

# LATENT TÜBERKÜLOZ VE ANTI-TNF İLAÇLAR

---

HAZIRLAYAN:DR.ŞEYMA AKAN

MODARATÖR:DOÇ.DR.ASLI GÖREK DİLEKTAŞLI

# SUNUM PLANI

---

- ❑ LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU NEDİR?
- ❑ TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ
- ❑ LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISI
- ❑ TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ
- ❑ İGST
- ❑ LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TEDAVİSİ
- ❑ LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ
- ❑ ANTI-TNF TEDAVİSİ

# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU NEDİR?

---

- Aktif tüberkülozun klinik bulgusu olmaksızın *Mycobacterium tuberculosis* antijenlerine karşı kalıcı immün yanıtların varlığıdır
- Semptomlar, laboratuvar ya da radyolojik bulgular bulunmaz
- Latent tüberküloz enfeksiyonunu (LTBE) araştırmanın amacı, aktif tüberküloz hastalığı gelişme riski taşıyan ve LTBE tedavisinden yarar görecektik olanları saptamaktır
- Sadece bu tedaviden yarar görecektikler test edilmelidir

# TÜBERKÜLOZ PATOGENEZİ

## EVRE 1: BULAŞMA-BAŞLANGIÇ EVRESİ

---

Tüberküloz bulaşı;

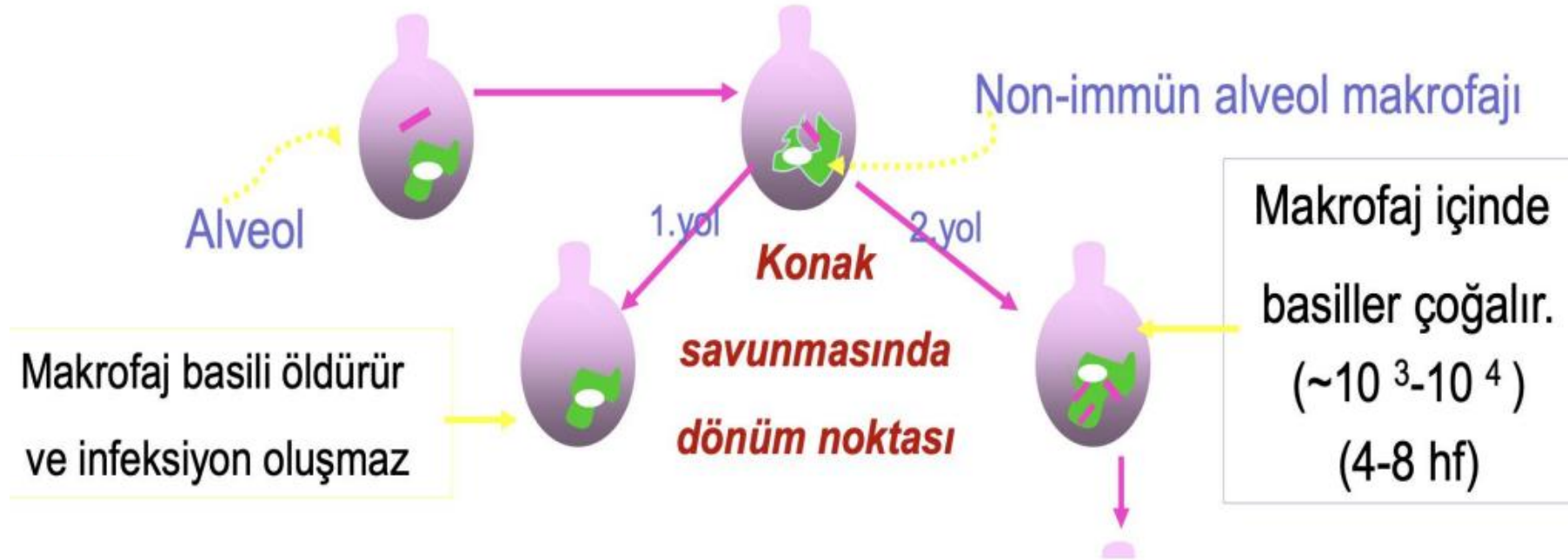
- Akciğer tüberkülozlu bir hastanın derin solunum manevraları sonucunda (öksürük, hapşırık, vs) dış ortama çıkardığı solunum sekresyonlarının sağlıklı bireylerce solunması ile başlar
- Sekresyonların sıvı kaybetmesi sonucu “damlacık çekirdeği” oluşur
- 1-5 mikron çapındaki damlacıklar hızla akciğer alveollerine ulaşabilir
- Daha büyük partiküller havayollarında yerleşebilir

# EVRE 1: BULAŞMA-BAŞLANGIÇ EVRESİ

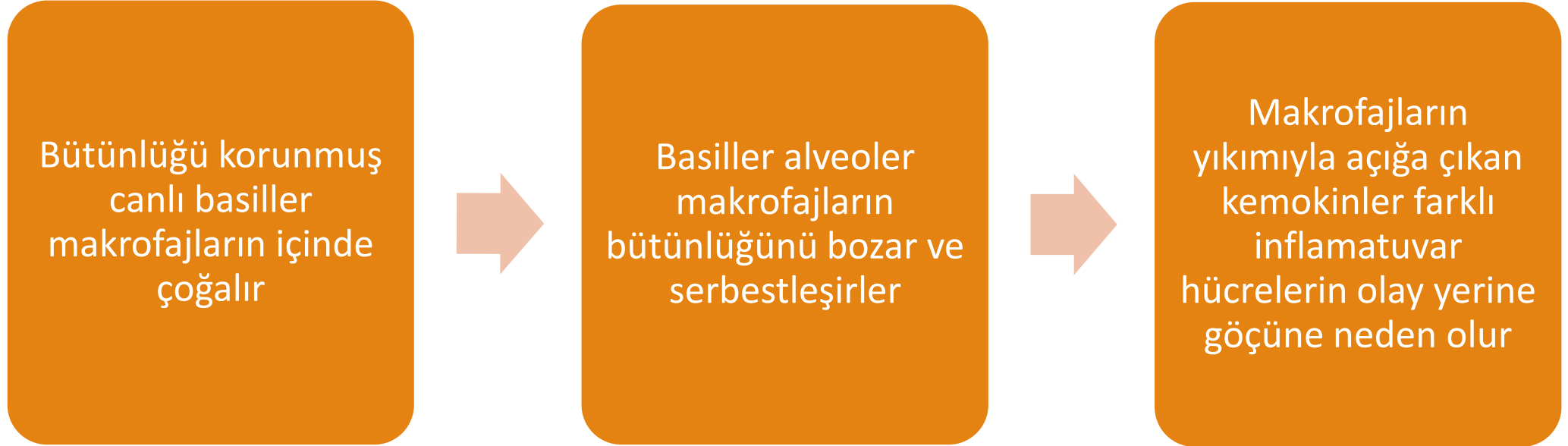
---

- Alveollere erişebilen basiller burada alveoler makrofajlarca fagosite edilir
- Basilin dayanıklılığı ve virulansı, alveoler makrofajların bakterisidal aktivitesi enfeksiyonun seyrini belirler
- Makrofajların antimikrobiyal yanıtı ve proinflamatuvar direnci kuvvetli olmadığından
  - Basillerin bir kısmı bütünlüğü bozulmadan canlı kalır
  - Bir kısmı da makrofajlar içinde kısmen antijenik parçalara ayrılır

# EVRE 1



## EVRE 2: ENFEKSİYON ÇOĞALMA VE YAYILMA (2-3 HAFTA)



## EVRE 2:ENFEKSİYON ÇOĞALMA VE YAYILMA(2-3 HAFTA)

Bölgeye göç eden monosit ve lenfositler granülom oluşumunu başlatırlar

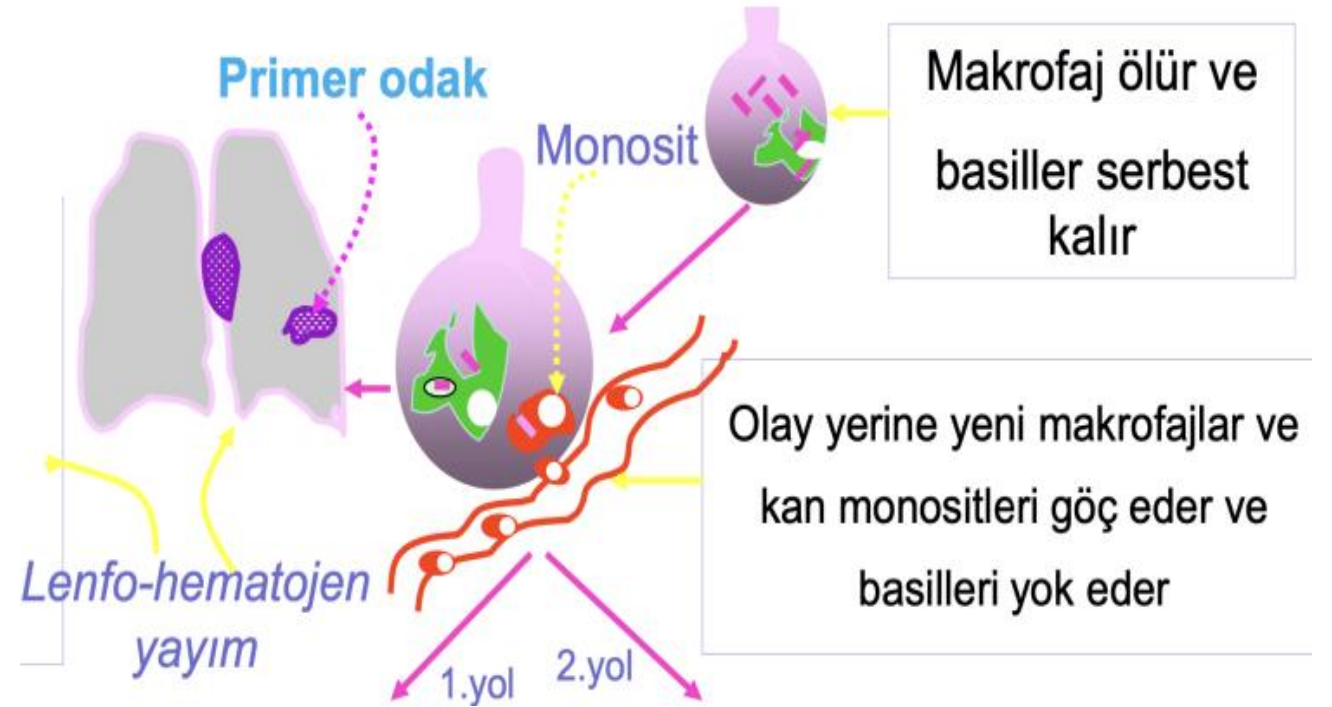
Makrofaj içindeki bütünlüğü bozulmamış ve antijenik parçalara ayrılmış basiller alveoler dendritik hücrelerce alınıp bölgesel lenf bezlerine taşınırlar

Buradan da lenfo-hematojen yol ile tüm vücuda yayılarak yeni yerleştikleri odaklarda granülomlar oluştururlar

# EVRE 2

Primer hematojen yayılım;

- Akciğer apeksleri
- Böbrekler
- Epifizler
- Vertebra
- Meninks



## EVRE 3: KONAKÇIDA İMMUN YANITIN GELİŞİMİ

---

Tüberküloz antijenleri T-lenfositlere sunulur

Antijenik uyarım sonrası aktive olan T-lenfositlerden IFN-gama salınımı başlar

Alveoler makrofaj fonksiyonları güçlenir

Basilin inhalasyonundan 2-3 hafta sonra hücresel immünite gelişmiş olur

## İmmün yanıt yeterli

- Bakteri proliferasyonu durdurulur
- Primer ve yayım odakları minimal sekel doku bırakarak küçülür
- Primer infeksiyon sorunsuz tamamlanmıştır
- **PPD + olmuştur**

## İmmün yanıt yetersiz

- Bebekler
- İmmün yetersizlik durumları
- İleri beslenme bozuklukları
- AIDS hastaları
- Progresif primer TB
- Ekstrapulmoner TB

## EVRE 4: LİKEFAKSİYON VE HIZLI BASİL ÇOĞALMASI, YENİDEN BULAŞMA

---

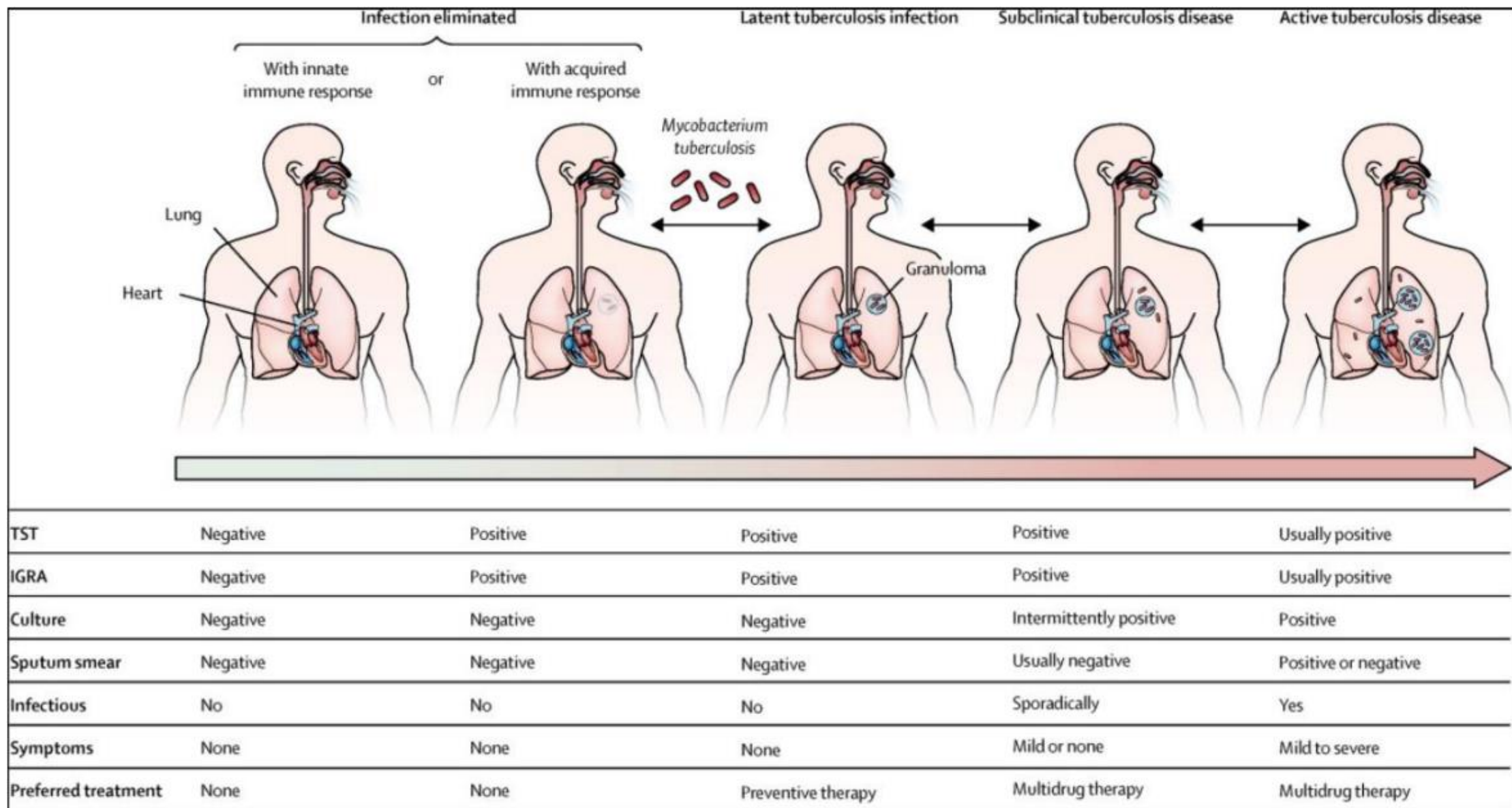
- Hücresel immünite hastanın kendini savunması için yararlı olabilir
- Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık, basillerle birlikte çevre dokularda nekroz ve kaviteleşmeye yol açar
- Enfekte kişilerin %95'inde olay sessiz olarak kalırken, %5'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde ilk lezyon postprimer tüberküloz reaktivasyon tüberkülozu olarak tanımlanmaktadır.

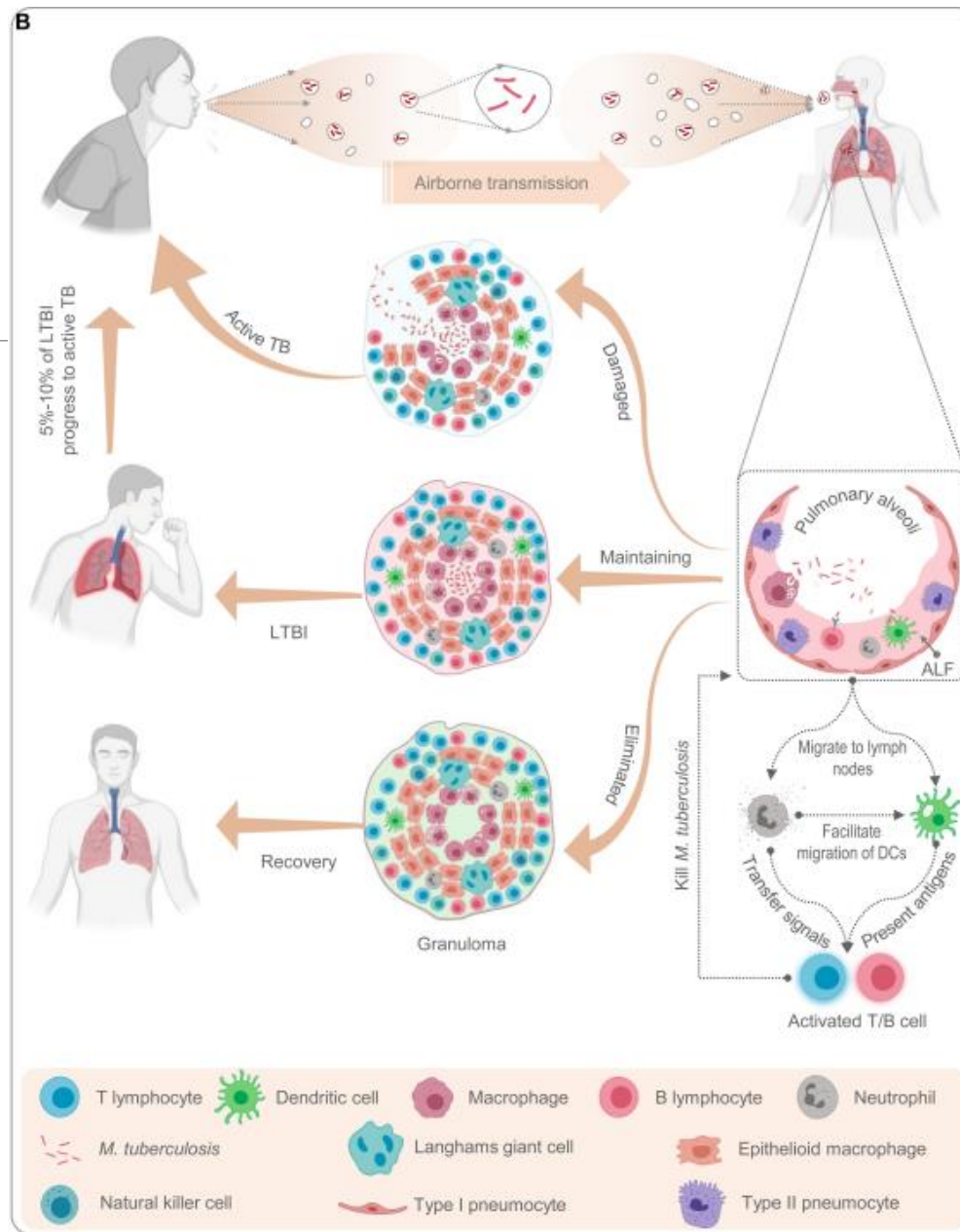
## EVRE 4



**Granülom:** Likefaksiyon,  
• makrofaj Kazeöz nekroz,  
• lenfosit Hücre dışı proliferasyon,  
• dev h.  
• hücre içi az  
sayıda basil

**Endobronşiyal yayılım, Hİ  
ve GTA nedeniyle yeni  
lokalizasyonda yoğun  
inflamatuvar pnömoni**



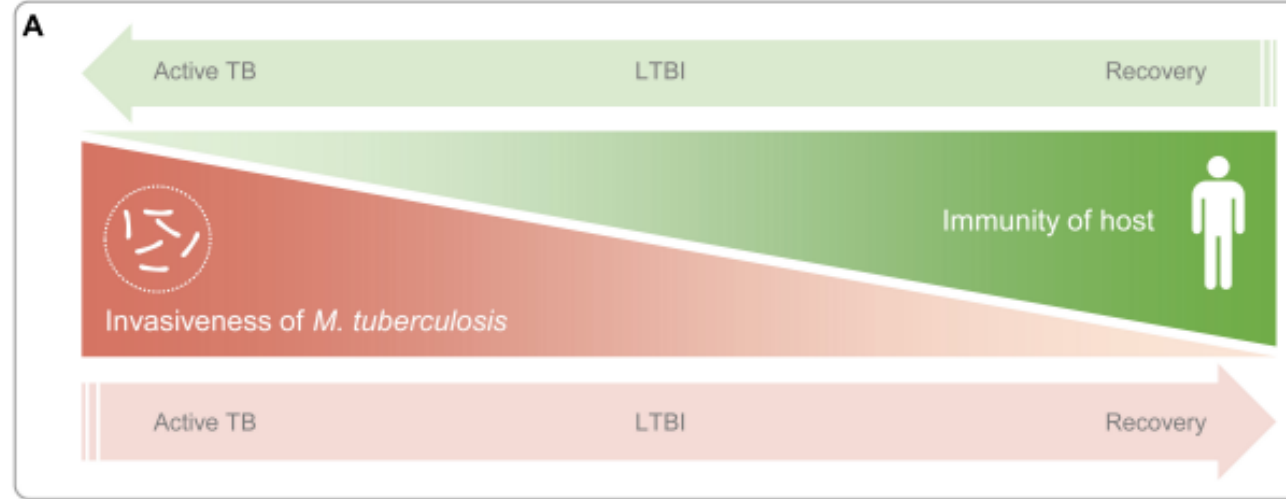


# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU NEDEN ÖNEMLİ?

---

- Tüberküloz, dünyada enfeksiyon nedenli ölümlerin zirvesinde yer almakta
- Dünya nüfusunun yaklaşık %22'si (1,7 milyardan fazla insan) TB basili ile enfekte
- Aktivasyon çoğu zaman enfeksiyonu takiben ilk beş yıl içinde olmakta
- Başta immünolojik durum olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkili olarak aktivasyon riski değişebilmektedir

# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU NEDEN ÖNEMLİ?



Latent tüberküloz enfeksiyonunun şematik diyagramı ve mekanizması.

- Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE), konakçının bağışıklığı ile *Myc. tuberculosis*'in invazivliği arasında bir dengedir
- Herhangi bir eğim dengeyi bozar

# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISI

---

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

# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISI

---

## TDT ve IGST

- Aktif TB hastalığı ile LTBE ayrımı yapamazlar
- Tüberküloz basiline karşı gelişmiş hücresel bağışıklık yanıtını ölçer
- İleride gelişecek TB hastalığını öngörme açısından İGST'ler ile TDT arasında belirgin bir fark yoktur

- LTBE tanısında TDT veya İGST kullanılabilir , ülkemizde ilk tercih TDT
- 
- TDT negatif ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen olgularda İGST önerilmekte
    - Bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan kişilerde
      - Anti-TNF kullanmadan önce
      - Organ ya da hematolojik doku transplantasyonundan önce
      - Kronik böbrek yetmezliği olanlar
      - Yüksek doz(15 mg/kg,uzun süreli) streoid kullanımı öncesi
      - Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi başlanacak hastalar
    - Bağışıklığı baskılanmış kişilerde(HIV+)
  - TDT pozitif olan ve LTBE tedavisi düşünülen bazı gruplarda İGST kullanılması önerilen
    - Sağlık çalışanlarının ilk işe giriş muayenesinde
    - Anti-TNF kullanacak hastalar
  - Aktif TB tanısında İGST önerilenler
    - Çocukluk çağı tüberkülozu
    - Akciğer dışı TB şüpheli hasta

# TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

---

- Kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterir
- Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olur
- TB enfeksiyonu veya hastalığı geçiren kişilerde tedavi sonrası negatifleşmez
- Tedavi başarısını değerlendirmekte kullanılmaz

# TÜBERKÜLİN ANTİJENİ

- Tüberkulin deri testinin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberkül basili ile enfekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlık reaksiyonu yapmasıdır
- PPD (saflaştırılmış protein türevi,“purified protein derivative”), tüberküloz basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir
- Tüberkül proteinin adsorpsiyonunun önlenmesi için
  - Enjektöre çekildikten sonra bekletilmeden kullanılmalı
  - Sıvı haldeki PPD dondurulmamalı
  - Bir kaptan diğerine aktarılmalı
  - Karanlıkta ve buzdolabında (2-8°C) saklanmalıdır



Sağlık bakanlığı Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi  
TTD Tüberküloz rehberi  
ASYOD Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi rehberi

# TÜBERKÜLİN REAKSİYONU

---

- Gecikmiş tipte bir hücresel reaksiyondur
- Bir kişi enfekte olduğunda T lenfositleri çoğalır ve duyarlılaşır
- TDT uygulanan yere duyarlılaşmış T lenfositleri gelir ve ortama lenfokinler salınır
- O bölgede vazodilatasyon, ödem, inflamatuvar hücre ve fibrin birikimi gelişir
- İlk kez test edilen bir kişide reaksiyon çoğunlukla yavaş gelişir ve enjeksiyondan 72 saat sonra yüksek düzeye ulaşır
- Kaybolması günler alır

# TÜBERKÜLİN REAKSİYONU

---

Enjeksiyon yerinde kırmızılık ile belli olan bir akut inflamatuvar reaksiyon, eritem, vazodilatasyon ve kapiler konjesyon nedeni ile oluşur ve tek başına pozitif reaksiyon anlamına gelmediği belirtilir.

Ancak Japonya'da aşılı okul çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada TCT sonrası gelişen eritemin endurasyona benzer sonuçlar verdiği ve eritemin endurasyon ile birlikte tüberküloz enfeksiyonunun saptanmasında kullanılabileceği belirtilmiştir.

# NASIL UYGULANIR?

- Kullanılacak alanda deri lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir
- Uygulanacak alan herhangi bir antiseptikle silinmez
- Sol önkolun 2/3 üst kısmında iç yüzüne, 0,1 ml doz deri içine uygulanır
- Buna Mantoux yöntemi denir
- Enjeksiyondan sonra 6-10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır
- Test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç santimetre uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir



# NASIL UYGULANIR?

---

- Şişe ya da ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğutulmuş aşı nakil kabına konulmalı
- Masa üzerinde bekletilmemeli
- TDT yapılan alan kaşınmamalı ve su değdirilmemelidir

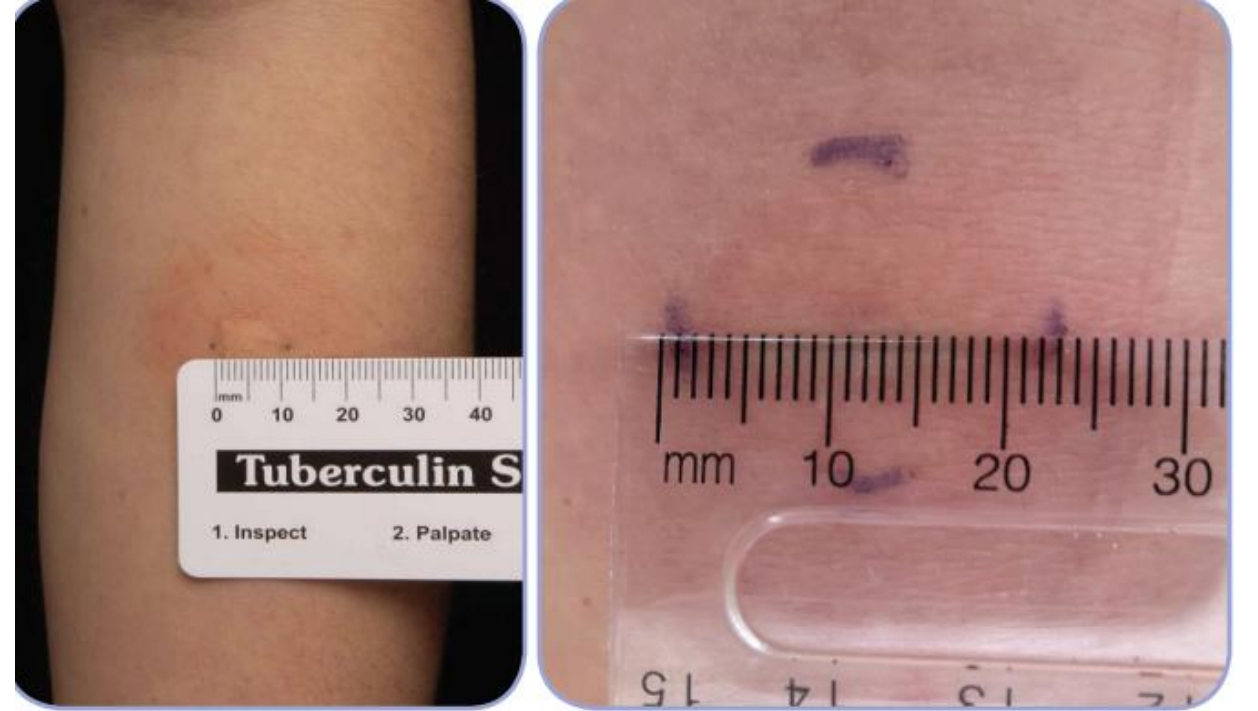
# NASIL OKUNUR?

---

- Değerlendirme uygulamadan 48-72 saat sonra yapılır
- Test uygulanan kişi daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmışsa (*doğal karşılaşma veya BCG aşısı ile*), 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi ve endürasyon oluşur
- Hipereminin çapı önemli değildir
- Sertlik şeklinde saptanan kabartının (endürasyonun) çapı önemlidir
- Endurasyon (sertlik) varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptanır

# NASIL OKUNUR?

- Endurasyon apı milimetre olarak yazılmalı
- Negatif ya da pozitif yazmak hatalara yol açabilir
- Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir
- Ek tedavi gerektirmez ve birkaç haftada kendiliğinden geçer



# ÜLKEMİZDE TDT REAKSİYONUNU DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ

| <b>BCG'lilerde</b>                                                       |                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 0-5 mm*                                                                  | Negatif kabul edilir.                                        |
| 6-14 mm*                                                                 | Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir). |
| 15 mm ve üzeri                                                           | Pozitif kabul edilir.                                        |
| <b>BCG'sizlerde</b>                                                      |                                                              |
| 0-5 mm*                                                                  | Negatif kabul edilir.                                        |
| 6-9 mm*                                                                  | Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir).              |
| 10 mm ve üzeri                                                           | Pozitif kabul edilir.                                        |
| Bağımsıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. |                                                              |

Bağımsıklığı baskılanmış kişiler;

- HIV pozitifliği
- AIDS
- Kronik renal yetmezlik
- Uzun süre yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- Organ transplant öyküsü

# BOOSTER ETKİSİ

---

- Erişkinlerde bağışıklık yanıtının sönmesi söz konusu olabilir
- Negatif bulunan TDT durumunda 1-4 hafta içinde ikinci TDT yapılır
- Sönmüş olan bağışıklık yanıtının tekrar hatırlanması nedeniyle bu ikinci test güçlendirici (booster) etki yapar
- İkinci test sonucu esas alınır ve kaydedilir

# YALANCI NEGATİFLİK

| Enfeksiyonlar                                                                                                                                                                                                         | Canlı virus aşıları                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Viral hastalıklar (HIV, kızamık, suçiçeği)<br>Bakteriyel hastalıklar (tifo, brusella, tifus, lepra)<br>TB enfeksiyonunun erken dönemi (<12 hafta)<br>TB hastalığı (menenjit, milier, plevral)<br>Mantar (Blastomikoz) | Kızamık<br>Polio<br>Suçiçeği<br>Kızamıkçık                                                         |
| Kişiyile ilgili durumlar                                                                                                                                                                                              | Test materyaline ait faktörler                                                                     |
| Metabolik hastalıklar (Kronik böbrek hastalığı)<br>Habis hastalıklar (Lemfoma ve lösemi)<br>Sarkoidoz<br>Beslenme bozukluğu<br>İmmunosupresif ilaçlar<br><2 yaş                                                       | Düşük kalite<br>Yetersiz doz<br>Uygun olmayan saklanma koşulları<br>Son kullanma tarihinin geçmesi |
| Hatalı uygulama                                                                                                                                                                                                       | Hatalı okuma                                                                                       |
| Deri altına yapılması<br>Uzun süre enjektörde saklanması<br>Çok az antijen kullanılması                                                                                                                               | Deneyimsiz ya da yanlış okuma<br>Hatalı kayıt<br>Çok erken ya da geç okuma                         |

# YALANCI POZİTİFLİK

---

- Tüberküloz dışı mikobakteriler ile temas
- BCG aşısı
- TCT pozitif vericilerden kan transfüzyonu
- Deneyimsiz ya da yanlı okuyucu

# INTERFERON GAMA SALINIM TESTİ(IGST)

---

- İnterferon gama (IFN- $\gamma$ ), *Myc. tuberculosis* enfeksiyonunda hücresel immün yanıtın düzenlenmesinde rol alır
- Primer TB enfeksiyonu geçirerek immün duyarlı hale gelmiş kişilerin bellek T hücrelerinin, *Mycobacterium tuberculosis* antijenleriyle karşılaştıklarında Interferon gamma (IFN $\gamma$ ) salgılamaları prensibine dayanmaktadır

# INTERFERON GAMA SALINIM TESTİ(IGST)

---

- *Myc. tuberculosis*'e özgül RD1 “region of difference” (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan **ESAT-6** (early secretory antigenic target-6) ve **CFP10** (culture filtrate protein 10) antijenleri kullanılır.
- BCG aşısı ve tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarından etkilenmezler
  - IGST'de MTB'a özgül ve TDM'de bulunmayan antijenler (ESAT-6, CFP-10) kullanılmaktadır.

# HANGİ İGST KULLANILMALIDIR?

---

## 1)ELİSA TEMELLİ QUANTİFERON TESTİ

- Tam kan örneğinde MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T-hücrelerden salınan IFN- $\gamma$  düzeyini ölçen bir test
- Günümüzde testin dördüncü sürümü olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) kullanımda
- QFT-GP testinde kontrol materyalleri ve antijenler dört özel tüpte hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır

# HANGİ İGST KULLANILMALIDIR?

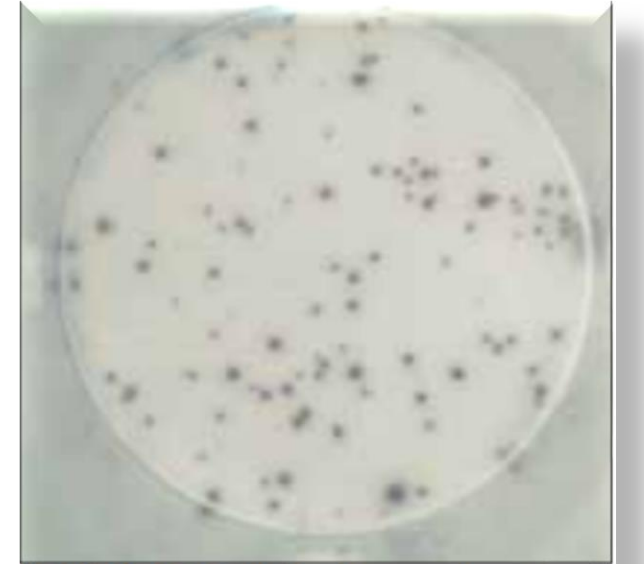
---

## 1)ELİSA TEMELLİ QUANTİFERON TESTİ

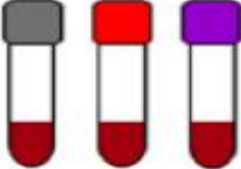
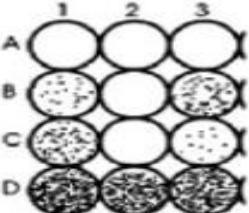
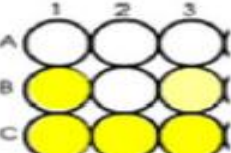
- 37°C'lik etüvde 16-24 saat bekletilip, inkübasyondan sonra tüpler 15 dakika santrifuj edilerek plazma kısmı ayrılmıştır
- Peptid antijenlerine yanıt olarak üretilen IFN- $\gamma$  varlığı Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile test edilmiştir
- Tüm bunların yanında QFT-G testinin bağışıklığı baskılanmış hastalarda yanlış negatif sonuç verebilmesi, tedavi takibinde kullanılamaması ve pahalı olması gibi olumsuz yönleri de vardır

## 2) T-SPOT.TB TEST:

- Periferik monon kler hücreler in vitro koşullarda MTBC'ye  zg l ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle uyarıldığında IFN-  üreten Th crelerinin sayısını ölçen bir testtir
- T-SPOT adı ile piyasada olan bu testte heparinli tüpe alınan kan santrifüjlenerek elde edilen pellet ile çalışılır
- Test sonunda plak tabanında noktacıklar şeklinde (spot) bağlanma alanları gözlenir. Bu noktacıkların her biri özgül antijen ile uyarılmış bir T hücresini gösterir



**Şekil 3.** T-SPOT.TB plağının  ukurcu unun görünümü

|             |                                    | TSPOT.TB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | QuantiFERON Gold In-Tube                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Day 1       | Sample collection                  | 1x tube heparinised blood<br> Minimum blood vol.<br>= 5ml                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3x QFT blood tubes containing nil control, Mtb antigens (combined) or mitogen control<br> 1ml blood per tube<br>Total blood vol.<br>= 3ml                                                                                                                                                                        |
|             | Pre-incubation sample preparation  | PBMC isolation, and addition of PBMCs to TSPOT.TB 96 well plate (250,000/well) containing negative control, Panel A and B Mtb antigens (individually) or positive control<br><b>Mtb antigens: ESAT-6, CFP-10</b>                                                                                                                                                                                                                    | Inversion of tubes to ensure mixing of antigens/controls with blood<br><b>Mtb antigens: ESAT-6, CFP-10, TB7.7</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|             | Incubation                         | 16-20 hour incubation in TSPOT.TB in 96 well plate (37°C, 5% CO <sub>2</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16-24 hour incubation in QFT blood tubes (37°C)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Day 2       | Post-incubation sample preparation | Removal of cells and antigens/controls by washing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Centrifugation of QFT blood tubes for separation of plasma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|             | Assay procedure                    | ELISpot for enumeration of IFN $\gamma$ producing cells<br>Result determination using ELISpot reader<br><div> <div>             NEGATIVE CONTROL<br/>             PANEL A<br/>             PANEL B<br/>             POSITIVE CONTROL<br/>             RESULT           </div> <div>  </div> <div>             +   -   +           </div> </div> | ELISA for quantification of plasma IFN $\gamma$ levels<br>Result determination using ELISA reader<br><div> <div>             NIL CONTROL<br/>             ANTIGEN<br/>             POSITIVE CONTROL<br/>             RESULT           </div> <div>  </div> <div>             +   -   +           </div> </div> |
| From day 2* |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

# TDT VE IGST'NİN BİRLİKTE KULLANILMASI GEREKEN DURUMLAR

---

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

| Tablo 4. TCT ile İGST'lerin karşılaştırılması |                                                   |                                       |                                      |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| ÖZELLİK                                       | TCT                                               | QFT-GIT                               | İGST                                 |
|                                               |                                                   |                                       | T-SPOT.TB                            |
| Test prensibi                                 | <i>İn vivo</i> cilt testi                         | ELISA                                 | ELISPOT                              |
| Sonuç                                         | Endürasyon çapı (mm)                              | IFN- $\gamma$ miktarı                 | Spot sayısı                          |
| Kullanılan antijen                            | PPD                                               | ESAT-6, CFP10, TB 7.7                 | ESAT-6, CFP10                        |
| Hücre kaynağı                                 | Deri                                              | Tam Kan                               | Periferik mononükleer hücreler       |
| Aktif TB hastalığında duyarlılık              | %70-90                                            | %75-85                                | %90-95                               |
| HIV hastalarında duyarlılık                   | Düşük (%50-70)                                    | %60-70                                | %70-80                               |
| Sağlıklı bireylerde özgüllük (TB teması yok)  | %60-90 (BCG aşılılarda düşük, aşısızlarda yüksek) | %95-100 (BCG aşılamaından etkilenmez) | %90-95 (BCG aşılamaından etkilenmez) |
| BCG ile çapraz reaksiyon                      | Var                                               | Yok                                   | Yok                                  |
| TDM ile çapraz reaksiyon                      | Var                                               | Yok                                   | Yok                                  |
| TB temaslılarda korelasyon                    | Var                                               | Var (TCT'ye göre daha iyi)            | Var (TCT'ye göre daha iyi)           |
| Değerlendiriciye bağlı değişen sonuç          | Var                                               | Yok                                   | Spot sayımında olabilir              |
| Booster etkisi                                | Var                                               | Yok                                   | Yok                                  |
| Konversiyon veya reversiyon görülmesi         | Var                                               | Var                                   | Var                                  |
| Test için vizit sayısı                        | İki                                               | Bir                                   | Bir                                  |
| Test maliyeti                                 | Düşük                                             | Yüksek                                | Yüksek                               |
| Laboratuvar gereksinimi                       | Yok                                               | Var                                   | Var                                  |
| Testin sonuçlanması                           | 48-72 saat                                        | 24-48 saat                            | 24-48 saat                           |

Sağlık bakanlığı Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi  
TTD Tüberküloz rehberi  
ASYOD Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi rehberi

# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

---

## NEDEN TEDAVİ EDİLMELİ?

- Yeni başlamış veya daha önceden oluşmuş LTBE tedavi edilerek TB hastalığı gelişimi önlenir
- LTBE tedavisiyle LTBE'nin aktif TB hastalığına progresyonu %60-90 oranında engellenebilir

# LATENT TBC TEDAVİ ENDİKASYONLARI:

---

## Bulaşıcı TB hasta temaslarında

- Tüberkülozlu anneden doğan bebeklere
- 34 yaş ve altı yakın temaslılara
- 35 yaş ve üstü LTBE saptananlar bağışıklığı baskılanmışlara
- 35 yaş ve üzeri ilk test ile LTBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.

TB hastası temaslısı değilken, 0-4 yaş TDT pozitif ve 5-14 yaş TDT ya da İGST pozitif çocuklara koruyucu tedavi verilir.

## Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa

- TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi
- Pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olmasıdır.

# LATENT TBC TEDAVİ ENDİKASYONLARI:

---

TB tedavisi ya da LTBE tedavisi almamış kişide akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hasta

Bağıışıklığı baskılanan aşağıdaki gruplardaki hastalardan LTBE saptananlara (TDT pozitifliği 5 mm ve üzeri ya da İGST pozitifliği olanlara).

- HIV pozitif kişiler
- Anti-TNF ilaç başlanacaklar
- Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar
- Diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
- Silikozlu hastalar

# LATENT TBC TEDAVİ KARARI NASIL VERİLİR?

---

- 1)LTBE tanısı var mı?
- 2)LTBE'nin aktif TB hastalığına ilerleme riskini artıran durumlar söz konusu mu?
- 3) LTBE tedavi rejiminin yan etki olasılığı nedir?
- 4)Konakçının yaşı kaç?

---

## Yüksek bulaş riski olan kişiler

- Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı <5 yaş olanlar
- İmmunsuprese kişiler



LTBE tanısı teyit edilmeden tedavi başlanılır



3 ay sonra TDT/İGST negatifleşirse ilaç kesilir



TDT >5 mm veya İGST pozitif ise devam edilir

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

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

# TEDAVİ REJİMLERİ

---

İzoniiazid 6 ay

İzoniiazid 9 ay

Rifampisin 4 ay

İzoniiazid ve Rifampisin 3 ay

İzoniiazid ve rifapentin 3 ay, 12 doz, haftada bir

# Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D.,  
Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D.,  
Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N.,  
Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,  
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team\*

- 3 ay boyunca rifapentin artı izoniazid kullanımı, tüberkülozu önlemede tek başına 9 aylık izoniazid kadar etkiliydi ve tedavi tamamlama oranı daha yüksekti
- 3 ay boyunca haftada bir kez izoniyazid ve rifapentin kombinasyonu kullanan 3986 hastadan 7sinde(%0,19) tüberküloz gelişmişken sadece izoniyazid kullanan 3745 hastadan 15inde(%0,45) tüberküloz gelişti
- Tedaviyi tamamlama oranları ise kombinasyon tedavide %82 iken sadece izoniyazid kullananlarda %69

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

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

→ 3 AY

# Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults

Dick Menzies, M.D., Menonli Adjobimey, M.D., M.P.H., Rovina Ruslami, M.D., Ph.D., Anete Trajman, M.D., Ph.D., Oumou Sow, M.D., Heejin Kim, M.D., Joseph Obeng Baah, M.D., Guy B. Marks, Ph.D., F.R.A.C.P., Richard Long, M.D., Vernon Hoepfner, M.D., Kevin Elwood, M.D., Hamdan Al-Jahdali, M.D., et al.

---

- Rifampin monoterapisi; izoniyazid ile karşılaştırıldığında benzer etki yarattığı gösterilmiş
- Daha düşük hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiş

# Advances in Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection

*Helena J. Chapman, MD, MPH, and Michael Lauzardo, MD, MSc*

---

**In the United States, latent tuberculosis infection (LTBI) affects between 10 and 15 million people, of whom 10% may develop active tuberculosis disease. People at increased risk for tuberculosis reactivation include recent immigrants from countries with a high incidence of tuberculosis, children younger than age 5, people who have been infected with *Mycobacterium tuberculosis* within the past 2 years, or people with immunosuppression for a variety of reasons. Appropriate diagnosis and treatment of LTBI are critical for controlling and eventually eliminating tuberculosis as a public health problem. Although the tuberculin skin test is the traditional diagnostic measure for LTBI, reduced specificity has promoted the development and utilization of the interferon- $\gamma$  release assays as an in vitro blood test with specific antigens to *M. tuberculosis* (QuantiFERON-TB Gold In-Tube test and the T.SPOT-TB test are commercially available). Despite the rise of the new diagnostic tests, however, there is still no gold standard for diagnosing LTBI, and epidemiologic risks and comorbidities need to be taken into account before initiating therapy. Current diagnostic tests combined with recommended treatment regimens are valuable tools that, when used correctly, promise to hurry the elimination of tuberculosis. (J Am Board Fam Med 2014;27:704–712.)**

---

- Son araştırma çalışmaları 4 ay boyunca RIF alan hastaların, 9 aylık INH'lilere kıyasla olumsuz yan etkilerin azaldığını ve önerilen tedavinin tamamlanmasına uyumun arttığını göstermiştir

# Koruyucu İlaç Tedavisine Başlamadan

---

- TB hastalığı olmadığı gösterilmeli
  - Tıbbi öyküsü, fizik muayene bulguları, akciğer filmi ile değerlendirilmeli
  - TB hastalığı düşündüren bulgu saptanırsa, bakteriyolojik inceleme yapılmalı
- Kişinin ev içi temaslarının ve ev dışında kuşkulu kişiler varsa TB açısından taranması gerekir
- TB hastalığı varsa ve saptanmazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir

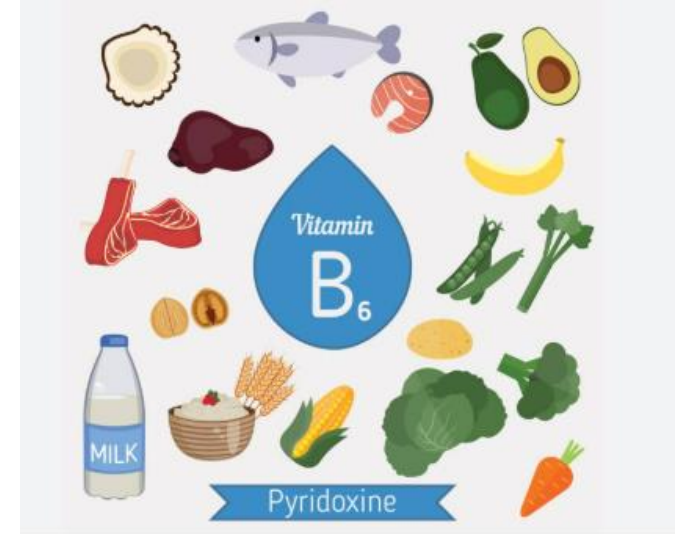
# KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ İZLEMİ

---

- Aralıksız sürdürülmeli
- Kısa süreli aralar verilmişse, bu aralar, koruyucu tedavinin sonuna eklenir
  - 6 aylık koruyucu tedavinin 9 ay içerisinde, 9 aylık koruyucu tedavinin de 12 ay içerisinde tamamlanması halinde bu tedavi kabul edilebilir
- Başlangıçta ve takipte hepatotoksisite riski nedeniyle aylık olarak karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir

# PİRİDOKSİN

- İzonyazidin kompetitif antagonistidir
- DM
- Böbrek yetmezliği
- Diyaliz
- Alkolizm
- Malnütrisyon
- Gebelik
- Piridoksin eksikliğine bağlı epileptik nöbeti olanlarda İNH ile birlikte piridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır; **günde 10 mg** verilir



# KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

- ABD’de yapılan İNH koruyucu tedavilerinde hepatit ve ölümlerin raporlanması nedeniyle bu konuda prospektif çalışmalar yapılmıştır. ABD’de 13.838 kişiyi kapsayan çalışmada bir yılda %1,02 oranında hepatit görülmüştür.
- Hepatotoksisite riskini arttıran durumlar:

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

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

# İNH'YA YA DA RİF'E BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE

---

- İNH kullanımı sırasında geçici transaminaz yükseklikleri olabilir
- Kesilmesi gereken durumlar;
  - Transaminaz değerlerinin normal üst sınır değerinin 5 katını aşması
  - Hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması
  - Başka belirgin bir neden olmaksızın bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerine çıkması durumunda
- İNH kullanan kişide verilmesi gereken dozdan daha az ilaç kullanmışsa, profilaksiye Rifampisin ile devam edilebilir

# INH'YA YA DA RIF'E BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE

**Table 2. Regimens for Latent Tuberculosis Treatment, According to Pooled Efficacy, Risk of Hepatotoxicity, Adverse Events, and Drug Interactions.**

| Drug Regimen                                | Dosage                                                                                                  | Efficacy vs. Placebo*                                          | Efficacy vs. 6 Mo of Isoniazid*                                     | Hepatotoxicity vs. 6 Mo of Isoniazid*                               | Adverse Events                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>odds ratio (95% confidence interval)</i> |                                                                                                         |                                                                |                                                                     |                                                                     |                                                                                                                                                                                                          |
| Isoniazid alone for 6 mo or 9 mo            | Adults, 5 mg/kg; children, 10 mg/kg (maximum, 300 mg)                                                   | 6-mo regimen, 0.61 (0.48–0.77); 9-mo regimen, 0.39 (0.19–0.83) | Not applicable for 6-mo regimen, and not available for 9-mo regimen | Not applicable for 6-mo regimen, and not available for 9-mo regimen | Drug-induced liver injury, nausea, vomiting, abdominal pain, rash, peripheral neuropathy, dizziness, drowsiness, and seizure                                                                             |
| Rifampin alone for 3 to 4 mo                | Adults, 10 mg/kg; children, 10 mg/kg (maximum if <45 kg, 450 mg; maximum if ≥45 kg, 600 mg)             | 0.48 (0.26–0.87)                                               | 0.78 (0.41–1.46)                                                    | 0.03 (0.00–0.48)                                                    | Influenza-like syndrome, rash, drug-induced liver injury, anorexia, nausea, abdominal pain, neutropenia, thrombocytopenia, and renal reactions (e.g., acute tubular necrosis and interstitial nephritis) |
| Isoniazid plus rifampin for 3 to 4 mo       | Adults, 10 mg/kg; children, 10 mg/kg (maximum if <45 kg, 450 mg; maximum if ≥45 kg, 600 mg)             | 0.52 (0.33–0.84)                                               | 0.89 (0.65–1.23)                                                    | 0.89 (0.52–1.55)                                                    | Influenza-like syndrome, rash, drug-induced liver injury, anorexia, nausea, abdominal pain, neutropenia, thrombocytopenia, and renal reactions (e.g., acute tubular necrosis and interstitial nephritis) |
| Weekly rifapentine plus isoniazid for 3 mo  | Adults and children: rifapentine, 15–30 mg/kg (maximum, 900 mg)‡; isoniazid, 15 mg/kg (maximum, 900 mg) | Not available                                                  | 0.44 (0.18–1.07)§                                                   | 0.16 (0.10–0.27)§                                                   | Hypersensitivity reactions, petechial rash, drug-induced liver injury, anorexia, nausea, abdominal pain, and hypotensive reactions                                                                       |

*Latent Mycobacterium tuberculosis Infection Haileyesus Getahun, M.D., Ph.D., M.P.H., Alberto Matteelli, M.D., Richard E. Chaisson, M.D., and Mario Raviglione, M.D. 2015*

# ÇİD-TB TEMASLILARINDA KORUYUCU TEDAVİ

---

- ÇİD-TB temaslıları taranmalı
- TB hastalığı saptanmayanlarda aynı ev içindeki ya da diğer yakın temaslılardan koruyucu tedavi verilmesi önerilir
  - 1.Bağışıklığı baskılanmışlara ve HIV pozitiflere
  - 2.0-5 yaş grubundaki temaslılara
  - 3.5 yaş ve üstü temaslılara, klinisyenin yüksek risk olduğunu belirlemesi durumunda veya LTBE varlığında önerilir

# ÇİD-TB TEMASLILARINDA KORUYUCU TEDAVİ

---

- Koruyucu tedavi ilacını belirleme:
- Kinolon duyarlı kaynak olgu varlığında,  
Moksifloksasin ya da levofloksasin 9 ay önerilir; buna alternatif olarak kinolon + etambutol tedavisi de önerilmektedir.
  - Kinolon dirençli olgularda duyarlı iki ilaçla 6-12 ay tedavi konusunda uzman görüşleri vardır.

# TB tedavisinden LTBE tedavisine geçiş nasıl olur?

TDT pozitif + klinik ve radyolojik



Aktif TB

Anti TB tedavi



Kültür negatif çıkan olgularda



İki aylık başlangıç tedavisi sonrasında

- INH ile toplam altı veya dokuz aya
- RIF ile toplam dört aya LTBE tedavisi tamamlanabilir

# ÖZEL DURUMLARDA KORUYUCU TEDAVİ

---

## ➤ Gebe ve emziren annelerde:

Gebelerde İNH'in teratojenik etkisinin olmaması nedeniyle seçilmiş gruplarda uygulanması önerilmektedir: HIV enfekte, yeni cilt testi pozitif eşenler, bulaştırıcı hasta ile yeni teması olanlar.

Gebelerde koruyucu tedavinin doğum sonrasına, hatta doğumdan 3 ay sonrasına kadar bekletilmesini de önerenler bulunmakta

## ➤ Çocuklarda:

Çocuklar, bulaştırıcı hasta ile temas ettiklerinde ya da enfekte olduklarında erişkinlere göre daha yüksek oranda hastalanırlar. Hastalandıklarında miliyer ve menenjit TB olasılığı da daha yüksektir. Çocuklarda kinolon önerilmez

# ANTI TNF İLAÇ KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ

## Tablo 13. LTBE tedavisi verilmesi önerilen gruplar.

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

# ANTİ TNF İLAÇ KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ

---

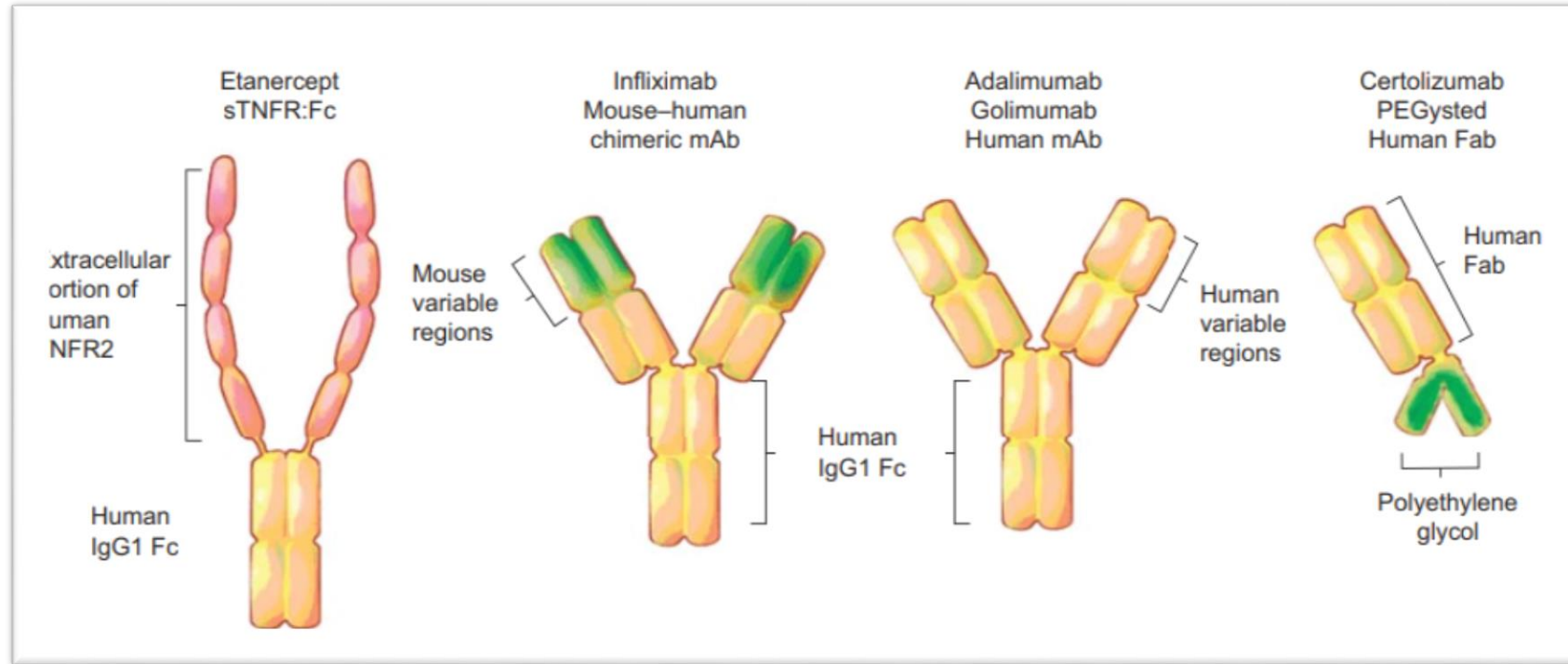
## 1) MONOKLONAL ANTİKORLAR:

- a.Şimerik Monoklonal Antikorlar: İnfliksimab
- b.Tam İnsan Yapısında Monoklonal Antikorlar: Adalimumab, Golimumab
- c.Pegile Humanize Antikorlar (Fab Parçası): Sertolizumab pegol

## 2) RESEPTÖR FÜZYON PROTEİNLERİ:

- a. TNFR1 Ig Füzyon Proteini: Etanersept

# ANTI TNF İLAÇ KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ



# ANTI TNF KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ RİSKİ

---

Ülkemizde anti-TNF kullanımının TB riskini 10-20 kat arttırdığını bildiren yayınlar vardır

Altta yatan otoimmün hastalık varlığı tek başına TB riskini arttırır

Anti-TNF tedavilerin tümü TB riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte **monoklonal antiTNF antikorların, reseptör füzyon proteinlerine göre TB riski daha yüksek bulunmuştur**

# ANTI TNF KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ RİSKİ

---

- Anti-TNF ilaçların diğer immünsupresif ilaçlar ile kombine veya tedavi direnci nedeni ile ardışık kullanılması TB riskini tek başına kullanıma göre daha da arttırmaktadır
- Daha önce TB hastalığı geçirmiş kişilerde TB tedavisi almış olsa bile anti-TNF tedavisi altında nüks TB riski vardır

# YÜKSEK RİSKLİ GRUPLARDA AKTİF TB VE LTBE

**Table 1.** Incidence of Active Tuberculosis and Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Selected High-Risk Groups, According to Published Studies.\*

| High-Risk Group                                           | Incidence of Active Tuberculosis               | Prevalence of Latent Tuberculosis Infection† |                  |                      |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------|
|                                                           |                                                | QuantiFERON-TB Gold In-Tube                  | T-SPOT.TB        | Tuberculin Skin Test |
|                                                           | <i>median rate per 1000 population (range)</i> | <i>median percentage (range)</i>             |                  |                      |
| Persons with HIV infection                                | 16.2 (12.4–28.0)                               | 14.5 (2.7–21.5)                              | 11.3 (4.3–67.6)  | 19.2 (2.1–54.8)      |
| Adult contacts of persons with tuberculosis               | 0.6‡                                           | 21.1 (6.6–55.1)                              | 48.0 (29.6–59.6) | 26.3 (1.8–82.7)      |
| Patients receiving tumor necrosis factor blockers         | 1.4‡§                                          | 11.8 (4.0–22.3)                              | 20.0 (12.9–25.0) | 18.6 (11.3–68.2)     |
| Patients undergoing hemodialysis                          | 26.6 (1.3–52.0)                                | 33.4 (17.4–44.2)                             | 43.6 (23.3–58.2) | 21.9 (2.6–42.1)      |
| Patients undergoing organ transplantation                 | 5.1‡                                           | 21.9 (16.4–23.5)                             | 29.5 (20.5–38.5) | 7.7 (4.4–21.9)       |
| Patients with silicosis                                   | 32.1‡                                          | 46.6‡                                        | 61.0‡            | —                    |
| Prisoners                                                 | 2.6 (0.03–9.8)                                 | —                                            | —                | 45.5 (23.1–87.6)     |
| Health care workers                                       | 1.3 (0.4–4.1)                                  | 14.1 (0.9–76.7)                              | 5.2 (3.5–28.7)   | 29.5 (1.4–97.6)      |
| Immigrants from countries with a high tuberculosis burden | 3.6 (1.3–41.2)                                 | 30.2 (9.8–53.8)                              | 17.0 (9.0–24.9)  | 39.7 (17.8–55.4)     |
| Homeless persons                                          | 2.2 (0.1–4.3)                                  | 53.8 (18.6–75.9)                             | —                | 45.6 (20.5–79.8)     |
| Illicit-drug users                                        | 6.0‡                                           | 63.0 (1.4–66.4)                              | 45.8 (34.1–57.5) | 85.0 (0.3–86.7)      |
| Elderly persons                                           | —                                              | 16.3‡                                        | —                | 31.7‡                |

*Latent Mycobacterium tuberculosis Infection Haileyesus Getahun, M.D., Ph.D., M.P.H., Alberto Matteelli, M.D., Richard E. Chaisson, M.D., and Mario Raviglione, M.D. 2015*

# YÜKSEK RİSKLİ GRUPLARDA AKTİF TB VE LTBE

**Table 1.** Incidence of Active Tuberculosis and Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Selected High-Risk Groups, According to Published Studies.\*

| High-Risk Group                                           | Incidence of Active Tuberculosis               | Prevalence of Latent Tuberculosis Infection† |                  |                      |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------|
|                                                           |                                                | QuantiFERON-TB Gold In-Tube                  | T-SPOT.TB        | Tuberculin Skin Test |
|                                                           | <i>median rate per 1000 population (range)</i> | <i>median percentage (range)</i>             |                  |                      |
| Persons with HIV infection                                | 16.2 (12.4–28.0)                               | 14.5 (2.7–21.5)                              | 11.3 (4.3–67.6)  | 19.2 (2.1–54.8)      |
| Adult contacts of persons with tuberculosis               | 0.6‡                                           | 21.1 (6.6–55.1)                              | 48.0 (29.6–59.6) | 26.3 (1.8–82.7)      |
| Patients receiving tumor necrosis factor blockers         | 1.4‡§                                          | 11.8 (4.0–22.3)                              | 20.0 (12.9–25.0) | 18.6 (11.3–68.2)     |
| Patients undergoing hemodialysis                          | 26.6 (1.3–52.0)                                | 33.4 (17.4–44.2)                             | 43.6 (23.3–58.2) | 21.9 (2.6–42.1)      |
| Patients undergoing organ transplantation                 | 5.1‡                                           | 21.9 (16.4–23.5)                             | 29.5 (20.5–38.5) | 7.7 (4.4–21.9)       |
| Patients with silicosis                                   | 32.1‡                                          | 46.6‡                                        | 61.0‡            | —                    |
| Prisoners                                                 | 2.6 (0.03–9.8)                                 | —                                            | —                | 45.5 (23.1–87.6)     |
| Health care workers                                       | 1.3 (0.4–4.1)                                  | 14.1 (0.9–76.7)                              | 5.2 (3.5–28.7)   | 29.5 (1.4–97.6)      |
| Immigrants from countries with a high tuberculosis burden | 3.6 (1.3–41.2)                                 | 30.2 (9.8–53.8)                              | 17.0 (9.0–24.9)  | 39.7 (17.8–55.4)     |
| Homeless persons                                          | 2.2 (0.1–4.3)                                  | 53.8 (18.6–75.9)                             | —                | 45.6 (20.5–79.8)     |
| Illicit-drug users                                        | 6.0‡                                           | 63.0 (1.4–66.4)                              | 45.8 (34.1–57.5) | 85.0 (0.3–86.7)      |
| Elderly persons                                           | —                                              | 16.3‡                                        | —                | 31.7‡                |

*Latent Mycobacterium tuberculosis Infection Haileyesus Getahun, M.D., Ph.D., M.P.H., Alberto Matteelli, M.D., Richard E. Chaisson, M.D., and Mario Raviglione, M.D. 2015*

# ANTI TNF KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ RİSKİ

---

- Anti-TNF tedavi ile artmış TB riski, koruma tedavisi ile azaltılabilir
- Takip programlarına ve koruma tedavisine rağmen, TB tedavisi ile TB riski tamamen ortadan kalkmaz
- Anti-TNF tedavi kesildikten sonra TB riski devam edebilir. Bu nedenle hastaların TB yönünden en az 6 ay daha takip edilmesi uygundur

# ANTI-TNF TEDAVİ ÖNCESİ TB HASTALIK TARAMASI

---

- Aktif TB varlığında anti-TNF tedavisi başlamak kontrendikedir. Bu nedenle anti-TNF tedavi öncesinde, aktif TB hastalığı dışlanmalı
- TB tanısı konulan hastalarda, TB tedavisi tamamlanmadan antiTNF tedavi başlanmamalıdır. Ancak istisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek olgu bazında TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir

# ANTI-TNF TEDAVİ ÖNCESİ TB HASTALIK TARAMASI

---

- Anti-TNF tedavisi başlanan hastalar asemptomatik olsalar bile TB hastalığı açısından (anamnez, fizik muayene, radyolojik kontrol) 6 ayda bir kontrol edilmeli
- Semptomatik olan olgular süresine bakılmaksızın ilgili uzman tarafından TB hastalığı açısından incelenmeli

# ANTI-TNF KULLANANLARDA LATENT TB ENFEKSİYONU TANISI VE TEDAVİSİ

---

- Aktif TB hastalığı dışlanan Anti-TNF tedavi başlanacak hastalarda LTBE taraması yapılmalıdır
- LTBE tanısında altın standart bir test yoktur. Bununla birlikte LTBE taramasında TDT veya İGST kullanılabilir. Her iki testin de yanlış negatif ve pozitif sonuçları olabilir.

# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMASI

---

- LTBE taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde 5 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. Endurasyonu 5 mm'nin altında olan olgularda İGST veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (booster) yapılır
- İGST sonucu pozitif veya ikinci TDT sonucunda endurasyon 5 mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır
- İkinci test negatif ise koruma tedavisi için klinik karar verilir

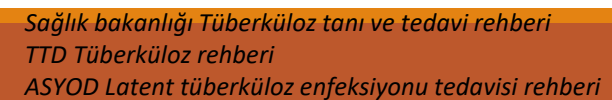
# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMASI

---

LTBE taramasında ilk test olarak İGST tercih edildiğinde sonuç pozitif ise koruma tedavisi verilir

Sonucun belirsiz olduğu durumlarda İGST tekrarı veya TDT yapılması önerilir

Sonucun negatif olduğu durumlarda koruma tedavisi için klinik karar verilir



# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TARAMASI

---

Anti-TNF tedavi kararı verilen psoriasis hastalarında LTBE taramasında İGST öncelikli tercih edilmelidir. Psoriasis TDT yanıtını artırabilir

LTBE saptanmayan hastalarda yıllık LTBE taraması uygundur. LTBE saptanan hastalarda tekrar LTBE taraması yapılmaz

LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir

# ANTI-TNF KULLANAN HASTALARDA KORUMA TEDAVİSİ

---

- Koruma tedavisi kararı hastayı takip eden hekim ile birlikte göğüs veya enfeksiyon hastalıkları uzmanınca verilmelidir
- Koruma tedavisinin anti-TNF tedavisinden en az 1 ay önce başlanması önerilir
- Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir
- Hasta, koruma tedavisi için bilgi notu ile birlikte bulunduğu bölgedeki verem savaş dispanserine yönlendirilir

# ANTI-TNF KULLANAN HASTALARDA KORUMA TEDAVİSİ

---

- Koruma tedavisi için 9 ay İNH kullanılır. İNH'ın kullanılamadığı durumlarda 4 ay RİF tedavisi önerilir
- Koruma tedavisi başladıktan sonra anti-TNF tedavisi herhangi bir nedenle kesilse bile koruyucu tedavi tamamlanmalıdır
- Koruma tedavisini terk eden hasta TB hastalığı açısından değerlendirilir. Dışlandıktan sonra tekrar koruma tedavisi planlanır. Koruma tedavisi alan hastalarda da aktif hastalık gelişebileceği unutulmamalıdır

# ANTI-TNF KULLANIMI İLE ORTAYA ÇIKAN TB HASTALARINA YAKLAŞIM

---

- Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı gelişirse tedavi edilmelidir
- Anti-TNF tedavi kullanırken ortaya çıkan TB olgularında, anti-TNF tedavinin kesilmesine bağlı olarak TB tedavisine rağmen klinik tabloda kötüleşme olabilir
- Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı saptanırsa “Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi”ne uygun tedavi başlanır

# BİYOLOJİK TEDAVİ ALAN HASTALARDA AKTİF TÜBERKÜLOZ

---

## **Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz**

Aslı Görek Dilektaşlı<sup>1</sup>, Belkıs Nihan Coşkun<sup>2</sup>, Mine Tül Yaman<sup>1</sup>, Nilüfer Aylin Acet Öztürk<sup>1</sup>,  
Özge Aydın Güçlü<sup>1</sup>, Ahmet Ursavaş<sup>1</sup>, Ezgi Demirdöğen<sup>1</sup>, Funda Coşkun<sup>1</sup>, Ediz Dalkılıç<sup>2</sup>, Tülay  
Bulut<sup>3</sup>, Yavuz Pehlivan<sup>2</sup>, Mehmet Karadağ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD

<sup>3</sup>Bursa Osmangazi Verem Savaş Dispanseri, Bursa İli Verem Sürveyans Sorumlusu

*Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz,*

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD

<sup>3</sup>Bursa Osmangazi Verem Savaş Dispanseri, Bursa İli Verem Sürveyans Sorumlusu

# BİYOLOJİK TEDAVİ ALAN HASTALARDA AKTİF TÜBERKÜLOZ

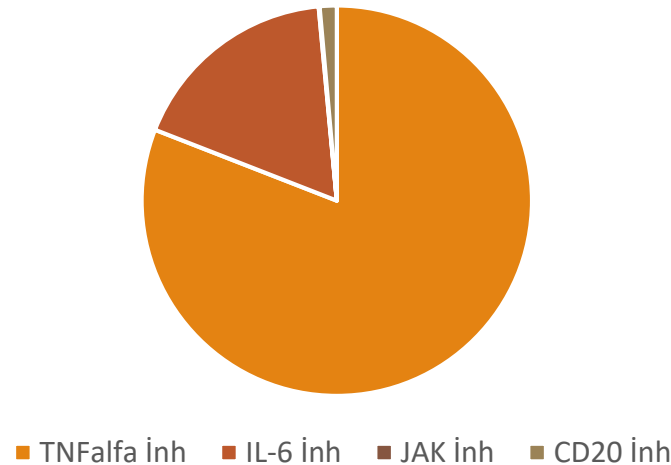
---

- Hastanemizde Romatoloji Bilim dalında Ocak 2010 ve Ocak 2023 tarihleri arasında, farklı tanılarla biyolojik ajanlar ile tedavi alan hastalar geriye dönük olarak incelendi
- Romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Behçet hastalığı, eozinofilik granülomatöz polianjitis veya Still hastalığı tanısı bulunan ve biyolojik ajan tedavisi alan toplam 2524 hasta dosyası geriye dönük incelendi
- Toplam 13 (% 0,51) hastada aktif tüberküloz hastalığı geliştiği gözlemlendi

# BİYOLOJİK TEDAVİ ALAN HASTALARDA AKTİF TÜBERKÜLOZ

- İnsidans hızı 515/100.000 olarak hesaplandı
- Bunların %69'u pulmoner, %31'i ekstrapulmoner tutulum olduğu gözlemlendi
- Bu hastalarda, aktif tüberküloz hastalığı gelişme süresi 28 ay olarak saptandı
- Araştırmamızda saptadığımız TB hastalarımızda koruyucu tedavi alma oranı % 46.2 idi

2524 hastanın kullandığı  
biyolojik ajan dağılım grafiği:



**Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz,**

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD

<sup>3</sup>Bursa Osmangazi Verem Savaş Dispanseri, Bursa İli Verem Sürveyans Sorumlusu

**Tablo-1.** Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Romatoloji BD’da farklı endikasyonlarla başlanan biyolojik tedavi alan hastalarda gözlenen aktif tüberküloz olgularının klinik ve tanısal özellikleri

| Olgu | Cinsiyet/<br>Yaş | Tanı                   | Biyolojik<br>Ajan                                          | PPD      | LTBI<br>tedavi<br>aldı/almadı | Tanı<br>aldığında<br>tedavi<br>süresi | Semptom,<br>Bulgu                        | Akciğer<br>Grafisi | Tanı                                             | Pulmoner/<br>Ekstrapulmoner<br>Tüberküloz | Tedavi              |
|------|------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|
| 1    | K/28             | Ankilozan<br>spondilit | Golimumab<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü)                      | -        | -                             | 32 ay                                 | Yok                                      | Normal             | Akciğer trücut<br>biyopsi                        | Pulmoner                                  | Tedavi<br>tamamlama |
| 2    | K/64             | EGPA                   | Rituximab<br>(CD20<br>monoklonal<br>antikor<br>inhibitörü) | -        | -                             | 28 ay                                 | Ateş,<br>öksürük,<br>balgam              | Normal             | Bronkoalveoler<br>lavaj PCR+                     | Pulmoner                                  | Tedavi<br>tamamlama |
| 3    | K/56             | Romatoid<br>artrit     | Tocilizumab<br>(IL-6<br>inhibitörü)                        | 14<br>mm | +, 3 ay INH                   | 20 ay                                 | Bacaklarda<br>hiperemik<br>lezyonlar     | Normal             | Bronkoalveoler<br>lavaj<br>tüberküloz<br>kültürü | Pulmoner                                  | Tedavi<br>tamamlama |
| 4    | E/41             | Ankilozan<br>spondilit | İnfliksımab<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü)                    | 15<br>mm | +, 9 ay INH                   | 5 ay                                  | Öksürük,<br>balgam,<br>gece<br>terlemesi | Normal             | Balgam ARB+                                      | Pulmoner                                  | Tedavi<br>tamamlama |
| 5    | K/48             | Ankilozan<br>spondilit | Etanercept<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü)                     | 0 mm     | +, 7 ay INH                   | 15 ay                                 | Öksürük,<br>balgam,<br>gece<br>terlemesi | Normal             | Akciğer trücut<br>biyopsi                        | Pulmoner                                  | Tedavi<br>tamamlama |

**Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz,**

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD

<sup>3</sup>Bursa Osmangazi Verem Savaş Dispanseri, Bursa İli Verem Sürveyans Sorumlusu

| Olgu | Cinsiyet/<br>Yaş | Tanı                          | Biyolojik<br>Ajan                        | PPD      | LTBI<br>tedavi<br>aldı/almadı | Tanı<br>aldığında<br>tedavi<br>süresi | Semptom,<br>Bulgu                | Akciğer<br>Grafisi | Tanı                                             | <u>Pulmoner/<br/>Ekstrapulmoner<br/>Tüberküloz</u> | Tedavi              |
|------|------------------|-------------------------------|------------------------------------------|----------|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|
| 6    | K/67             | Still<br>hastalığı            | Tocilizumab<br>(IL-6<br>inhibitörü)      | -        | -                             | 20 ay                                 | Bel ağrısı                       | Normal             | Vertebra<br>biyopsi                              | Ekstrapulmoner                                     | Tedavi<br>tamamlama |
| 7    | K/27             | Juvenil<br>romatoid<br>artrit | Sertolizumab<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü) | -        | +, 9 ay INH                   | 36 ay                                 | Ateş,<br>öksürük,<br>balgam      | Normal             | Bronkoalveoler<br>lavaj<br>tüberküloz<br>kültürü | Pulmoner                                           | Tedavi<br>tamamlama |
| 8    | K/34             | Juvenil<br>romatoid<br>artrit | Sertolizumab<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü) | 0 mm     | -                             | 81 ay                                 | Boyunda<br>şişlik                | Normal             | Lenf nodu<br>biyopsi                             | Ekstrapulmoner                                     | Tedavi<br>tamamlama |
| 9    | E/32             | Ankilozan<br>spondilit        | Golimumab<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü)    | -        | -                             | 48 ay                                 | Gece<br>terlemesi,<br>kilo kaybı | Normal             | Bronkoalveoler<br>lavaj<br>tüberküloz<br>kültürü | Pulmoner                                           | Kür                 |
| 10   | E/33             | Behçet<br>hastalığı           | İnfliksimab<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü)  | 10<br>mm | +, 9 ay INH                   | 52 ay                                 | Ateş                             | Normal             | Transbronşial<br>mukoza biyopsi                  | Pulmoner                                           | Tedavi<br>tamamlama |
| 11   | K/66             | Romatoid<br>artrit            | Barisitinib<br>(JAK<br>inhibitörü)       | -        | -                             | 4 ay                                  | Boyunda<br>şişlik                | Normal             | Lenf nodu<br>biyopsi                             | Ekstrapulmoner                                     | Tedavi<br>tamamlama |
| 12   | E/30             | Psöriatik<br>artrit           | Adalimumab<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü)   | -        | -                             | 12 ay                                 | Plevral<br>efüzyon               | Normal             | Plevral sıvı<br>ARB+                             | Ekstrapulmoner                                     | Tedavi<br>tamamlama |
| 13   | K/44             | Ankilozan<br>spondilit        | İnfliksimab<br>(TNF-alfa<br>inhibitörü)  | 10<br>mm | +, 9 ay INH                   | 60 ay                                 | Yok                              | Normal             | Balgam<br>tüberküloz<br>kültürü                  | Pulmoner                                           | Tedavi<br>tamamlama |

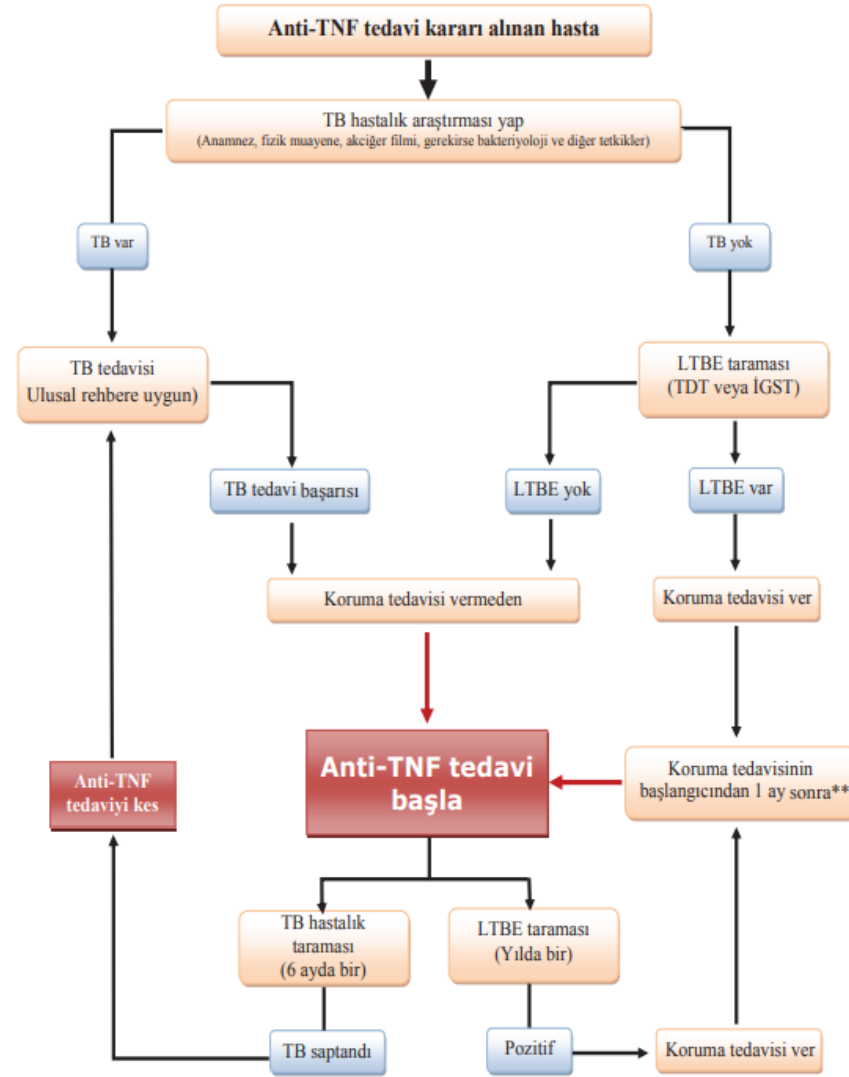
**Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz,**

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD

<sup>3</sup>Bursa Osmangazi Verem Savaş Dispanseri, Bursa İli Verem Sürveyans Sorumlusu

## ANTI-TNF TEDAVİ ALAN HASTALARDA TB YÖNETİMİ



\*İstisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir.  
\*\* Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.

# KAYNAKÇALAR:

---

- Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi (2019)
- Diagnostic tests for latent tüberkülozis infection(Michelle K. Haas, MD Robert W. Belknap, MD)
- Treatment of Latent Tuberculosis Infection- An Update (Moises A. Huaman, MD, MSc, Timothy R. Sterling, MD)
- ASYOD Latent tüberküloz enfeksiyonu ve tedavisi, *Prof.Dr.Teyfik Özlü ,2018*
- Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz, 2024
- Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy,Wenping Gong 1, Xueqiong Wu*
- Latent Mycobacterium tuberculosis Infection Haileyesus Getahun, M.D., Ph.D., M.P.H., Alberto Matteelli, M.D., Richard E. Chaisson, M.D., and Mario Raviglione, M.D.2015*
- Biyolojik Tedavi Alan Hastalarımızda Aktif Tüberküloz, <sup>1</sup>*Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD,Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD,Bursa Osmangazi Verem Savaş Dispanseri, Bursa İli Verem Sürveyans Sorumlusu*

# TEŞEKKÜRLER

