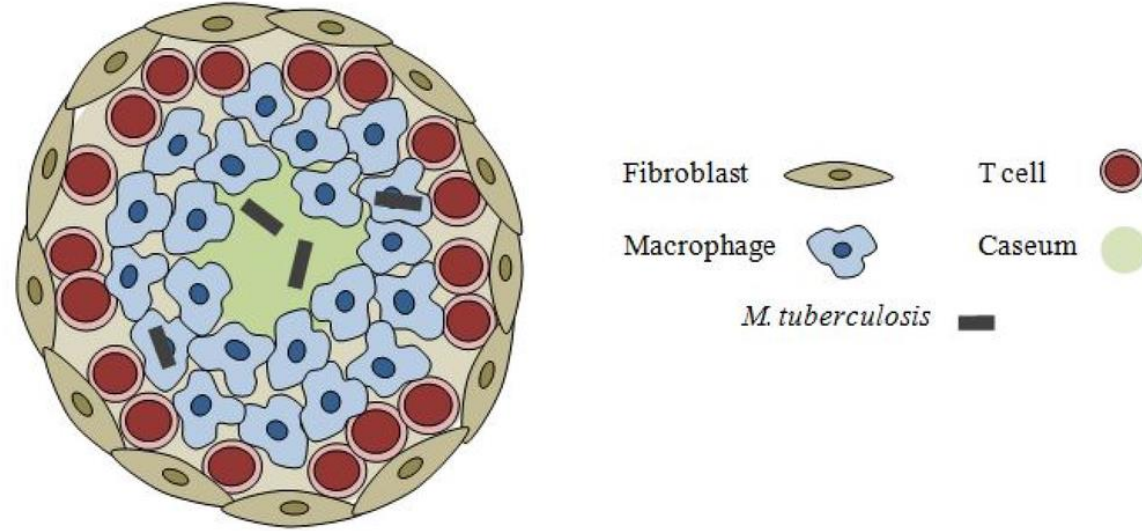
Toarks BT ve HRCT

(Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi)

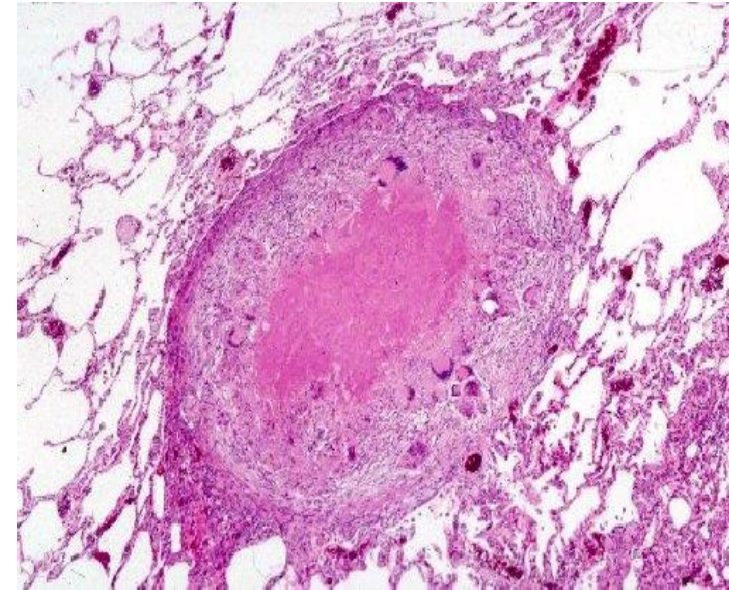


- Parankim hastalıklarının erken tanısında
- Milier TB erken tanısı
- Endobronşial lezyonların saptanması
- Küçük kaviteler
- Plevral sıvının örttüğü parankim lezyonları

Histopatolojik Tanı



Epitelioid histiositler, dev hücreler ve lenfositlerle çevrili kazeifiye granülom (kazeifiye granülomatöz iltihap)



Tedavi ve Korunma

- Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör, tüberküloz basilini yok edecek olan ilaçlardır
- Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri çok önemli değildir



BİLDİRİM VE KAYIT

- Tüberküloz, bildirimi zorunlu bir hastalıktır
- Tanı konduktan sonra **24 saat içinde** Halk Sağlığı Müdürlüğüne bildirilir
- Tanı konulan verem hastaları TSM Verem Birimlerinde (verem savaşı dispanserleri) kaydedilir

Bildirimi (ihbarı) zorunlu hastalık !!

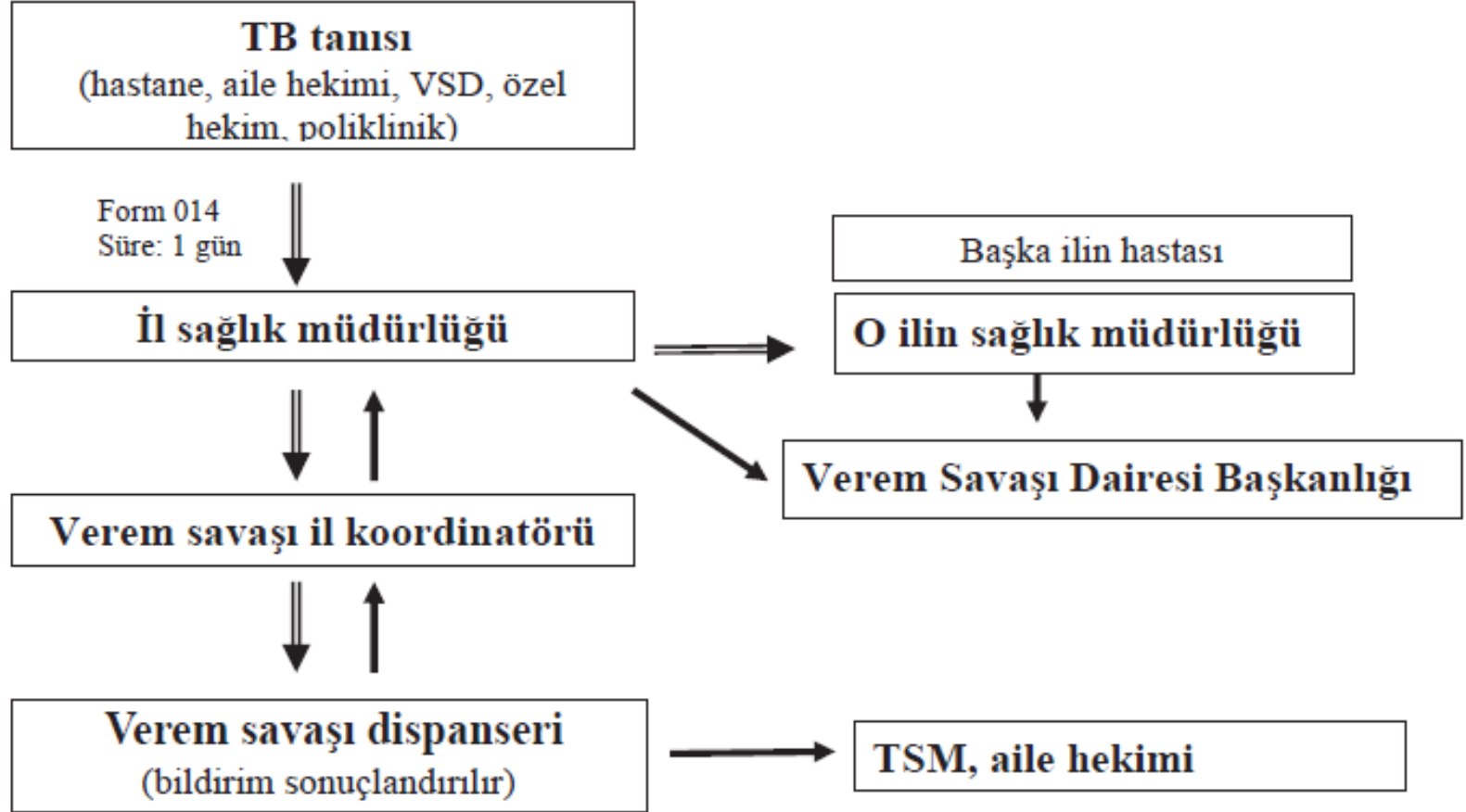
BİLDİRİM

Tüberküloz, bildirimi zorunlu A grubu bir hastalıktır. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, Madde 113'te "tüberküloz hastalarını ve TB ölümlerini saptayan hekim, isim ve adresleriyle bildirimlerini yapmak zorundadır"; Madde 282'de de " ... yaptırımı üç aydan altı aya kadar hapis ve üç aya kadar meslekten men edilmektir" ifadeleri vardır. (Bkz. sayfa 137)

BİLDİRİM

- **Form 014-Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu**
- Hastanın ad, soyad, adres, TC No, tanı
- Hekimin adı, soyadı, kurumu ve bildirim tarihi yazılmalıdır
- **TB hastalığını** veya **TB hastasının ölümünü** tespit eden tüm hekimlerin bildirim zorunluluğu var
- Bildirim **hekimin sorumluluğundadır**. Bu görevin başka bir çalışana verilmesi hekimin sorumluluğunu ortadan kaldırmaz

BİLDİRİM



Tedavi prensipleri

- Hastalara ilaçlar kombine edilmelidir (4 ilaç birlikte), tek başına yani monoterapi şeklinde verilmemelidir
- Bir günde alınacak ilaçların tamamı (bir engel yok ise) bir defada içilmelidir
- İlaçlar düzenli ve devamlı (aralıksız) olarak kullanılmalıdır
- Tedavi uzun sürelidir (6 ay süreli tedavi)

Tedavi prensipleri

- İlaçlar seçilirken basillerin duyarlı olduğu ilaçlar tercih edilmelidir
- Aynı organ üzerine toksik etkisi olan ilaçlar zorunlu haller dışında birarada

Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan Birinci Kuşak İlaçlar

- **İzoniyaazid**
- **Rifampisin**
- **Pirazinamid / Morfozinamid**
- **Streptomisin**
- **Etambutol**

İsoniyazid 300 mg tb

- Çoğalan basillere son derece bakterisidal etkilidir
- Doz : 5 mg/kg/gün, maksimum 300mg
- Uygulama şekli: Yemekten yarım saat önce ve diğer TB ilaçları ile birlikte
- Yan etkileri: hepatit, periferik nöropati, ruhsal durum bozukluğu, SLE sendromu, cilt döküntüleri
- Kontrend.: KC fonksiyon bozukluğu, aşırıduyarlılık
- İlaç etkileşimleri yapabilir Fenitoin, karbamazepin, disülfiram
- Günde 10 mg piridoksin (vitamin B6) le beraber önerilir

Rifampisin 150 mg kapsül

- Etki şekli: RNA sentezini inhibe eder. Sterilize etkisi en kuvvetli ilaçtır. Bakterisidal etkisi de güçlüdür.
- Doz :10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg
- Uygulama şekli: yemekten yarım saat önce
- Yan etkiler: İdrar, gaita, balgam, teri turuncuya boyar, GİS rahatsızlık, hepatit, aşırıduyarlılık reak, trombositopeni, grip sendromu, böbrek yetmezliği
- Kontrend.: Hemolitik anemi, aşırıduyarlılık, tedaviye bağlı böbrek yetmezliği, trombositopeni
- İlaç etkileşimleri: Karaciğerden metabolize olan ilaçların atılımını hızlandırıp etkisini azaltabilir

Rifampisinin etkisini azalttığı ilaçlar

- Kortikosteroidler
- kumarin türevleri
- Opiyatlar
- oral hipoglisemikler
- Makrolidler
- Antikonvülsanlar
- ketokonazol, flukonazol
- Siklosporin
- proteaz inhibitörleri
- Digital
- Antiaritmikler
- beta-blokörler
- kalsiyum kanal blokörleri
- Benzodiyazepinler
- oral kontraseptifler
- antiretroviral ilaçlar

Pirazinamid / Morfozinamid

500 mg tb

- Etki şekli: Asit ortamlarda etkili, etki şekli bilinmiyor
- Pirazinamid dozu 30 mg/kg/gün: maksimum 1500 mg
Morfozinamid dozu 3 g/gün (pirazinamidin 1,5 katı)
- Uygulama: Yemekten yarım saat önce
- Yan etkiler: Hepatit, hiperürisemi, artralji, döküntü, gastrointestinal rahatsızlık
- (Asemptomatik hiperürisemide PZA kesilmez)
- Kontrend. KC fonksiyon bozukluğu, aşırıduyarlılık
- İlaç etkileşimleri: Ürikozürik probenesid ve sülfipirazonun etkisine antagonist etki

Streptomisin 1 gr flakon

- Etki şekli: Bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Belirli TB basili topluluklarına karşı etkili bakterisidal bir ilaçtır
- Doz:1000 mg/gün intramusküler
- Yan etki: Vestibüler, işitme bozukluğu, elektrolit ve tuz dengesizliği, nefrotoksisite, ateş ve döküntü, aşırıduyarlılık
- Kontrend. Ototoksisite (vertigo, başdönmesi, ataksi), aşırıduyarlılık, gebelik, miyastenia gravis, böbrek bozukluğu
- İlaç etkileşimleri: NSAİ ilaçlarla böbrek yetmezliği riski artar.

Etambutol 500 mg tb

- Yüksek konsantrasyonda bakterisidal
- Doz İlk iki ay günlük 25 mg/kg/gün (1500 mg/gün)
- İdame dönemi 15 mg/kg /gün (1000 mg/gün)
- Uygulama şekli Besinlerle etkileşmez
- Yan etkileri Optik nörit (görme keskinliği ve renkli görme testi gerekir), hiperürisemi, gastrointestinal rahatsızlık
- Kontrend. Optik nörit varlığı, böbrek bozukluğu, görme sorununu bildiremeyecek çocuk ya da bilinç bozukluğu olması, aşırıduyarlılık
- İlaç etkileşimleri bilinmiyor

Hedef

- İnisiyal Faz (Başlangıç Dönemi)
 - Erken Bakterisidal Aktivite ile hızla basil sayısını azaltmak
 - Direnç Gelişimini Önleyici Etki
- İdame Fazı
 - Tüm yarı dormant basilleri yok ederek sterilizasyonun sağlanması

Yetersizlik

- İnisiyal Faz
 - Tedavi başarısızlığı
 - Direnç gelişimi
- İdame Fazı
 - Nüks

İNİSİYAL FAZ

İDAME FAZ

YENİ OLGU = 6 AY

- 2 ay 4'lü kombinasyon
- INH + RIF + PRZ + EMB / SM

- 4 ay 2'li tedavi
- INH + RIF

NÜKS OLGU = 8 AY (Daha önce tedavi +)

- 2 ay 5'li kombinasyon
- INH + RIF + PRZ + EMB + SM
- 1 ay 4'lü
- INH + RIF + PRZ + EMB

- 5 ay 3'lü tedavi
- INH + RIF + EMB

Hastanede Tedavi

- **Basil pozitif hastaların tedavisine hastanede başlanması tercih edilir.**



Tüberküloz Tedavisinin Amaçları

- Kür sağlamak
- TB'a bağlı ölüm ve sekelleri önlemek
- Nüks gelişimini önlemek
- Toplumda enfeksiyonun yayılmasını önlemek
- İlaç direnci gelişimini önlemek

**ÇOK SAYIDA İLAÇ DÜZENLİ OLARAK
UYGUN SÜRE KULLANILMALIDIR**

Tedavi Sonucu Tanımları

- **Kür:** Birisi tedavinin idame döneminde ve diğeri tedavinin sonunda olmak üzere en az iki balgam örneğinde yayma (-) saptanan hasta
- **Tedavi Tamamlama:** Tedavisini tamamlayan ancak kür veya tedavi başarısızlığı tanımı kriterlerinin sağlanamadığı hasta
- **Tedavi başarısızlığı (failure):** Tedavinin 5.ayı veya sonrasında yayma (+) saptanan hasta.
 - Tedaviye yayma (-) olarak başlanan ve inisiyal faz sonunda (+) saptanan hasta

Tedavi Sonucu Tanımları

- **Tedaviyi Terk:** Tedavi sırasında 2 ay veya daha uzun süre ilacını kullanmayan hasta
- **Nakil Giden:** Başka bir dispanser bölgesine gitmesi nedeniyle sonuçları bilinmeyen hasta
- **Ölüm:** Tüberküloz tedavisi sırasında her hangi bir nedenle ölen hasta

Minör yan etkiler

Yan etki	İlaç	Yaklaşım
İştahsızlık,bulantı, ağrısı	Rifampisin	İlaçları gece ver karın
Eklem ağrıları	Pirazinamid	Aspirin
Ayaklarda yanma	İsoniyazid	Vit B ₆ (100mg/gün)
Kırmızı renkli idrar	Rifampisin	Hastayı bilgilendir

Majör yan etkiler

Yan etki	İlaç	Yaklaşım
Ciltte döküntü	Streptomisin	İlacı kes E ver
İşitme kaybı	Streptomisin	İlacı kes E ver
Vertigo-nistagmus	Streptomisin	İlacı kes E ver
Sarılık, kusma, konfüzyon	H, R, Z	Tüm ilaçları kes
Görme bozukluğu	Etambutol	İlacı kes
Şok, purpura, ABY	Rifampisin	İlacı kes

Hepatotoksisite

- H,R,Z hepatotoksiktir, birlikte kullanıldıklarında risk artar. Yaşlılık, geçirilmiş KC hast., alkolizm ve semptom varlığında KC fonksiyonları izlenmeli

**Semptomatik hastada herhangi bir düzeyde
karaciğer enzim yüksekliği**

veya

Karaciğer enzimlerinin normalin 5 katını aşması

veya

Bilirübinin 1.5 mg/dl üzerine çıkması

- WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 1993 yılında tüberküloz için acil durum ilan etmiştir.
- Dünyada bir hastalık için ilk kez acil durum ilan edildiği bilinmektedir.
- Önlem olarak **DOTS Stratejileri** başlamış ve dünyada hızlı bir şekilde yayılmıştır.

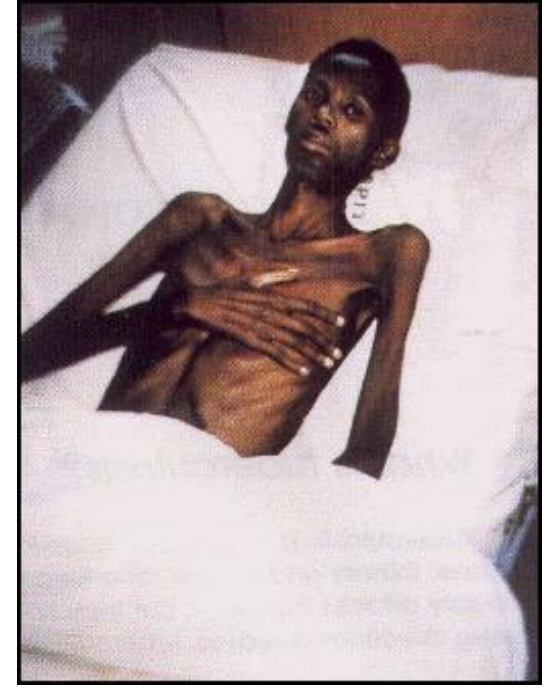


DOTS NEDİR?

DOTS (Directly Observed
Treatment Short course)

**Doğrudan Gözetimli Tedavi
Stratejisi**

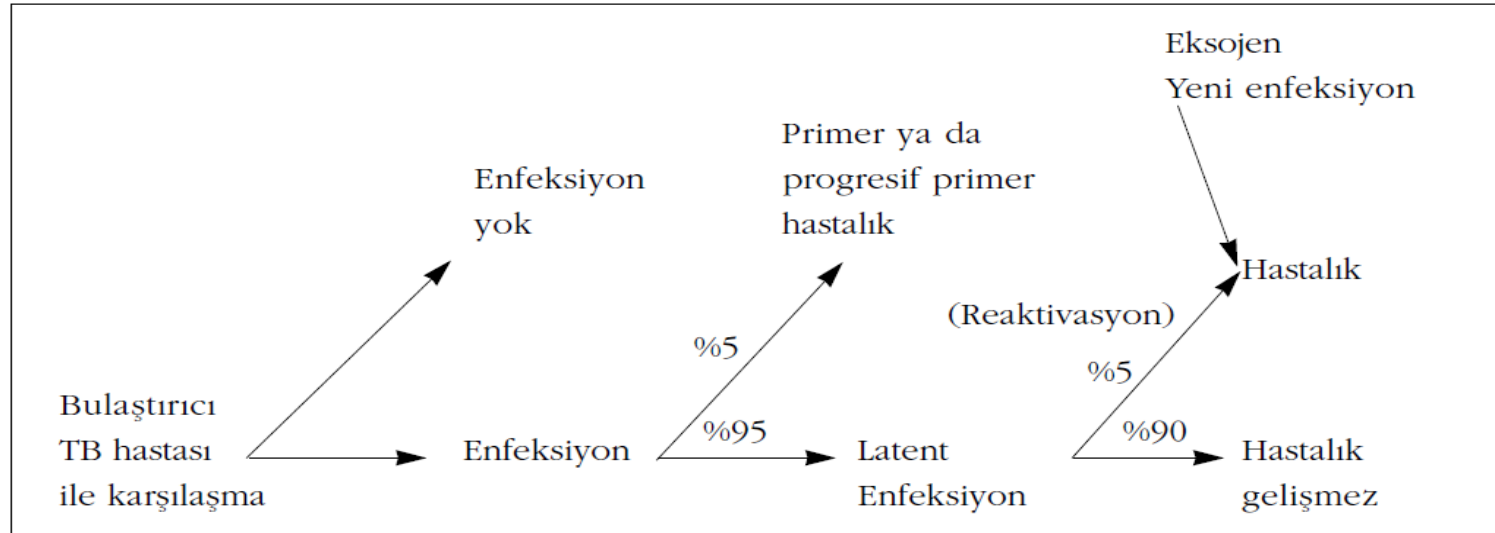
Tüberküloz hastasının tüm
tedavi süresince ilaçlarının her
dozunu denetlenen bir görevli
ya da sorumlu kişinin
gözetiminde içmesi ve bu
durumun kaydedilmesi esasına
dayanan bir tedavi şeklidir.

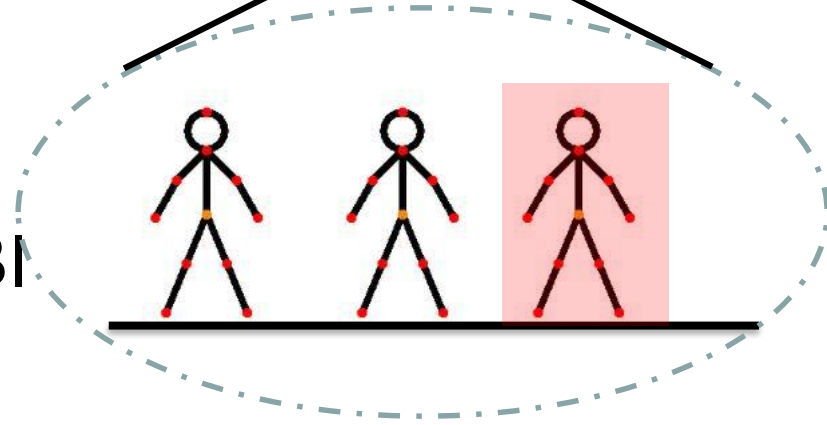
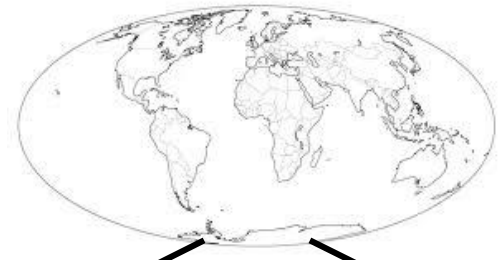


Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

- Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) bireyde *Mycobacterium tuberculosis* basilinin klinik bulgu vermeden sessiz halde bulunmasıdır

TB enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi





- Dünya nüfusunun 1/3'ü LTBI
- Aktif TB için risk altında olan büyük bir grup
- LTBI kemoprofilaksi ve başarılı eradikasyonu mümkün
- Özellikle yüksek gelirli ve TB prevelansının düşük olduğu ülkelerde LTBI tanı ve tedavisi hastalığın kontrolü ve yayılımının engellenmesi için gerekli

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (PPD)



Cilt içine enjeksiyon yapılır



48-72 saat sonra
oluşan **endurasyon** ölçülür

- PPD testinin pozitif olması kişinin basille karşılaştığını (enfekte olduğunu) gösterir
- Kesin hastalığı göstermez**

Tüberkülin Deri Testinin Değerlendirilmesi

BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-14 mm	BCG'ye ya da *TDM'lere bağlı olabilir
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-9 mm	TDM'lere bağlı olabilir
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir	

*TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

PPD Yorumu

PPD (+) geldi, ne yapalım?

- Kişinin daha önce TB basili ile karşılaştığını ve vücudunda tüberküloza karşı bir reaksiyon oluştuğunu gösterir
- Ancak kişinin tüberküloz hastası olup olmadığını göstermez !!!
- Bu nedenle PPD pozitifliği tek başına tedavi gerektirmez
- Aktif hastalık varlığı yönünden tarama yapılır

LTBI Tanısı

endurasyon

TCT Dezavantajları	TCT Avantajları
<i>In vivo</i>	
2. vizit gerekli	
BCG ve NTM maruziyetine bağlı yalancı (+)'lik sık	
İS, genç, yaşlılar, HIV(+)'ler gibi yüksek riskli gruplarda duyarlılığı ↓	
Uygulama ve değerlendirmede hatalar	Ucuz
PPD: tüberkül basil kültür filtresinden presipitasyon ile izole edilen tüberkulinler:200'den fazla antijen	Kolay

TCT Değerlendirilirken

Tablo XIII. Tüberküline yanıtı azaltan faktörler (kaynak 39'dan uyarlanmıştır)

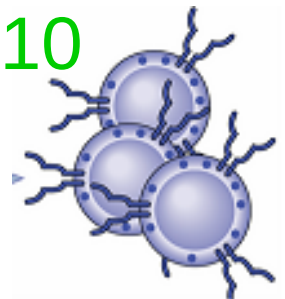
Test Edilen Kişiye Ait Faktörler	* Enfeksiyonlar Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV) Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) * Canlı virüs aşılıları (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği) * Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği) * Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) * Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz) * İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer birçok bağışıklığı baskılayıcı ilaç) * Yaş (yenidoğanlar, “azalmış” duyarlılığı olan yaşlı hastalar) * Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)
Kullanılan Tüberküline Ait Faktörler	* Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet) * Uygunsuz sulandırma * Kimyasal denatürasyon * Kontaminasyon * Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama Yöntemine İlişkin Faktörler	* Çok az antijen enjekte etmek * Cilt altına enjeksiyon * Enjektöre çektikten sonra geç uygulama * Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve Kayıt ile ilgili Faktörler	* Deneyimsiz okuyucu * Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar * Kayıt hataları

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

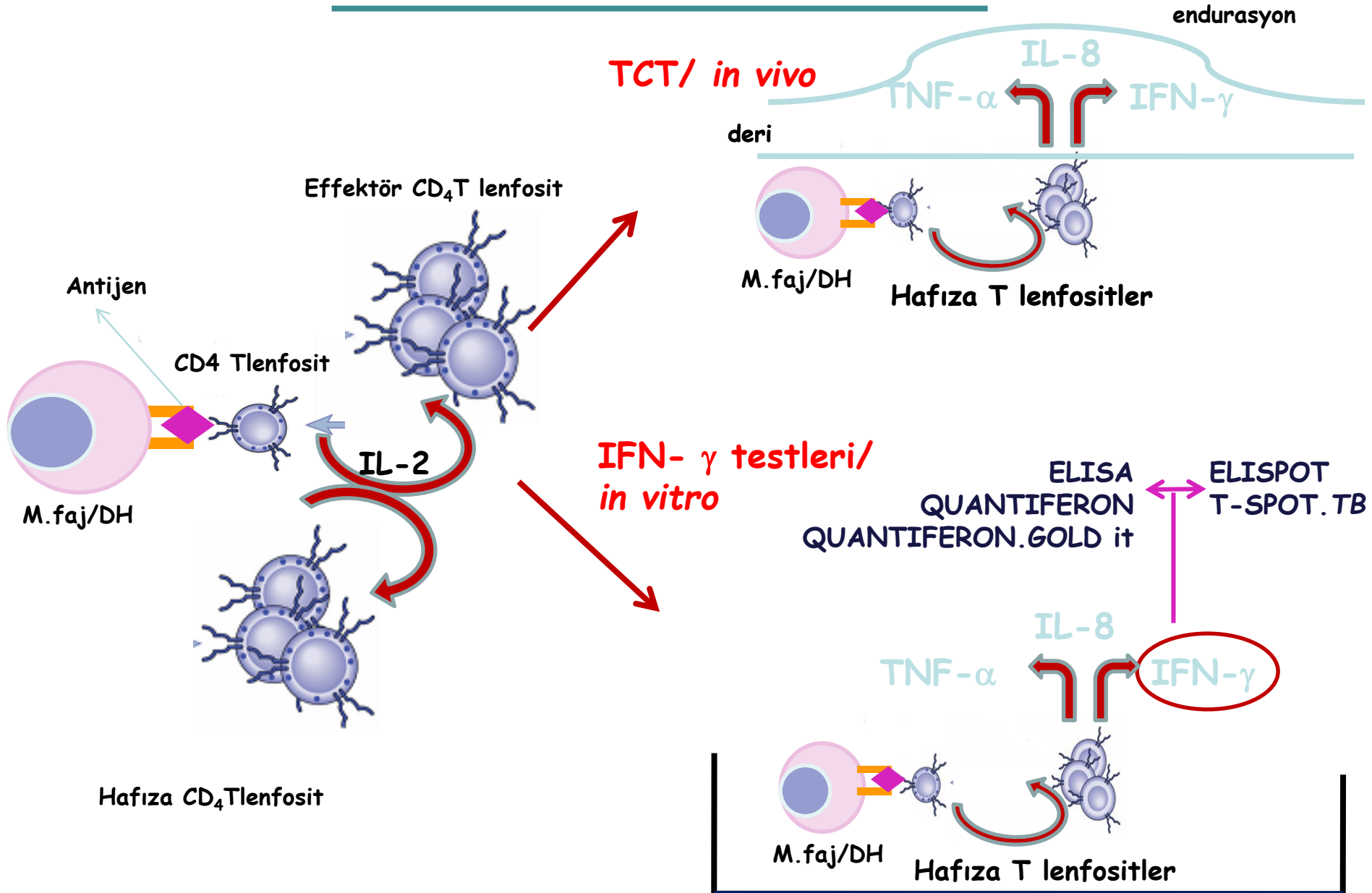
- LTBI tanısında
 - Özgüllük ve duyarlılığı TCT'den daha yüksek
 - BCG aşısı ve çevresel mikobakterilerden etkilenmeyen
 - Hızlı ve kolay uygulanabilir test

İnterferon- γ Salınım Testleri

- *In vitro* ortamda Mtb antijenleri ile periferik kan T lenfositlerin stimulasyonu sonucu
-
- Ag-spesifik CD4+ ve CD8+ T-lenfositlerden IFN- γ salınımının saptanması prensibine dayanır
- BCG ve M. Boviste olmayıp, M. tbc'de bulunan RD1 geni tarafından eksprese edilen ESAT-6 (Early secreted antigenic target 6) ve CFP 10 (Culture filtrate protein 10)



LTBI Tanısı



Türkiye için ..

- Ülkemizde TCT yapılması sürdürülmelidir
- IGRA'ların
 - Kuvvetle LTBI düşünüldüğü halde TCT (booster) negatif olan ve bağışıklığı baskılanmış ya da immunsupresif tedavi adayı kişilerde yapılması önerilir

LTBI Tanısında IGRA Performansı

Table 13. Sensitivity of IGRAs and TST in the diagnosis of LTBI⁴⁶

	Pooled sensitivity (%)	95% CI	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	67	46-78	3	133
T-SPOT.TB	87	78-95	8	337
TST	71	65-74	14	437

Table 14: Specificity of IGRAs and TST in the diagnosis of LTBI²

	Pooled specificity (%)	95% CI	Inconsistency I ² (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	99.4	97.9-99.9	0	4	346
T-SPOT.TB	98	86.8-99.9	n/a	1	40
TST	88.7	84.6-92	94.5	3	309

Table 17. NPV of IGRAs in the diagnosis of LTBI²

	Pooled NPV (%)	95% CI	Inconsistency I ² (%)	number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	88	85-92	85.1	7	362
T-SPOT.TB	94	92-96	73.3	12	739
TST	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Aktif TB Tanısında IGRA Performansı

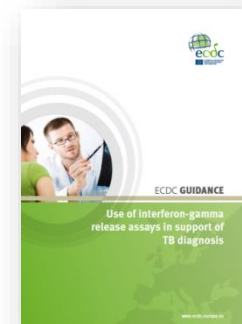


Table 3. Sensitivity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB in patients with clinical suspicion of TB disease¹

	Pooled sensitivity (%)	95% CI	Inconsistency I ² (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	80*	75-84	45.3	8	348
T-SPOT.TB	81**	78-84	93.3	15	749
TST	65***	61-68	89	12	703

Table 4. Specificity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB¹

	Pooled specificity (%)	95% CI	Inconsistency I ² (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	79	75-82	81.1	8	569
T-SPOT.TB	59	56-62	84.5	15	1070
TST	75	72-78	89.2	12	886

ECDC, *Use of IGRA in Support of TB Diagnostics*, 2011.
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf

Sester M, et. al. *Eur Respir J* 2011; 37: 100-111

Ülkemiz Verileri

	Sensitivite (%95 CI)	Spesifisite (%95 CI)	PPV	NPV
TCT$\geq$15 mm	25.8 (12.5-44.9)	56.7 (37.6-74)	38	42
TCT$\geq$10 mm	83.9 (65.5-93.9)	13.3 (4.3-31.6)	50	44.4
T-SPOT.TB	79.3 (59.7-91.2)	75.9 (56-88.9)	76.7	78.6

Tüberkülozdan Korunma

■ Toplumsal korunma

Bulaşıcı olan tüberkülozlu hastaları bulmak ve bunları etkin bir şekilde tedavi ederek bulaştırıcı durumdan çıkarmak

■ Kişisel korunma

BCG ile aşılama,
İlaçla koruma (koruyucu ilaç tedavisi)

■ TB bulaşının önlenmesi

BCG (Bacille Calmette Guérin) ile aşılama

- Aşının koruyuculuğu çeşitli çalışmalarda %80'e varan oranlarda bulunmuştur.*
- Bu koruyuculuk ortalama 5-6 yıl sürelidir ancak 15 yıl devam ettiğini de bildirenler vardır.
- Hastalık yapma niteliği virulansı azaltılmış, canlı basil içerir
- Sol omuz adelesinin alt ucuna uygulanır.
- Aşı, TB enfeksiyondan koruyucu etki yapmaz. Basilin lenfo hematojen yolla yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden milyarder tüberküloz ve menenjit tüberküloz gibi TB formlarının ortaya çıkışını azaltır.

İlaçla koruma, kemoprofilaksi

- Enfekte olmayan sağlam kişilerde, bulaştırıcı TB hastalarının etrafa saçtıkları basillerle enfekte olma riskini azaltmak için
- Enfekte olan fakat hastalanmamış kişilerde ise aktif tüberküloz hastalığı gelişme riskini azaltmak için uygulanan koruyucu tedavidir
- Genellikle İzonyazid kullanılır.
- Genelde toplam koruma tedavisi süresi 6 aydır
- Toplumda TB basili ile enfekte herkese verilmesi mümkün değildir. TB hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara önerilmektedir
- TB hastalığı olmadığından emin olunmalıdır

Kemoprofilaksi önerilen kişiler

Tablo 17. Türkiye’de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gereken risk grupları

15 yaşından küçük TDT pozitif çocuklar	Çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur ve yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir.
TDT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TDT’nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler*	Bu grup hastada TDT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.
Bulaştırıcı TB hastası temaslı ve 35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TDT yapılır. Negatif bulunursa ve BCG aşısı yapılmamışsa bu aşı yapılır; pozitif bulunursa birşey yapılmaz.

* **Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (72)] ve diğer bağışıklığı baskılayan tedavi verilen durumlar, retiküloendotelyal sistem malignitesi olanlar.

Bulaşın Engellenmesi

- **Kaynak olgunun doğru tedavisi,**
- **Yaşanılan mekanın havalandırılması,**
- **Negatif aspiratörlerle havanın temizlenmesi,**
- **Ultraviyole ışınlama,**
- **Hastanın maske kullanarak basil saçılmasının önlenmesi,**



İzolasyon

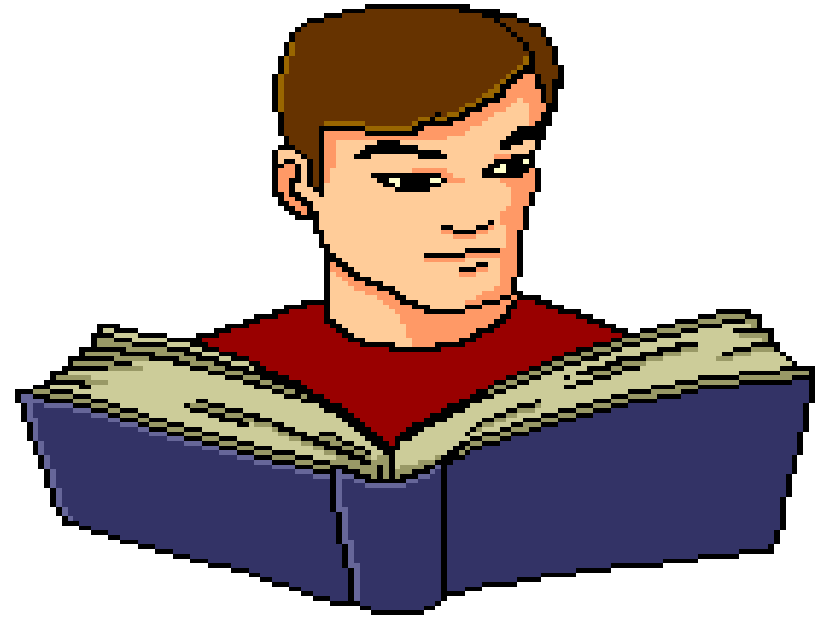
- Balgamında mikrop bulunan hastanın izolasyonuna artık pek başvurulmamaktadır.
- Teorik olarak tedavinin başlangıcından itibaren 15.günden sonra bulaştırıcılığını kaybetmektedirler.
- Bu nedenle bu hastaların erken dönemde hastanede yatırılmaları yeterlidir.

Temaslıların Kontrolü

- Balgamında mikrop saçan tüberküloz hastasıyla ev veya işyerinde yakın teması olan herkes deri testi ve/veya akciğer grafileri ile taranmalıdır.
- Hasta olanlar tedavi edilmeli
- Hasta olmayan yakın temaslılar ise tek ilaçla korumaya alınmalıdır.

Eğitim

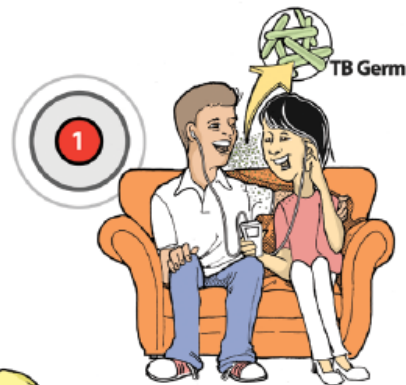
- Sağlık çalışanlarının eğitimi (Doktor, hemşire, sağlık memuru, hastabakıcı vs),
- Hasta ve çevresinin eğitimi,
- Halkın eğitimi (Verem Savaş Haftası).



Sonuç

TÜBERKÜLOZ

**ÜLKEMİZDE VE DÜNYADA ÖNEMLİ BİR HALK
SAĞLIĞI SORUNU OLMAYA DEVAM
ETMEKTEDİR**



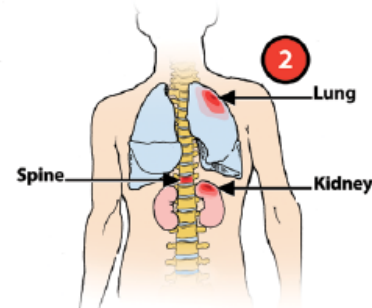
TB is spread when a person with TB disease coughs, sings, or speaks and you breathe the air contaminated with TB germs.

Taking your TB medicine is very important. You need to take the medicine to help get better and to prevent the spread of TB germs to others.



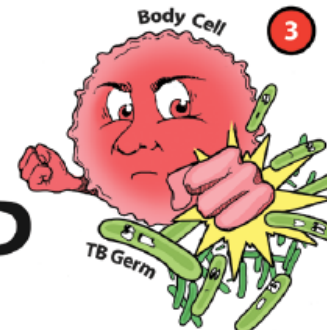
You get TB DISEASE when the TB germs multiply and attack your lungs or other parts of your body. When this happens,

- ◆ You have a positive TB skin test or TB blood test.
- ◆ You feel sick with cough, fever, weight loss, chest pain, or sweating at night.
- ◆ You have active TB germs in your body.
- ◆ You may give TB germs to others.
- ◆ You may have an abnormal chest x-ray.

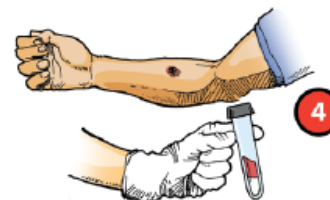


The germs reach your lungs. From there, they can go to other parts of your body.

STOP TB



Your body fights the TB germs.



If your body controls the germs, you have LATENT TB INFECTION. When this happens,

- ◆ You may have a positive TB skin test or TB blood test.
- ◆ You don't feel sick.
- ◆ You don't have TB symptoms.
- ◆ You can't give TB germs to others.
- ◆ You have a normal chest x-ray.



You can take medicine to treat LATENT TB INFECTION and prevent getting TB DISEASE.