

# TÜBERKÜLOZ TANISINDA YENİLİKLER

DR. NEZİHA YILMAZ

BOZOK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
2014- EKMUD Antalya



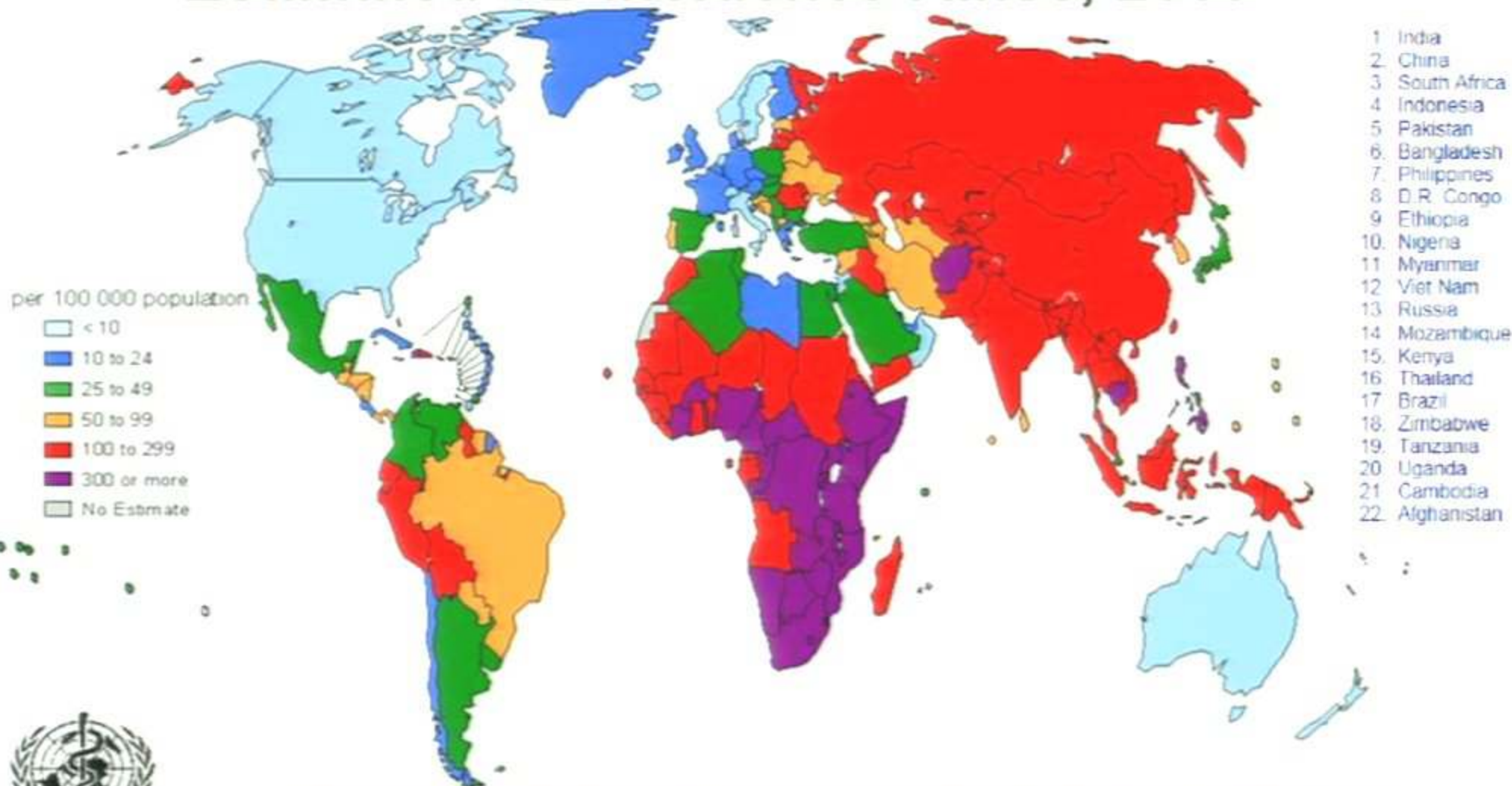
# World Health Organization

FIGURE 1.1

## Seventeen annual WHO global TB reports, 1997–2012



# Estimated TB Incidence Rates, 2000



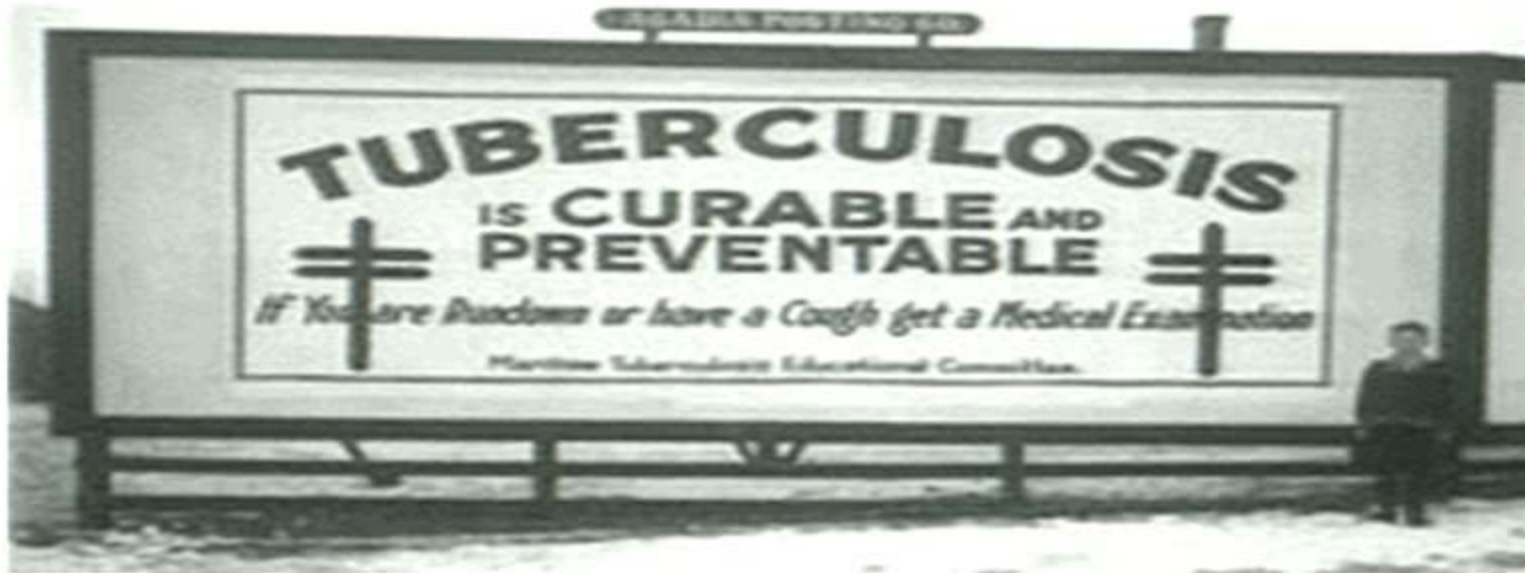
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

©WHO 2001

21.Yüzyılın başlangıcında DSÖ,  
Tüberkülozu küresel tehdit olarak ilan etti

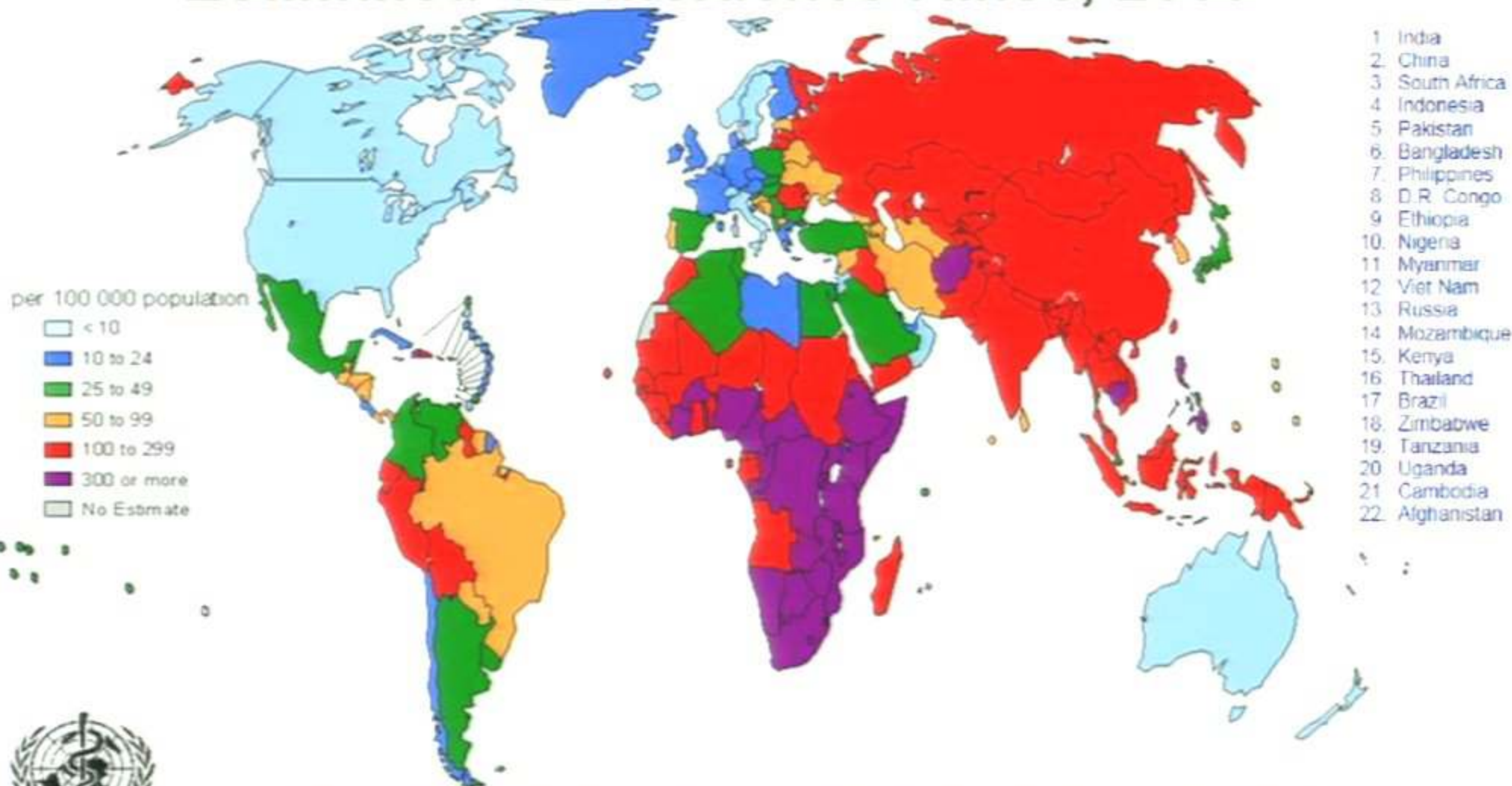
## Dünya nüfusunun 1/3'ü tüberküloz basili ile enfekte

- Latent olarak enfekte kişilerin % 10'unda aktif tüberküloz
- Aktif TB enfeksiyonlarının %30 oranında aile içi bulaş
- Aktif TB olgularının temaslılarında
  - %95'inde ise latent TB enfeksiyonu (LTBI)
  - %5'inde ilk iki yıl içinde aktif TB





# Estimated TB Incidence Rates, 2000



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

©WHO 2001

21.Yüzyılın başlangıcında DSÖ,  
Tüberkülozu küresel tehdit olarak ilan etti



# World Health Organization

FIGURE 1.1

## Seventeen annual WHO global TB reports, 1997–2012





# World Health Organization

## The Stop TB Strategy at a glance

### THE STOP TB STRATEGY

<b>VISION</b>	A TB-free world
<b>GOAL</b>	To dramatically reduce the global burden of TB by 2015 in line with the Millennium Development Goals (MDGs) and the Stop TB Partnership targets
<b>OBJECTIVES</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Achieve universal access to high-quality care for all people with TB</li><li>■ Reduce the human suffering and socioeconomic burden associated with TB</li><li>■ Protect vulnerable populations from TB, TB/HIV and drug-resistant TB</li><li>■ Support development of new tools and enable their timely and effective use</li><li>■ Protect and promote human rights in TB prevention, care and control</li></ul>
<b>TARGETS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ MDG 6, Target 6.c: Halt and begin to reverse the incidence of TB by 2015</li><li>■ Targets linked to the MDGs and endorsed by the Stop TB Partnership:<ul style="list-style-type: none"><li>– 2015: reduce prevalence of and deaths due to TB by 50% compared with a baseline of 1990</li><li>– 2050: eliminate TB as a public health problem (defined as &lt;1 case per 1 million population per year)</li></ul></li></ul>





# World Health Organization

TABLE 1.1

## Reporting of data in the 2013 round of global TB data collection

WHO REGION OR SET OF COUNTRIES	COUNTRIES AND TERRITORIES		MEMBER STATES	
	NUMBER	NUMBER THAT REPORTED DATA	NUMBER	NUMBER THAT REPORTED DATA
African Region	46	45	46	45
Eastern Mediterranean Region	23	23	22	22
European Region <sup>a</sup>	54	42	53	41
Region of the Americas	46	46	35	35
South-East Asia Region	11	11	11	11
Western Pacific Region	36	30	27	24
High-burden countries (HBCs) <sup>b</sup>	22	22	22	22
<b>World</b>	<b>216</b>	<b>197</b>	<b>194</b>	<b>178</b>

<sup>a</sup> Countries that did not report by the deadlines were mostly low-incidence countries in Western Europe.

<sup>b</sup> The HBCs are Afghanistan, Bangladesh, Brazil, Cambodia, China, the Democratic Republic of the Congo, Ethiopia, India, Indonesia, Kenya, Mozambique, Myanmar, Nigeria, Pakistan, the Philippines, the Russian Federation, South Africa, Thailand, Uganda, the United Republic of Tanzania, Viet Nam and Zimbabwe.



**56 million**

**TB patients successfully treated since 1995**

**22 million**

**Lives saved since 1995**

**45%**

**Reduction in TB mortality rate since 1990**

# Global

FIGURE S2



## Targets achieved or on track

There has been major progress towards 2015 targets established within the MDG framework (Figure S2, Table S1, Table S2).

- The **TB incidence rate** has been falling worldwide for about a decade, meaning that the **MDG target has been achieved globally**. TB incidence rates are also falling in all six WHO regions.
- By 2012, the **TB mortality rate** had been reduced by 45% since 1990 and the **target of a 50% reduction by 2015 is within reach**.
- **Seven of the 22 HBCs have met all of the 2015 targets** for reductions in TB cases and deaths: Brazil, Cambodia, China, the Philippines, Uganda, the United Republic of Tanzania and Viet Nam. A further **four HBCs are on track** to do so by 2015: Ethiopia, India, Myanmar and Thailand. Combined, these 11 countries had 51% of the global TB burden in 2012 and 47% of the world's population.
- One of the most important indicators of global progress is an **87% treatment success rate in 2011, up from 69% in 2000**. This demonstrates huge improvement in the provision of high quality TB care in most countries.

TABLE S1  
**Progress towards 2015 targets set within the MDG framework.** Assessment is for 2012 unless specified.

MDG FRAMEWORK: INDICATORS AND TARGETS						
Indicator	TB incidence rate	TB prevalence rate	TB mortality rate	TB case detection rate (%) <sup>a</sup>	TB treatment success rate: new cases, 2011 (%) <sup>a</sup>	
Target	Incidence rate falling	50% reduction in prevalence rate by 2015 compared with 1990	50% reduction in mortality rate by 2015 compared with 1990			
<b>GLOBAL</b>						
Global	Met	Not on track	On track	66 (64–69)	87	
<b>WHO REGION</b>						
African (AFR)	Met	Not on track	Not on track	59 (55–64)	79	
Americas (AMR)	Met	Met	Met	79 (74–85)	75	
Eastern Mediterranean (EMR)	Met	Not on track	On track	63 (56–71)	88	
European (EUR)	Met	Not on track	Not on track	74 (70–79)	72	
South-East Asia (SEAR)	Met	On track	On track	62 (58–66)	89	
Western Pacific (WPR)	Met	Met	Met	81 (75–89)	93	
<b>22 HIGH-BURDEN COUNTRIES</b>						
AFR	DR Congo	Not on track	Not on track	Not on track	51 (44–59)	87
	Ethiopia	Met	On track	Met	64 (49–87)	89
	Kenya	Met	Not on track	Not on track	79 (76–83)	87
	Mozambique	Not on track	Not on track	On track	34 (25–50)	65 <sup>b</sup>
	Nigeria	Reassessment planned at end of 2013			51 (29–110)	85
	South Africa	Not on track	Not on track	Not on track	62 (52–75)	77
	Uganda	Met	Met	Met	69 (57–85)	73
	UR Tanzania	Met	Met	Met	79 (74–84)	88
	Zimbabwe	Met	Not on track	Not on track	46 (37–60)	80
AMR	Brazil	Met	Met	Met	82 (69–99)	73
EMR	Afghanistan	Not on track	Not on track	Not on track	52 (44–63)	88
	Pakistan	Reassessment planned at end of 2013			65 (54–78)	92
EUR	Russian Federation	Met	Not on track	Not on track	81 (70–96)	65
SEAR	Bangladesh	Reassessment planned in 2014			49 (41–59)	91
	India	Met	On track	On track	59 (54–66)	89
	Indonesia	Met	Not on track	Met	72 (61–87)	88
	Myanmar	Met	On track	Met	71 (62–83)	88
	Thailand	Met	On track	On track	76 (64–92)	82
WPR	Cambodia	Met	Met	Met	66 (57–77)	94
	China	Met	Met	Met	89 (79–100)	95
	Philippines	Met	Met	Met	84 (71–100)	87
	Viet Nam	Met	Met	Met	76 (59–100)	93
<b>CLASSIFICATION</b>						
	Met	Met	Met	≥70%	≥85%	
	On track	On track	On track	55–69%	70–84%	
	Not on track	Not on track	Not on track	<55%	<70%	

<sup>a</sup> The bands used for the classification of countries are defined according to the targets that existed when the MDGs were established.

<sup>b</sup> Data are for 2010 for Mozambique because treatment outcomes in 2011 had not been reported to WHO by June 2013.



TABLE S5

Progress towards selected 2015 targets set within the MDG framework and targets for the response to MDR-TB set in the Global Plan to Stop TB 2011–2015, 15 high MDR-TB burden countries in the European Region.\* Assessment is for 2012 unless specified.

Indicator	MDG FRAMEWORK: INDICATORS AND TARGETS			MDR-TB: 2015 GLOBAL PLAN TARGETS	
	Mortality rate	TB case detection rate (%) <sup>a</sup>	TB treatment success rate: new cases 2011 (%) <sup>a</sup>	Estimated MDR-TB cases that were detected and notified (%) <sup>b</sup>	Treatment success rate: confirmed MDR-TB cases, 2010 cohort (%)
Target	50% reduction in mortality rate by 2015 compared with 1990			100%	≥75%
<b>HIGH MDR-TB BURDEN COUNTRIES</b>					
Armenia	Not on track	79 (67–95)	78	37	45
Azerbaijan	Met	72 (60–87)	78	21	53
Belarus	Not on track	72 (60–89)	71	73	31
Bulgaria <sup>c</sup>	On track	90 (79–100)	86	49	16
Estonia	Not on track	87 (77–99)	64	89	47
Georgia	Met	78 (70–88)	81	55	54
Kazakhstan	On track	81 (69–96)	76	86	73
Kyrgyzstan	Not on track	80 (67–97)	84	53	51
Latvia	Met	87 (80–95)	77	92	66
Lithuania	On track	82 (72–93)	50	90	0
Republic of Moldova	Not on track	79 (66–95)	67 <sup>d</sup>	53	
Russian Federation	Not on track	81 (70–96)	65	30	43
Tajikistan	Not on track	75 (63–91)	87	76	62
Ukraine	Not on track	83 (70–100)	67	>100 <sup>e</sup>	29
Uzbekistan	On track	66 (56–80)	85	43	58
<b>CLASSIFICATION</b>					
	Met	≥70%	≥85%	≥80% detected and notified	≥75%
	On track	55–69%	70–84%	50–79% detected and notified	50–74%
	Not on track	<55%	<70%	<50% detected and notified	<50%

A blank white cell indicates that no data are available.

\* The other 12 of the 27 high MDR-TB burden countries are already shown in Table S1 and Table S2. They are Bangladesh, China, DR Congo, Ethiopia, India, Indonesia, Myanmar, Nigeria, Pakistan, the Philippines, South Africa and Viet Nam.

<sup>a</sup> The bands used for the classification of countries are defined according to the targets that existed when the MDGs were established.

<sup>b</sup> The denominator is the estimated number of MDR-TB cases among notified cases of pulmonary TB.

<sup>c</sup> Recent data from continuous surveillance show that Bulgaria does not meet the criteria used in 2007 to define the 27 high MDR-TB burden countries.

<sup>d</sup> The data for Republic of Moldova are for the 2010 cohort.

<sup>e</sup> The denominator (i.e. estimated number of MDR-TB cases) for Ukraine may be too low. A national drug resistance survey is underway and will be completed in 2014.

MDR TB yükü fazla olan yerlerde tanı ve tedaviye erişim kriteri yetersiz !



- Tanısal kapasitenin yetersizliđi ( teknik ve ekipman , bireysel)
- Geç tanı konulması
- Hastaların tanı konulmadan ölmesi TB kontrolünü zora sokmaktadır



- Tüberkuloz kuşkusunu (farkındalık yarat)
- Erken ve doğru tanı
- Doğru tedavi yaklaşımı
- Korunmayı ğren ve ğret

## DSÖ Küresel Tüberküloz Kontrolü 2013 Raporu verilerine göre, Türkiye'nin 2012 yılı Tüberküloz

- prevalans hızı yüz binde 23,
- insidans hızı yüz binde 22,
- mortalite hızı ise yüz binde 0,52 ve
- vaka bulma hızı yüzde 87 olup
- verem savaş dispanserlerine kayıtlı toplam vaka sayısı 14 bin 691

- Tanısal kapasitenin yetersizliđi ( teknik ve ekipman , bireysel)
- Geç tanı konulması
- Hastaların tanı konulmadan ölmesi TB kontrolünü zora sokmaktadır



- Tüberkuloz kuşkusunu (farkındalık yarat)
- Erken ve doğru tanı
- Doğru tedavi yaklaşımı
- Korunmayı ğren ve ğret

# TB is vastly underdiagnosed



WHO Global TB Report 2008







INTERNATIONAL STANDARDS FOR

# Tuberculosis Care

The *International Standards for Tuberculosis Care* describes a widely accepted level of care that all practitioners, public and private, should follow in dealing with people who have, or are suspected of having, tuberculosis. The Standards are intended to facilitate the effective engagement of all care providers in delivering high-quality care for patients of all ages, including those with sputum smear-positive, sputum smear-negative, and extrapulmonary tuberculosis; tuberculosis caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex (M<sub>TB</sub> tuberculosis) organisms; and tuberculosis combined with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Developed by the Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. Funded by the US Agency for International Development.

Endorsed by the World Health Organization, Stop TB Partnership, American Thoracic Society, International Union Against Tuberculosis & Lung Disease, U.S. Centers for Disease Control & Prevention, Dutch Tuberculosis Foundation (KNVC), Indian Medical Association, Philippine Coalition Against Tuberculosis, Philippine College of Chest Physicians, Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), International Council of Nurses, American College of Chest Physicians, Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (U.S.), Indonesian Association of Pulmonologists, Infectious Diseases Society of America, and World Care Council.

## Standards for Diagnosis

---

**Standard 1:** Productive cough 2-3 weeks should be evaluated.

---

**Standard 2:** At least 2 and preferably 3 sputum specimens obtained. At least 1 early morning.

---

**Standard 3:** For suspected extrapulmonary TB, specimens from suspected sites should be obtained for microscopy, culture, histopathology.

---

**Standard 4:** Chest x-ray findings suggestive of TB should have sputum specimens examined.

---

**Standard 5:** Diagnosis of sputum smear negative: at least 3 negative smears; positive chest x-ray; and lack of response to broad spectrum antibiotics.

---

**Standard 6:** Diagnosis of intrathoracic TB in symptomatic children with negative sputum smears should be based on chest x-ray abnormalities consistent with TB and history of exposure to infectious case or evidence of TB infection.

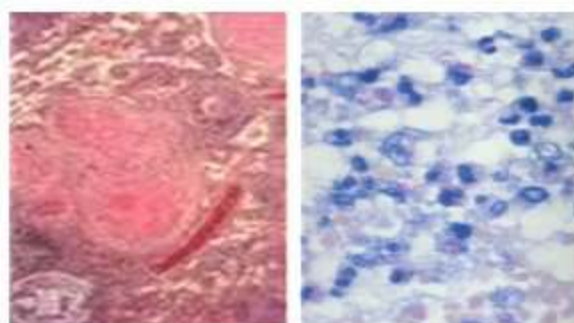
---

Aktif TB olgularını hızlı tanımak

doğru tedavi yaklaşımında bulunmak

Olası bulaş riskini azaltmaktır

- Hastalığın başlangıcından itibaren hastaların tedaviye erişiminin sağlanması özgülüğü ve duyarlılığı yüksek hızlı tanı metodları ile mümkündür



Histology

## Erken tanı ve tedavi TB kontrol programının başarısı için şarttır

Aktif TB olgularını hızlı tanımak

doğru tedavi yaklaşımında bulunmak

Olası bulaş riskini azaltmaktır

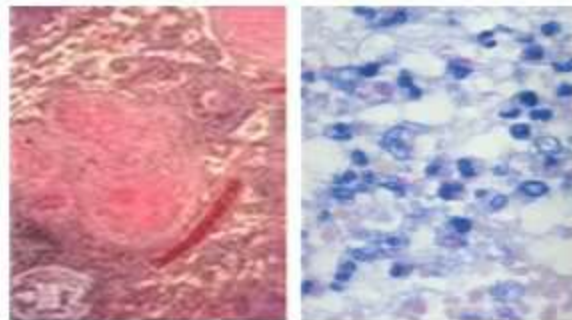
- Hastalığın başlangıcından itibaren hastaların tedaviye erişiminin sağlanması özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek hızlı tanı metodları ile mümkündür

“Diagnosis, diagnosis & diagnosis”

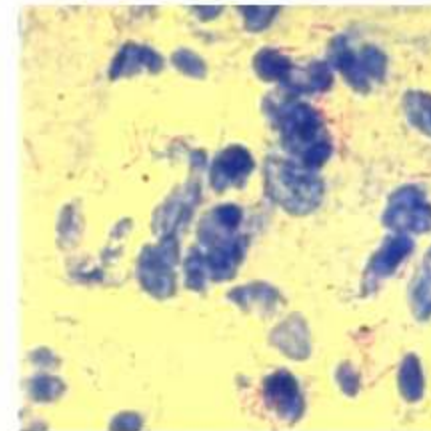
William Osler



Clinical suspicion



Histology



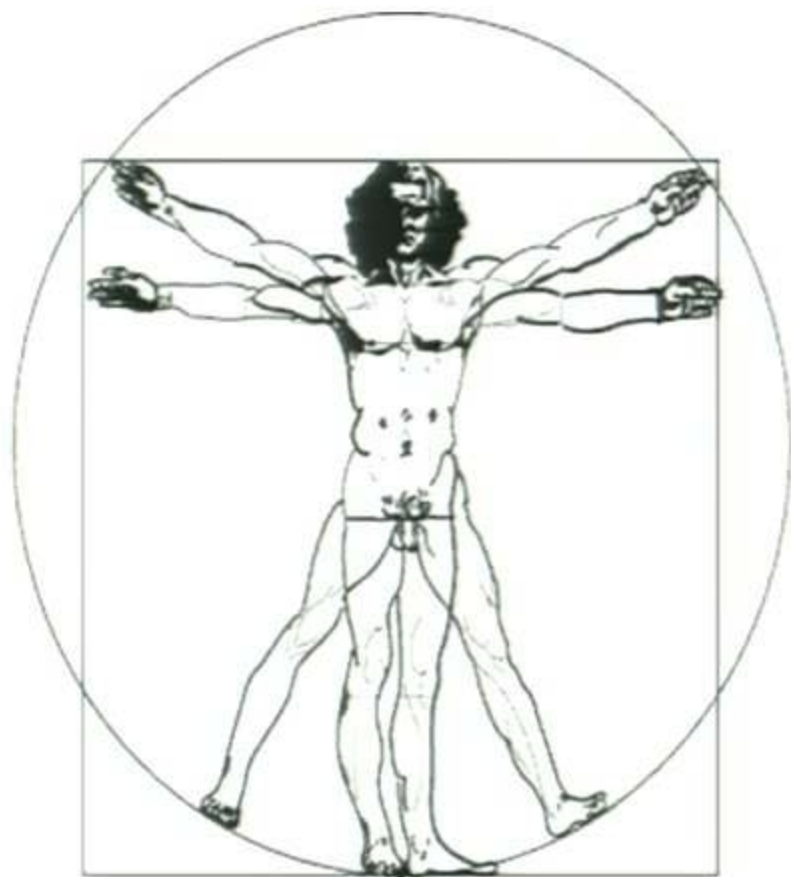
Microbiology





# Tüm sistemlerin hastalığıdır

- Akciğer
- Plevra
- Santral sinir sistem
- Lenfatik sistem
- Genitouriner Sistem
- Kemik ve eklemler
- Dissemine (miliary TB)



## ***Sistemik belirtiler***

- Ateş
- Üşüme, titreme
- Gece terlemesi
- İştah kaybı
- Kilo kaybı
- Halsizlik

## ***Solunum Sistemi belirtiler***

- 3 haftadan uzun süreli  
öksürük/balgam
- Göğüs ağrısı
- Hemoptizi
- HIV koenfeksiyonuna bağlı  
belirtiler

Örnekler!! Solunum veya solunum dışı



# MİKROBİYOLOJİK TANI

Mikrobiyolojik inceleme TB'un kesin tanısını koymada altın standarttır.\*

(Kültür ve ARB )



Örnekler!! Solunum veya solunum dışı



Örnekler!! Solunum veya solunum dışı



Miktarı

Kalitesi

Alınma yeri /biopsi

Hızlı ve uygun koşullarda nakil

Aldığı tedavi

Histolojik inceleme!!!

**EN ÖNEMLİSİ**

**Klinik-Laboratuvar( Mikrobiyoloji-Patoloji) arasındaki iletişim**

# Uygun balgam

Pulmoner TB'da "BALGAM" , ARB izolasyonu ve identifikasyonu için "en önemli" klinik örnektir.

- Alınan örneğin kalitesi /miktarı önemli
- Bu yüzden örnek kalitesini belirleyen kriterler kullanılmalı

## **BALGAM**

mukoid ,kanlı

PMNL >25 epitel h.<10

## **TÜKRÜK**

berrak, sulu, köpüklü

**epitel h. >10** PMNL <25

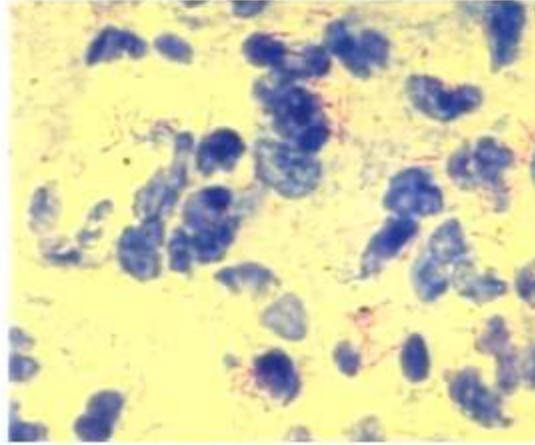
## Yayma /Mikroskobi

Mikroskobi ,hızlı, ucuz ,tanı ve tedavinin izlenmesinde ilk secenek ancak “SENSİTİVİTESİ” düşük





Mikroskobi ,hızlı, ucuz ,tanı ve tedavinin izlenmesinde ilk secenek ancak “SENSİTİVİTESİ” düşük



Ziehl-Neelsen stain



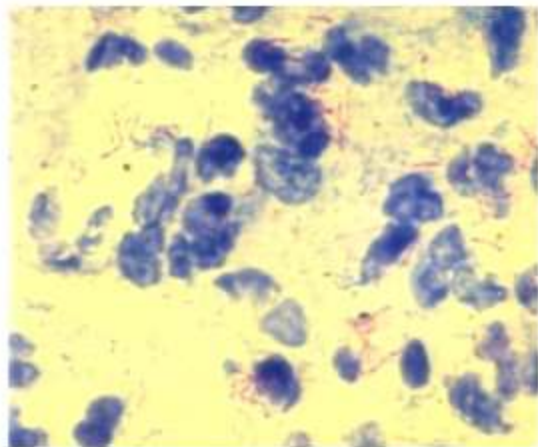
Auramina O stain



Hospital Univ. Germans Trias I Pujol 2004 -2007

## Yayma /Mikroskobi

Mikroskobi ,hızlı, ucuz ,tanı ve tedavinin izlenmesinde ilk secenek ancak “SENSİTİVİTESİ” düşük



Ziehl-Neelsen stain



Auramina O stain

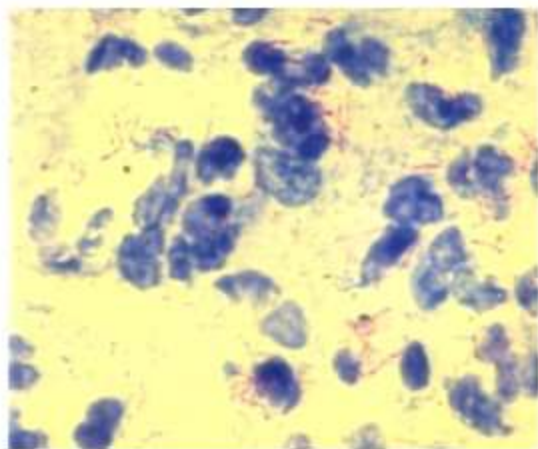


Hospital Univ. Germans Trias i Pujol 2004 -2007

	<b>Pulmonary</b>	<b>Disseminated</b>	<b>Extrapulmonary*</b>
TOTAL	125	18	60
Positive smear	83 (66.4%)	11 (61.1%)	11 (18.3%)
Negative smear	42 (33.6%)	7 (38.9%)	49 (81.7%)

## Yayma /Mikroskobi

Mikroskobi ,hızlı, ucuz ,tanı ve tedavinin izlenmesinde ilk secenek ancak “SENSİTİVİTESİ” düşük



Ziehl-Neelsen stain



Auramina O stain

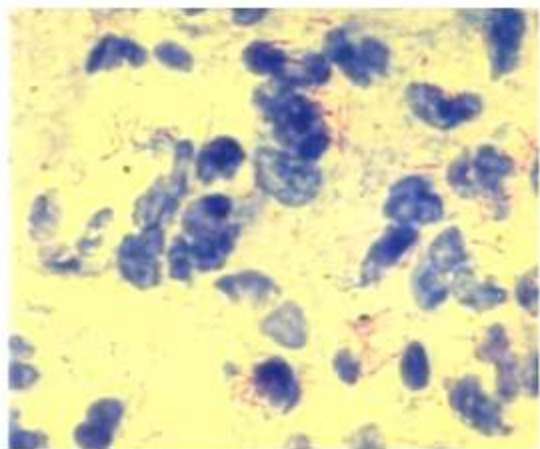


Hospital Univ. Germans Trias i Pujol 2004 -2007

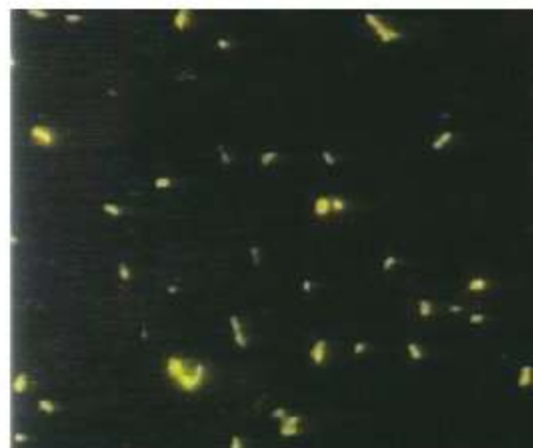
	<b>Pulmonary</b>	<b>Disseminated</b>	<b>Extrapulmonary*</b>
TOTAL	125	18	60
Positive smear	83 (66.4%)	11 (61.1%)	11 (18.3%)
Negative smear	42 (33.6%)	7 (38.9%)	49 (81.7%)

## Yayma / Mikroskobi

Mikroskobi , hızlı, ucuz , tanı ve tedavinin izlenmesinde ilk secenek ancak “SENSİTİVİTESİ” düşük



Ziehl-Neelsen stain



Auramina O stain



Hospital Univ. Germans Trias i Pujol 2004 -2007

	<b>Pulmonary</b>	<b>Disseminated</b>	<b>Extrapulmonary*</b>
TOTAL	125	18	60
Positive smear	83 (66.4%)	11 (61.1%)	11 (18.3%)
Negative smear	42 (33.6%)	7 (38.9%)	49 (81.7%)



# Performance of Sputum Microscopy

<b>Specimen Number</b>	<b>Incremental Yield of smear specimens (of all smear-positive)</b>	<b>Incremental Sensitivity of smear specimens (compared with culture)</b>
1	85.8%	53.8%
2	11.9%	11.1%
3	2.4%	3.1%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>68.0%</b>

Average yield of single early morning specimen: 86.4%

Average yield of single spot specimen: 73.9%

Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review.

Mase SR1, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J,

Urbanczik R, Perkins MD, Aziz MA, Pai M. Mase SR

*Int J tuberc Lung Dis* 2007;11(5): 485-95

# Performance of Sputum Microscopy

<b>Specimen Number</b>	<b>Incremental Yield of smear specimens (of all smear-positive)</b>	<b>Incremental Sensitivity of smear specimens (compared with culture)</b>
1	85.8%	53.8%
2	11.9%	11.1%
3	2.4%	3.1%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>68.0%</b>

Average yield of single early morning specimen: 86.4%

Average yield of single spot specimen: 73.9%

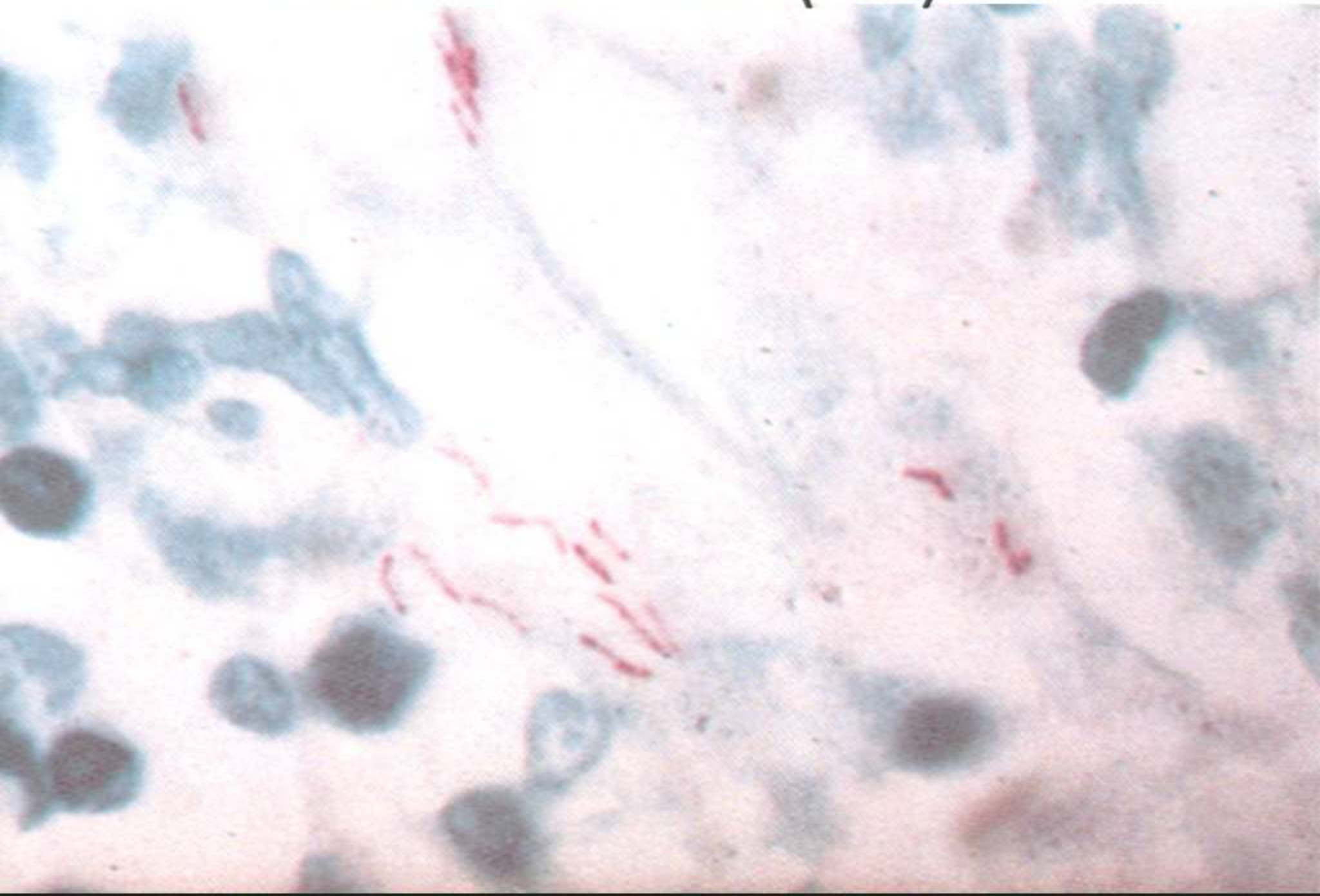
Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review.

Mase SR1, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J,

Urbanczik R, Perkins MD, Aziz MA, Pai M. Mase SR

*Int J tuberc Lung Dis* 2007;11(5): 485-95

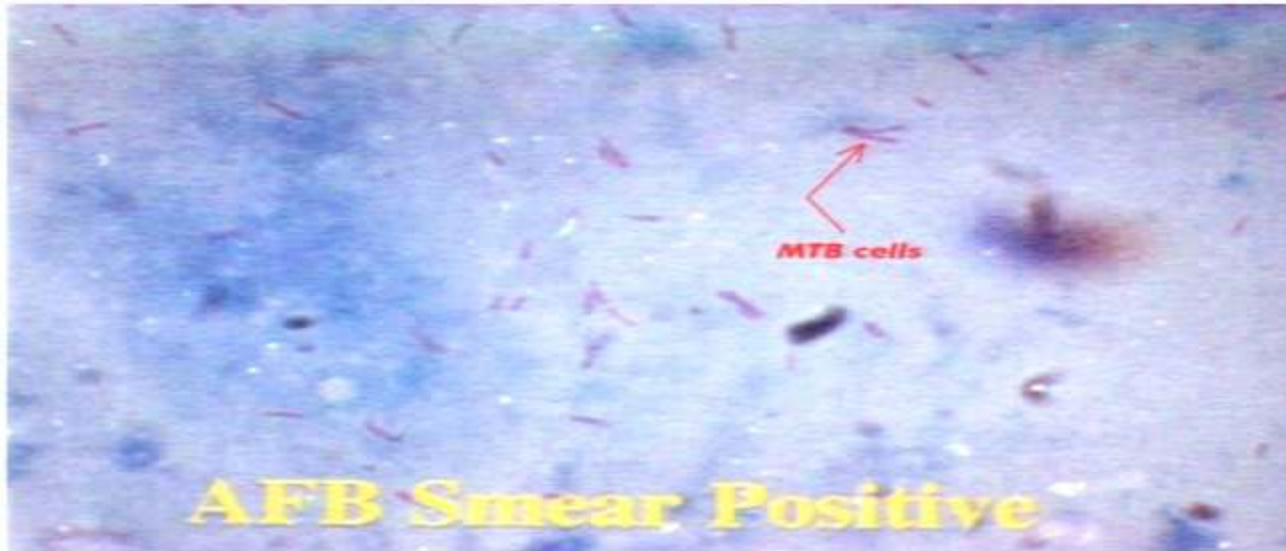
# Ziehl-Neelsen (ZN) Stain





## MİKROSKOBİ AVANTAJLI —→ KULLANALIM

- Mikroskop ve kimyasal boya (EZN)
- Hızlı, ekonomik
- Bakteriyel yükü gösterebilir
- Çok az balgam yeterli(0.2 µl)





## MİKROSKOBİ DEZAVANTAJLI DİKKATLİ KULLANALIM !!

- Birden fazla örnek incelenmesi gerekli (fazla iş yükü)
- Eğitim ve deneyim gerekli
- Balgamdaki basil yükü >10,000 / 1 ml olmalı
- Sensitivitesi düşük( < 50 %)
- Tekrar örnek istenilmesi
- Hastanın tekrar örnek vermedeki isteksizliği
- Çocuk yaş grubunda uygun olmaması

# Culture in solid and liquid media

Decontamination (in non-sterile samples)  
Culture in the adequate media



Inoculums!!



Growth in solid  
media  
Slow: 15d-2m  
Division time 18h

DST



# MİKOBAKTERİ KÜLTÜRÜ

Balgam mikroskobisi bakteriyolojik tanıda ilk seçenek olmasına rağmen

TB tanı

doğru ve etkin tedavi yaklaşımı

Tiplendirme

ilaç duyarlılık testleri için gerekli



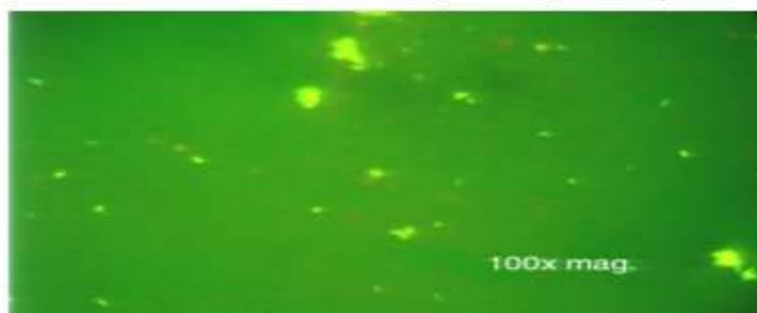
TANI İÇİN ALTIN STANDART

Kültür mikroskobiden daha duyarlı

Balgamda 10 – 100 basil / 1 ml olması tanı için yeterlidir

# Florescent Microscopy

- Sensitivitesi daha yüksek (%10 fazla)
- HIV + TB hastaları için daha duyarlı
- Daha kısa süreli
- Ziehl – Neelsen'methoduna göre 15 kez daha fazla alanın taraması yapılabilir
- Az sayıda basili tesbit etmek mümkün
- Daha az örnekle (1veya 2) daha iyi sonuç alınır



Acid Fast Bacilli as seen  
under Fluorescent Microscope



# MİKROBAKTERİ KÜLTÜRÜ

Balgam mikroskopisi bakteriyolojik tanıda ilk seçenek olmasına rağmen

TB tanı

doğru ve etkin tedavi yaklaşımı

Tiplendirme

ilaç duyarlılık testleri için gerekli



TANI İÇİN ALTIN STANDART

Kültür mikroskopiden daha duyarlı

Balgamda 10 – 100 basil / 1 ml olması tanı için yeterlidir

# Culture in solid and liquid media

Inoculums!!

DST



# Culture in solid and liquid media

Decontamination (in non sterile lampless)  
Culture in the adequate media



Inoculums!!

Growth in liquid  
media  
7-42d



Growth in solid  
media  
Slow: 15d-2m  
Division time 18h



Identification  
Classical and Molecular  
methods

DST



# Kültür YAPILMALI

- Surveyans,
- İlaç duyarlılık testleri patternlerini belirlemede
- Smear negatif pulmoner semptomları ve radyolojik bulgusu olan kişilerde tanı koymada
- Tedavi yetmezliğinin tanımlanmasında
- Erken tedavi periyodunda ve ilaç kombinasyon yetersizliğini göstermede oldukça faydalıdır



# Dekontaminasyon /homojenizasyon gerekli (ÇOK BASAMAKLI ÖN HAZIRLIK!!!)



Sample mixing



Filter

# DEZAVANTAJLARI

- Mycobacterium spp çok yavaş ürer
- Üremesi için 6 – 8 hafta gerekir.
- Örneklerde kontaminasyon riski vardır
- Birden fazla örnek gerektirir
- Yeniden örnek istenmesi hastanın laboratuvara güvenini azaltır.

# Dekontaminasyon /homojenizasyon gerekli (ÇOK BASAMAKLI ÖN HAZIRLIK!!!)



Sample mixing



Filter

**BACTEC 460 TB,**  
Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks MD

klasik kültür yöntemlerinde

- sürenin uzun
- duyarlılığın düşük olması,
- özellikle çok ilaca dirençli TB sayısında artış

Bu nedenle duyarlılığı daha yüksek ve inkübasyon süresi daha kısa olan radyometrik kültür sistemi geliştirilmiştir

## BACTEC460

### Radyometrik yöntemin dezavantajı

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlamış ve altın standart olarak kabul edilmesine rağmen BACTEC 460TB

- besiyerlerinin radyoaktif madde içermesi,
- yarı otomatize olması,
- manuel olarak kullanılması,
- şişelerin cihazda okunmalarında çapraz kontaminasyon riski gibi nedenlerden dolayı alternatif sistemlerin geliştirilmesine gereksinim duyulmuştur.

Oksijen kullanımı ve CO<sub>2</sub> oluşumunun kültür besiyerinde bulunan florometrik veya kolorimetrik sensörlerle yakalanmasına dayalı yeni alternatif kültür sistemler kullanıma girmiştir.



## mikobakterilerin izolasyonu için hazırlanmış ticari kültür sistemleri

### ➤ -Basit şişe ve tüplerden oluşan sistemler:

- MGIT (BD) ve

- MB Redox (Heipha Diagnostica Biotest, Heidelberg, Germany),

### ➤ -Yarı otomatize sistemler:

- BACTEC 460TB system, [BD]

### ➤ -Tam otomatize sistemler:

- BACTEC 9000MB

- BACTEC MGIT 960 [BD],

- ESP Culture System II [Trek Diagnostic Systems, Westlake, Ohio]

- MB/BacT ALERT 3D system [bioMérieux]

- TK Kültür Sistemi (Salubris A.Ş., İstanbul).

# MİKROBAKTERİUM SIVI BESİYERLERİ

- Özel cihazlarda inkübe edilirler
- Katı besiyerlerine göre
  - » Daha hızlı
  - » Daha sensitif
  - » Kontaminasyon riski az
  - » HIV pozitif hastalar için faydalı
  - » Ancak "pahalı"
- İlaç duyarlılığı içinde kullanılabilir.
  - BACTEC
  - MGIT



MGIT Incubator



MGIT

# KÜLTÜR

## KATI BESİYERLERİ

- Bakteri kolonileri besiyerini yüzeyinde görülebilir

- En çok

- Lowenstein-Jensen: egg-based

- Middlebrook 7H 10 or 7H11:  
agar-based

- Ogawa ekonomik  
duyarlılığı daha az



# MİKROBAKTERİUM SIVI BESİYERLERİ

- Özel cihazlarda inkübe edilirler
- Katı besiyerlerine göre
  - » Daha hızlı
  - » Daha sensitif
  - » Kontaminasyon riski az
  - » HIV pozitif hastalar için faydalı
  - » Ancak "pahalı"
- İlaç duyarlılığı içinde kullanılabilir.
  - BACTEC
  - MGIT



MGIT Incubator





# Mikobakteri Identifikasyon testleri

- **Büyüme karakteristiklerine göre (preliminary ID)**
- *M.tb* koloni özelliklerine göre tanımlanabilir
  - büyüme hızına
  - morfolojisine
  - rengine göre
- **Biyokimyasal testler**
  - *M.tb* ayırımı için 8 – 12 biyokimyasal test kullanılır
  - Nitrat reduksiyonu ve niacin üretimi M.b için kesin tanı koydurucudur

# Culture: Identification of Mycobacteria

## Visual assessment of colony morphology



Smooth, buff-colored colonies suggestive of *Mycobacterium avium* complex



Rough, buff-colored colonies suggestive of *Mycobacterium tuberculosis*

# İLAÇ DUYARLILIK TESTLERİ

- **Agar proportion method:** Compares growth on solid agar media with and without one of the four primary drugs (on discs)



- *Broth based (BACTEC, MGIT):* Liquid broth is inoculated with each test drug; growth in vial indicates resistance to that drug

Tüberkülozun tanısında bakteriyel üreme ile beraber ilaç duyarlılığını belirleyen yeni kültür yöntemleri geliştirilmiştir.

### ***MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility):***

Mikobakteri üremesinin hızlı tesbiti için invert ışık mikroskobu ve Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri kullanılır

### ***TLA (THIN LAYER AGAR):***

Bu teknik erken mikobakteri üremesinin mikroskopik olarak belirlenmesine dayanan bir diğer yöntemdir. broth yerine agar kullanılmaktadır.

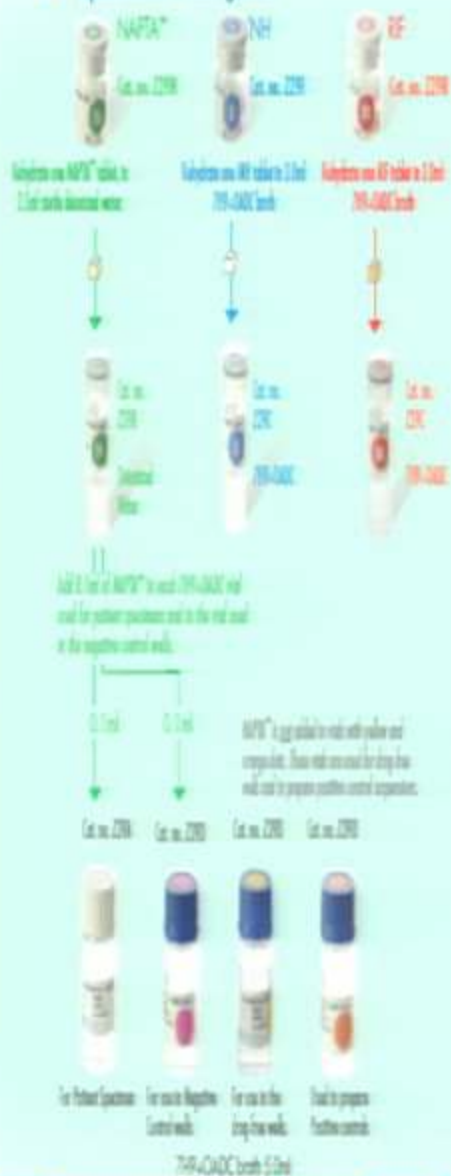
MODS ve TLA besiyerleri , ucuz, laboratuarlarda uygulanabilirliği yüksek, ortalama izolasyon süreleri birbirine oldukça yakın ve mikroskop altında tanı konulan iki yeni yöntemdir. TLA'nın BACTEC 960 ile kıyaslanabilir sonuçlar verdiği gösterilmiştir

### ***OGAWA BESİYERİ***

Ogawa besiyeri, yumurta bazlı bir besiyeri olup L-J besiyerine göre daha ucuz ve örneklerin ekime hazırlanma aşaması daha kısa ve kolaydır. Ancak duyarlılığı daha düşük ve kontaminasyon oranı daha yüksektir.



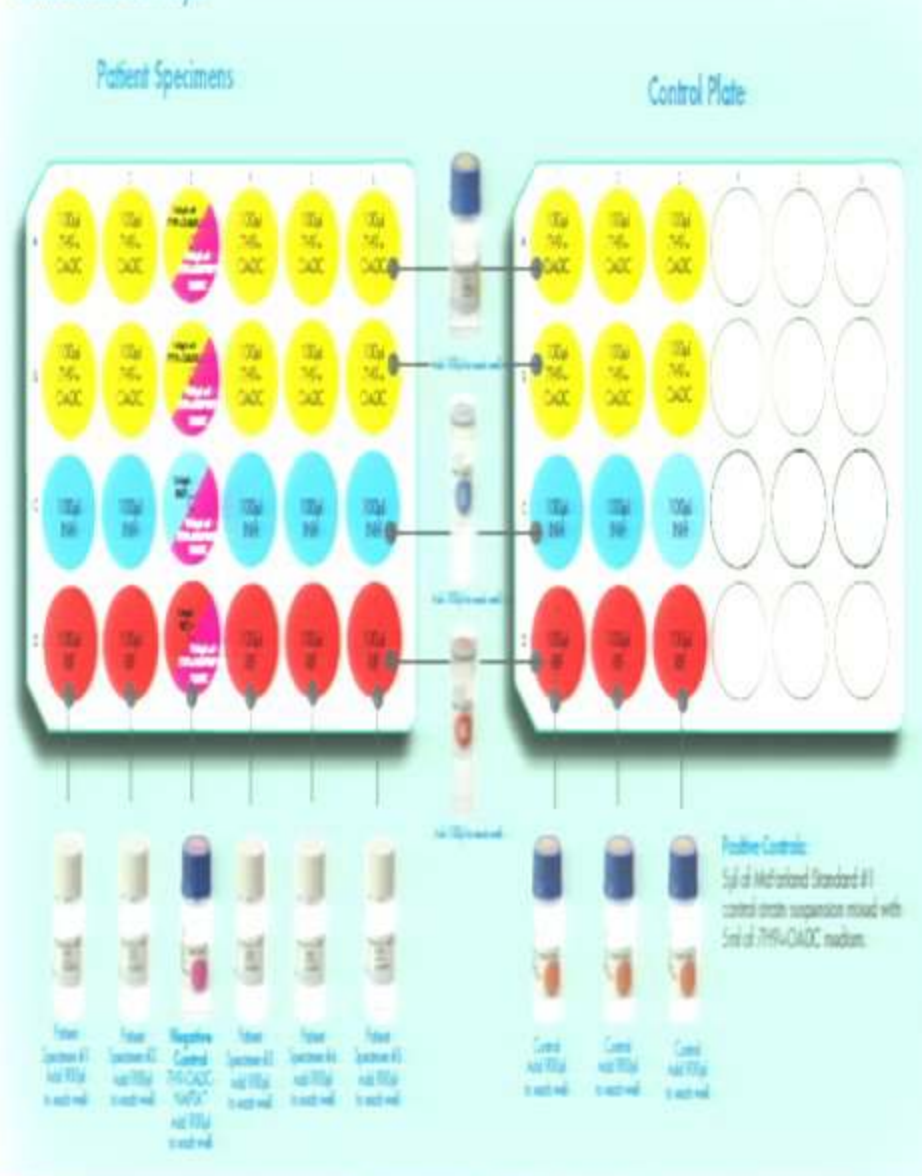
## A. Preparation of Reagents



## B. Processing of Specimens



## C. Inoculation of Trays





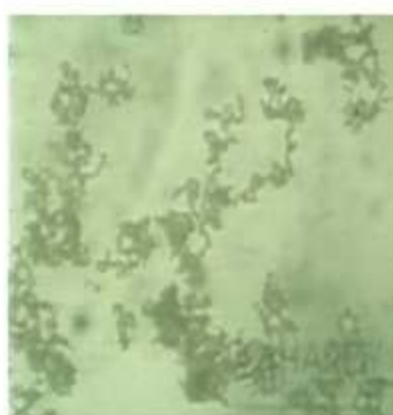
*Mycobacterium tuberculosis* (clinical isolate) growth visible at 7 days at 100x



Inverted Microscope



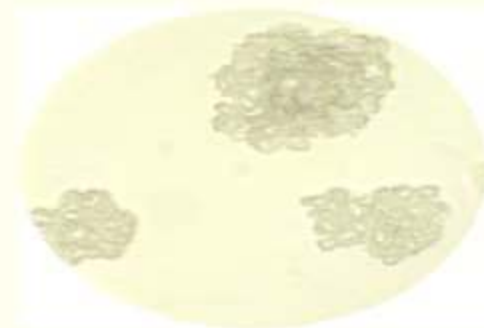
*Mycobacterium tuberculosis* (clinical isolate) growth with cording visible at 21 days at 40x.



*Mycobacterium tuberculosis* growth with cording visible at 23 days at 40x.

Photos courtesy of the MODS TB Group,  
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.





## Procedure Manual

### **Thin Layer Agar (TLA)**

Microcolony detection

*Rapid culture of Mycobacterium tuberculosis*

# Moleküler Tanı

Özellikle dirençli olgu sayısında artış ,  
yeni bulaşları önleyebilmek amacıyla etkin ve doğru  
tedavi yaklaşımını mümkün olan en kısa sürede  
başlama gereksinimi duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek,  
uygulaması kolay,hızlı sonuç veren moleküler  
yöntemlerin günlük kullanıma girmesini zorunlu  
kılmıştır



# Nucleic acid amplification assays

- M. Tuberculose özgü bölgeler primer/prob yardımıyla amplifiye edilir.
- NAA testlerinin sensitivitesi %80
- Örnekte 10 basil bulunması tanı için yeterli
- NAA assays M. Tuberculosis için spesifitesi%98- 99%.

Official statement of ATS and CDC, July 1999

## *M.tuberculosis* detection in clinical samples by molecular methods

Method	Target	Detection method	Sensitivity in respiratory samples (%)	Sensitivity in extra respiratory samples (%)	Overall specificity (%)
AMTD2	16S rRNA	Chemiluminometric	80-100	60-90	95-100
LCx	b antigenic protein	Fluorimetric	80-90	65-80	90-100
AMPLICOR	16S rRNA	Colorimetric	75-100	45-60	90-100
BD ProbeTec	IS6110 and 16S rRNA	Fluorimetric	55-100	30-80	45-100
INNO-LIPA v2	IR16S-23S	Colorimetric	50-95	60-80	90-100
GenoType Direct	23S rRNA	Colorimetric	60-95	60-80	95-100
PCR real time	16S rRNA	Fluorimetric	70-90	65-85	85

# DNA AMPLİFİKASYON YÖNTEMİYLE BALGAMDA *M. tuberculosis* DETEKSİYONU

## ***Automatic system***

- Roche (Cobas Amplicor)
  - : PCR for 16S rRNA gene
- Abbott (LCx) : PCR/LCR for PAB gene
- Becton Dickenson (BD ProbeTec) : SDA
- Gen-Probe :
  - Transcription-Mediated Amplification (TMA) for rRNA

## ***Manual method***

- QMH-single tube nested PCR for IS6110 gene

## *M.tuberculosis* detection in clinical samples by molecular methods

Method	Target	Detection method	Sensitivity in respiratory samples (%)	Sensitivity in extra respiratory samples (%)	Overall specificity (%)
AMTD2	16S rRNA	Chemiluminometric	80-100	60-90	95-100
LCx	b antigenic protein	Fluorimetric	80-90	65-80	90-100
AMPLICOR	16S rRNA	Colorimetric	75-100	45-60	90-100
BD ProbeTec	IS6110 and 16S rRNA	Fluorimetric	55-100	30-80	45-100
INNO-LIPA v2	IR16S-23S	Colorimetric	50-95	60-80	90-100
GenoType Direct	23S rRNA	Colorimetric	60-95	60-80	95-100
PCR real time	16S rRNA	Fluorimetric	70-90	65-85	85



# NAAAs- various types

Comparison of different CDATs for detection of MTB in clinical samples<sup>a</sup>

CDAT	Amplification method	Amplification target	Sample vol (μl)	Detection	Assay time (h)	Automation	IAC	Sensitivity <sup>b</sup>	Specificity <sup>b</sup>	FDA approval
AMTD2	TMA	16S RNA	450	Chemiluminescence	2.5	No	No	++++	+++	Yes
AMPLICOR	PCR	16S DNA	100	Colorimetric	6	Yes	Yes	+++	++++	Yes
LCx	LCR	PAB	500	Fluorimetric	6	Yes	No	+++	++++	No
DTB	SDA	IS6110	500	Fluorimetric (ET)	3	Yes	Yes	++++	++++	No
LiPA	Nested PCR	RpoB gene	500	Colorimetric	12	Yes	No	+++	++++	No

<sup>a</sup> Abbreviations: TMA, transcription-mediated amplification; LCR, ligase chain reaction; PAB, protein antigen b.

<sup>b</sup> +++, good; +++++, very good.



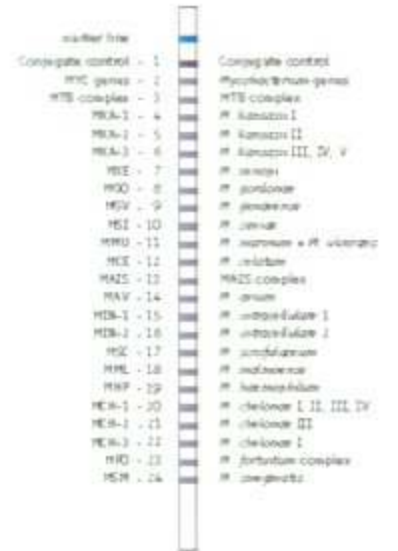
# Identification molecular methods



AccuProbe

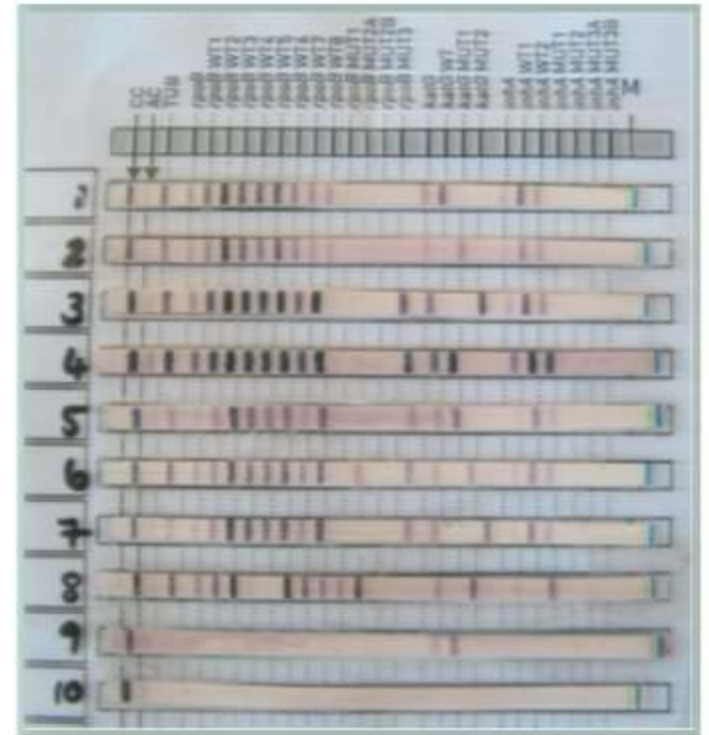


InnoLiPA Mycobacteria



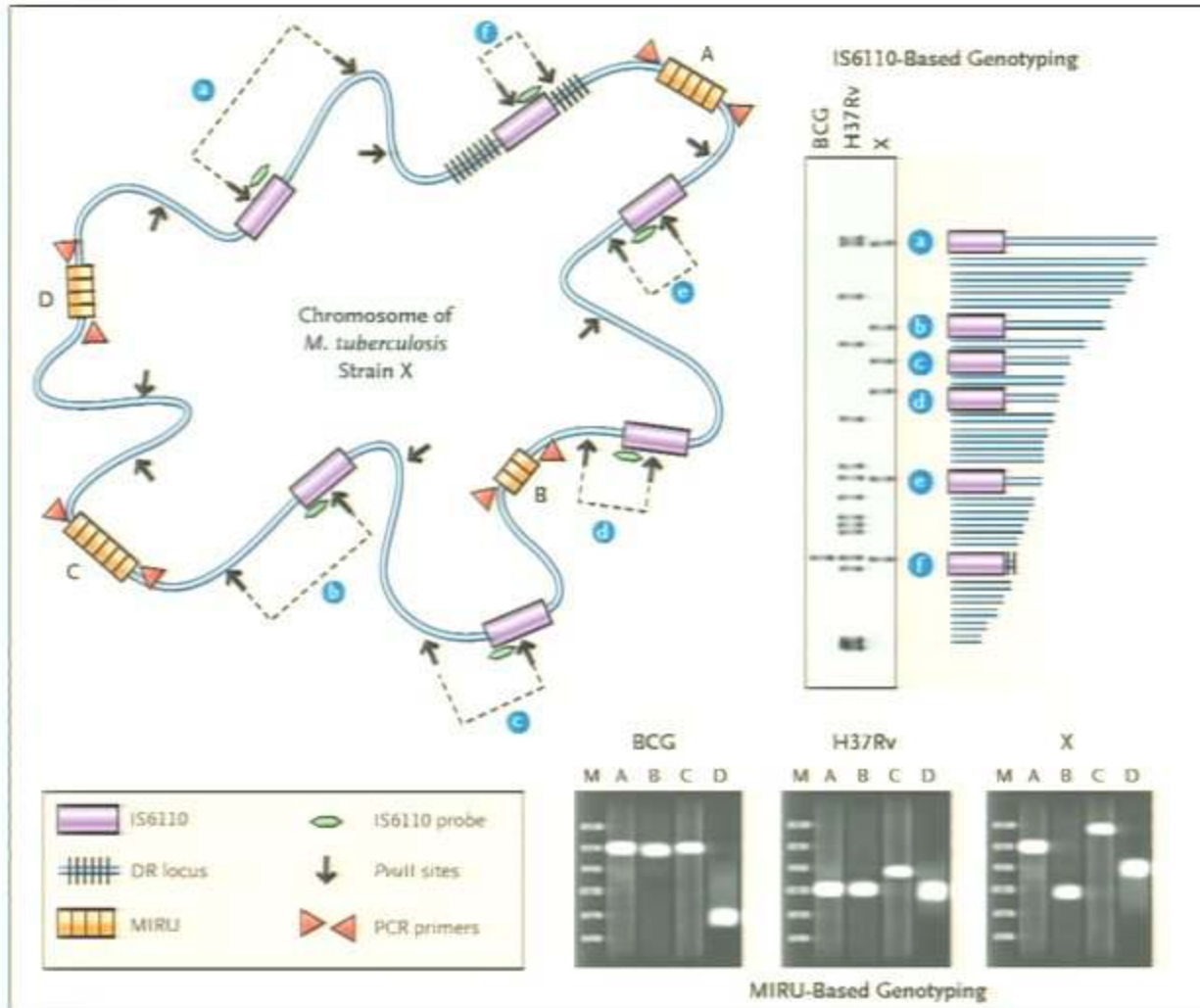
## Line-probe assays

- *M.tb* ve ilaç direnci ile ilgili genetik mutasyonları tesbit eder
- Doğrudan klinik örnekte araştırılır
- Kültür gerekli değil
- 1-2 gün içinde sonuçlanır



\*GenoType MTDRplus strips  
(Hain Lifescience)





- RFLP (*IS6110*)
- *Spoligotyping*
- *MIRUs*

## Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

- *M. tuberculosis* complex IS sahip: IS6110
- Kromozomdaki yeri ve kopya sayısı suşlar arasında farklıdır
- Avantajı: Ayırdedici gücü yüksek
- Dezavantajı: Yavaş, zaman alıcı ve yorucu

## Spacer oligonucleotide typing (Spoligotyping)

*M. tuberculosis* complex kromozomunun tek lokusunda suşa özgü DR paternleri vardır.

Avantages: Çok az DNA gerekir ve değerlendirmesi kolay

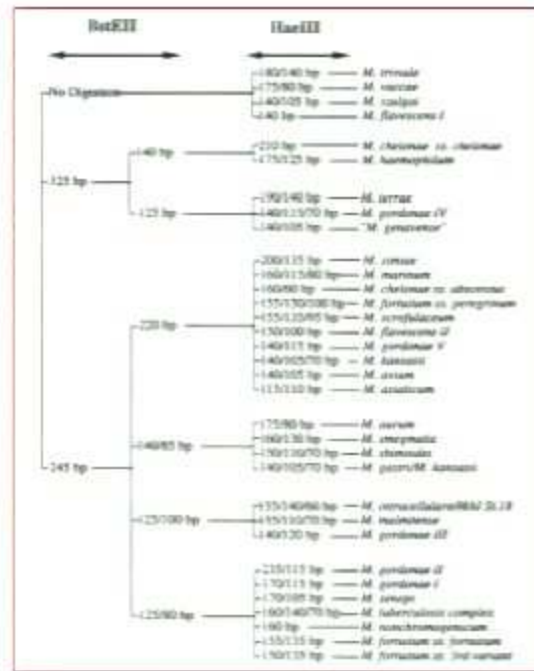
Dezavantajı: Ayırdedici gücü RFLP'den zayıf

## Micobacterial Interspersed Repetitive Units (MIRU)

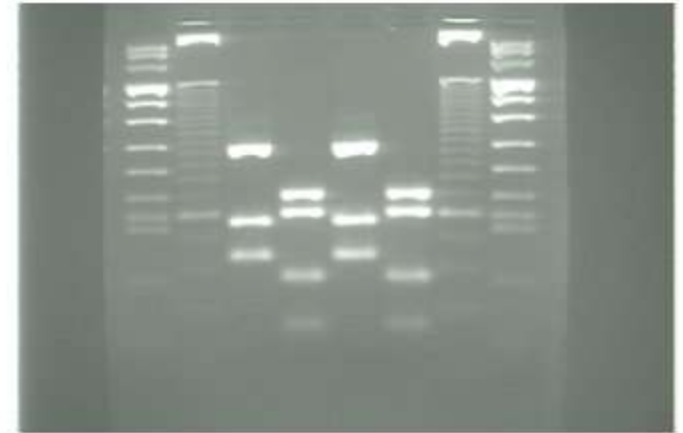
- MIRU-VNTR (12 farklı lokusta) ayırdedici gücü *spoligotypingden* yüksek RFLP-IS6110 ile aynı
- Avantajı: hızlı, basit ve otomatik.
- Dezavantajı: Araştırma halinde

## PRA (Polymorphism Restriction Amplification)

Amplification, by PCR of a fragment of the hsp65 gen. followed by a restriction with 2 restriction enzymes (*BstEII* y *HaeIII*).

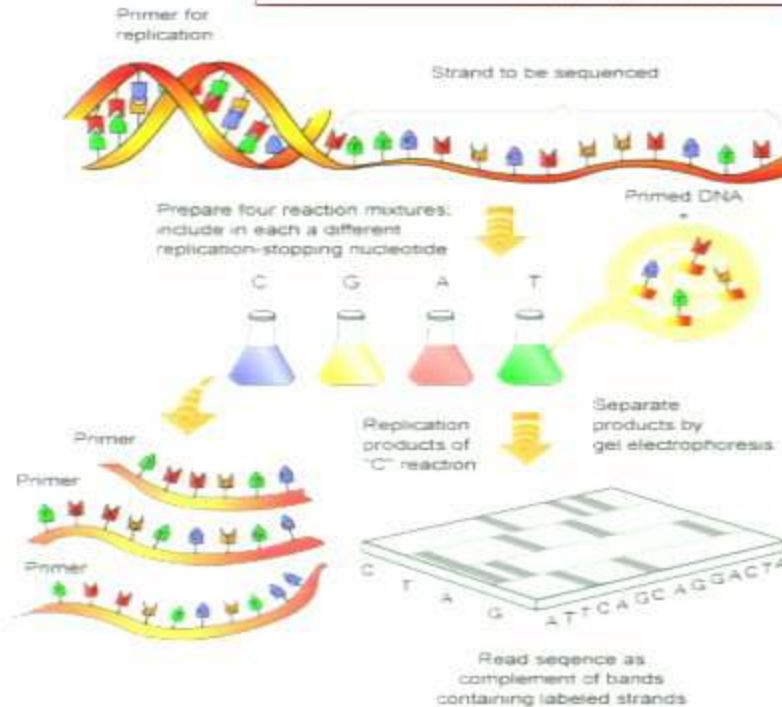
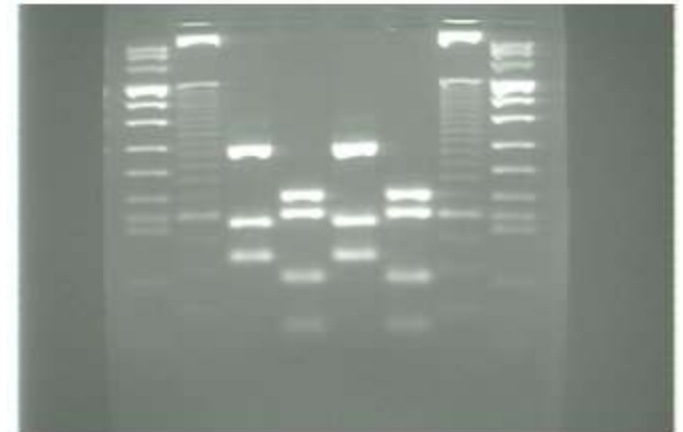
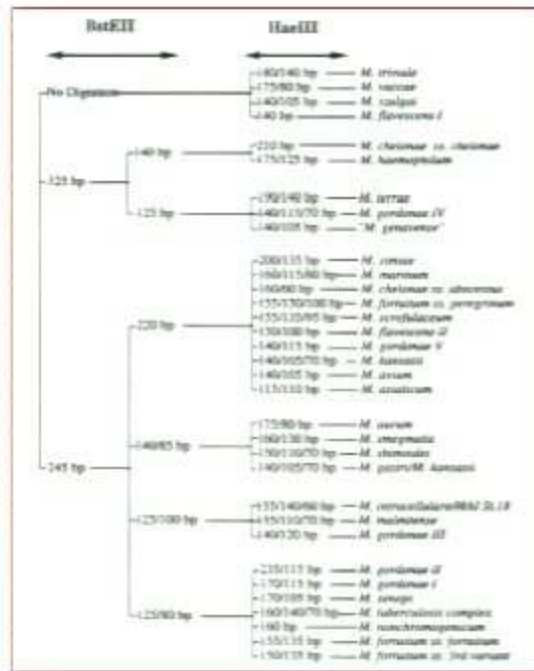


## Identification molecular methods



## PRA (Polymorphism Restriction Amplification)

Amplification, by PCR of a fragment of the hsp65 gen. followed by a restriction with 2 restriction enzymes (*BstEII* y *HaeIII*).

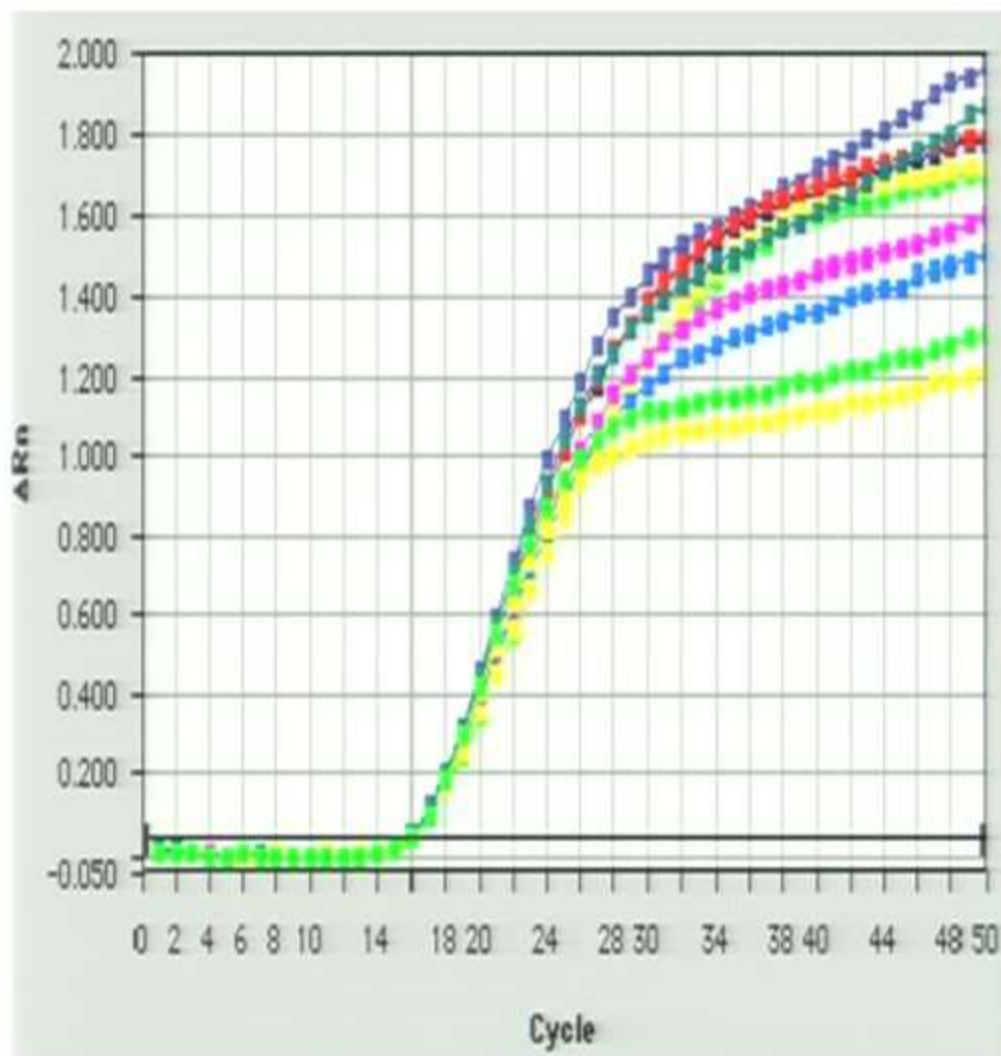


## Sequencing





# Real Time PCR replacing older Methods



# GeneXpert MTB/RIF

## GeneXpert MTB

- Cepheid, Inc. and Foundation for Innovative New Diagnostics,
- US National Institutes of Health (NIH) (Ek Finansal destek )
- the University of Medicine and Dentistry of New Jersey (Teknik destek )

## Gene Xpert MTB/RIF: Cepheid

nükleik asit amplifikasyon tekniđi (NAAT) ile Mycobacterium tuberculosis (MTB) DNA ve rifampisin direncini (RIF) aynı anda belirler

Kapalı Real time PCR Sistemidir kartuş tabanlı , otomatik bir sistemdir

ekstraksiyon, amplifikasyon ve Deteksiyon işlemlerinin aynı sistem içinde gerçekleşir

FDA onayı almıştır

DSÖ , 2010 yılında TB endemik bölgelerde global TB tanısı için kullanımını onaylamıştır.

Gene Xpert MTB/RIF sisteminde rpoB (RNA polymerase beta) bölgesine yönelik 5 farklı molecular beacon prop kullanılarak klinik örneklerden 2 saat içinde RIF direnci saptanabilmektedir.

Real-time PCR yöntemleriyle oluşan ampikonların Tm (erime ısısı) değerleri belirlenerek veya özgül proplar kullanılarak direnç mutasyonlarını ve ilaç direncini saptar

Minimal biyogüvenlik ve deneyim gerektirir



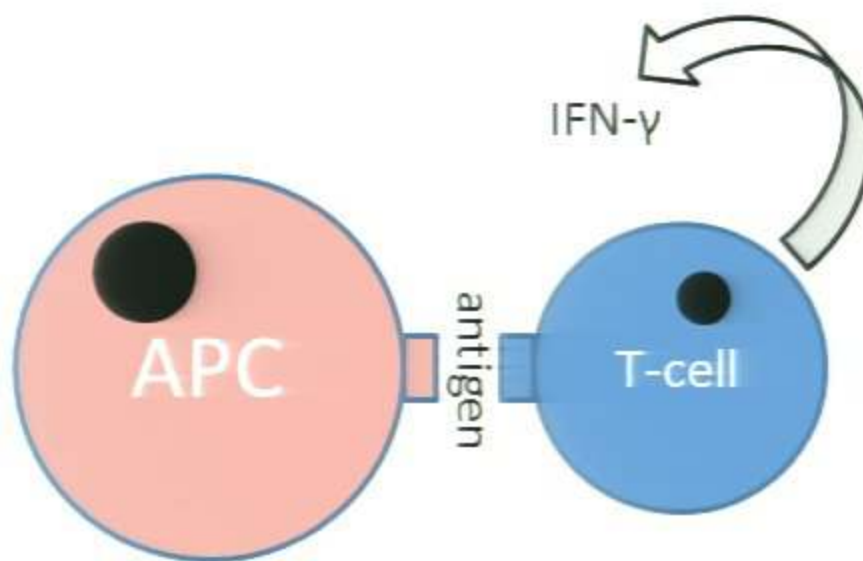
# Tüberkulozda Serolojik Tanı

Serolojik testler

- kullanımı nispeten basit,
- ucuz ve kolay değerlendirilebilir
- enfeksiyon bölgesinden örnek almak gerekli değil
- ekstrapulmoner tüberküloz ve klinik örnek alınması zor olan çocuklar ve
- immün düşkün hastaların tanısı için kullanılabilir



Antijenle karşılaşan duyarlı hücrelerden salınan Interferon gama yanıtını ölçer kanda veya deride yapılır.



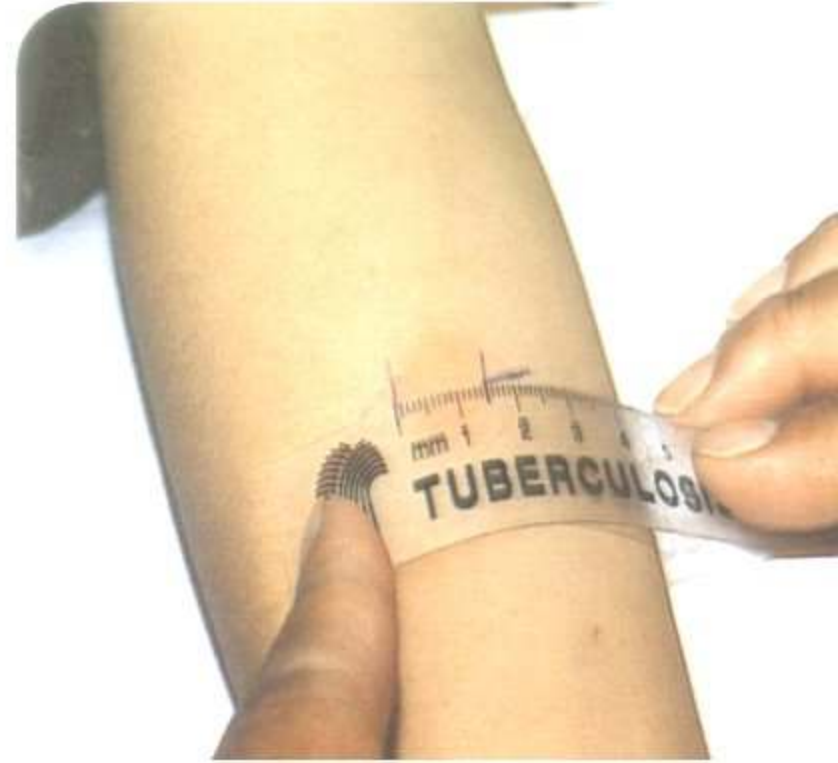
IGRA/TST

# Tüberkülin deri testi(TDT/TST)

Tüberkülin deri testi(TDT /TST)

PPD ile yapılır

- yüksek özgüllüğe sahip olmasına karşın,
- duyarlılığı düşük olup,
- İmmunsupresyon ,HIV pozitifliği
- yaş, önceden BCG ile aşılanma v
- tüberküloz dışı mikobakteri türleri ile karşılaşma gibi faktörlerden etkilenebilmektedir.



Tuberculin Test(Mantoux Test)

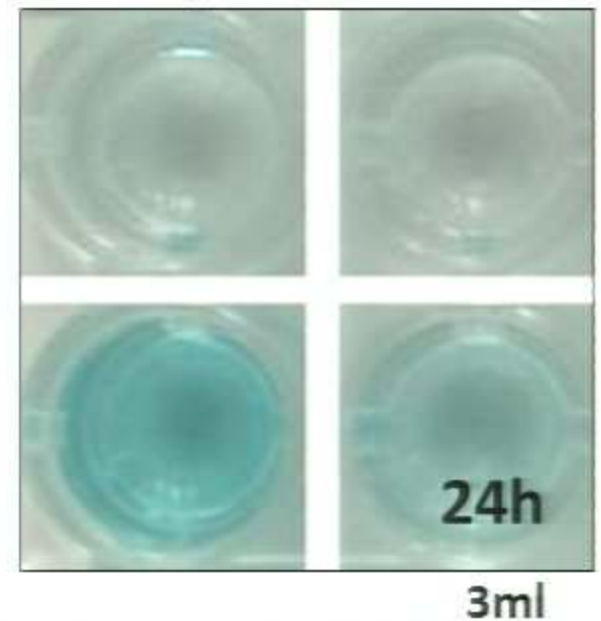
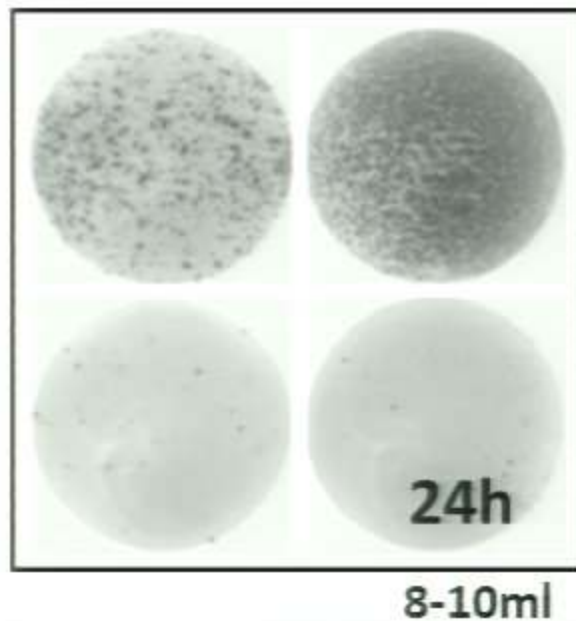
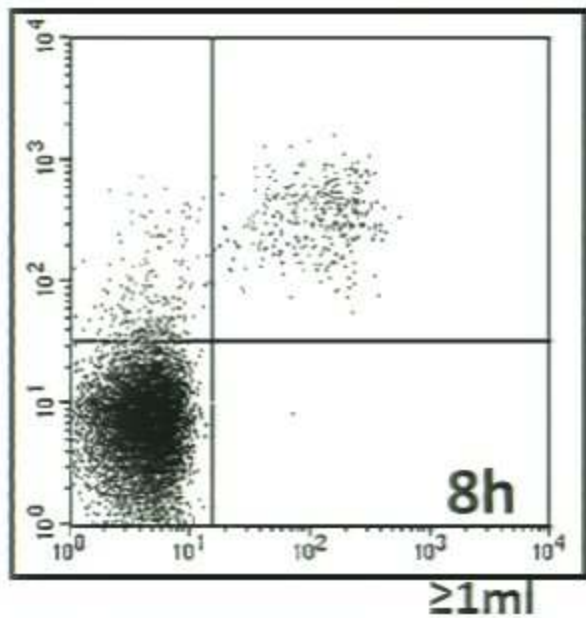
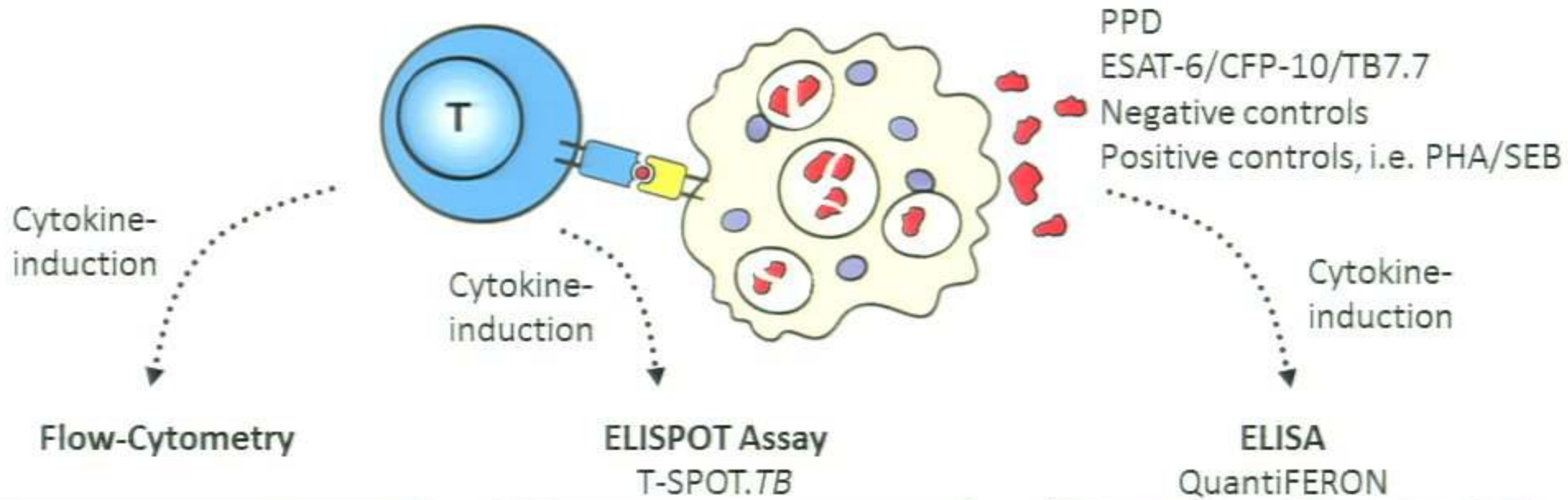
## IGRA

M. tuberculosis spesifik RD1 antijenleri kullanılır

- TDT ye göre avantajlı
- RD1( region of difference 1) bölgesinin BCG ve NTM'lerin çoğunda (M. marinum, M. szulgai, M. kansasii, M. flavescens dışında) bulunmaz
- RD1 bölgesinde bulunan M. tuberculosis'e spesifik  
ESAT-6 (early secretory antigenic target protein 6) ve  
CFP-10 (culture filtrat protein 10) ve  
TB7.7 antijenleri kullanılarak kanda yapılır.

# IGRA

„T-cell interferon- $\gamma$  release assays“







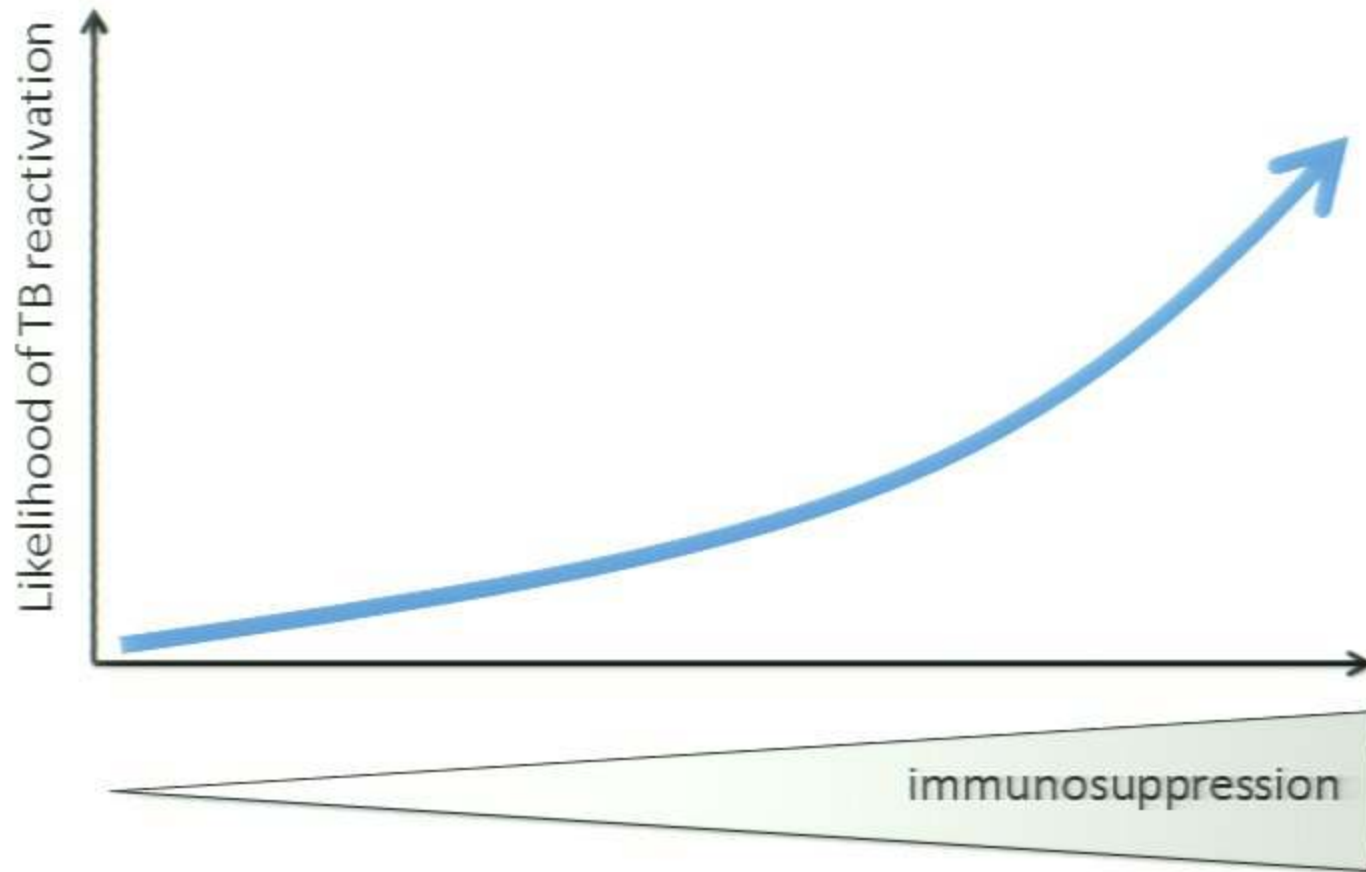
➤ Enzymelinked immunospot (ELISPOT) T SPOT-TB assay

(Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom),

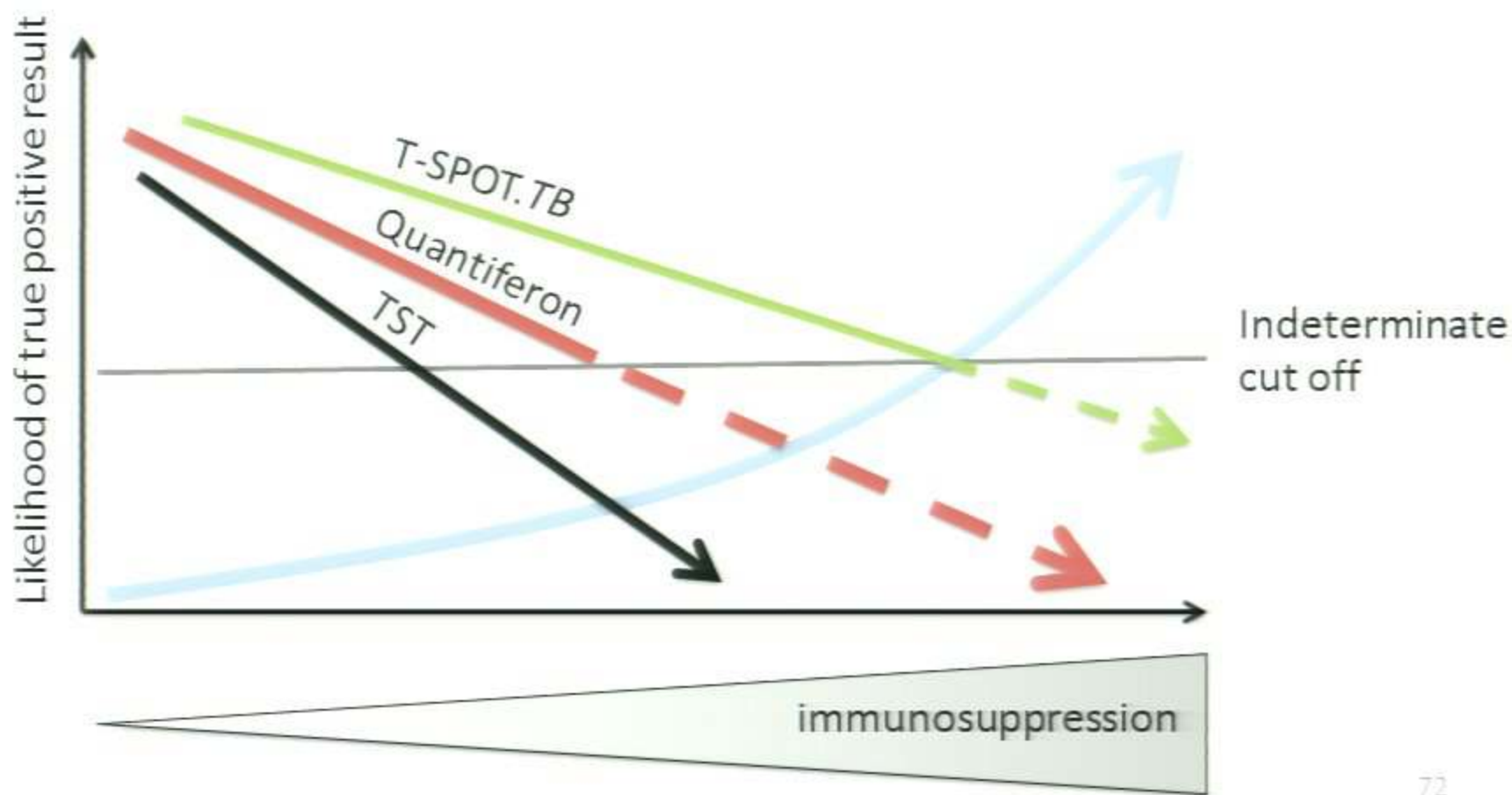
➤ Quantiferon-TB ve onun geliştirilmiş versiyonu Quantiferon-TB Gold testtir

(Cellestis International, Carnegie, Australia)

# TB and immunosuppression



# IGRA and TST perform suboptimal in patients with immunosuppression



# Patients

- End-stage renal disease
- Solid organ transplantation  
lung, liver, kidney, kidney-pancreas
- Stem cell transplantation
- RA
- HIV infection  
high/low CD4 counts
- Immunocompetent low-risk controls
- Immunocompromised patients with active TB







TEŞEKKÜR EDERİM

# MDR-TB TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dr. Semra Tunçbilek

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Ana Bilim Dalı

**Antalya, 22.05.2014**

# Akış

- Tanımlar (MDR-TB, XDR-TB, TDR-TB).
- Epidemiyolojik veriler.
- TB tedavisinin tarihçesi.
- MDR-TB tedavi önerileri (WHO).
- Yeni tedavi seçeneklerine neden gerek var?
- Yeni ilaçlar nasıl olmalı?
- Gelişim aşamasında olan ilaçlar, devam eden araştırmalar.
- Biyolojik ajanlar, antibakteriyel olmayan ilaçlar.
- Aşılar.
- Hedefler... Umutlar...

# Tanımlar

- **Çok İlaça Dirençli Tüberküloz (*multidrug-resistant*; MDR-TB):**
  - Rifampisin ve izoniazide dirençli tüberküloz.
- **Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz (*extensively drug-resistant*; XDR-TB):** MDR-TB'ye ek olarak,
  - En az bir florokinolon ile,
  - İkinci kuşak parenteral ilaçlardan birine (kapreomisin, amikasin ve kanamisin) dirençli tüberküloz.
- **Tüm İlaçlara Dirençli Tüberküloz (*totally drug resistant*; TDR-TB)**
  - Tüm birinci ve ikinci kuşak ilaçlara dirençli tüberküloz.



# Epidemiyoloji

- WHO 2013 küresel tüberküloz raporunda,
  - 2012 yılında tüm dünyada **8.6 milyon** yeni TB olgusu (2.9 milyon kadın, 530 000 çocuk) ve 1.3 milyon TB'a bağlı ölüm olduğu,
  - **450 000** yeni tanı MDR-TB olgusu ve 170 000 MDR-TB'ye bağlı ölüm olduğu tahmin edilmektedir.
  - Yeni TB olgularınının %3.6'sında, tedavi edilmişlerin %20.2'sinde MDR-TB belirlenmiştir.
  - Doğu Avrupa ve Orta Asya ülkelerinde ise bu oran %9.3 ve >%50'dir.
- 2012 sonu itibariyle 92 ülkeden XDR-TB olgu bildirimini olmuştur.
  - XDR-TB'ler MDR-TB'lerin %9.6'sı kadardır.

# Epidemiyoloji

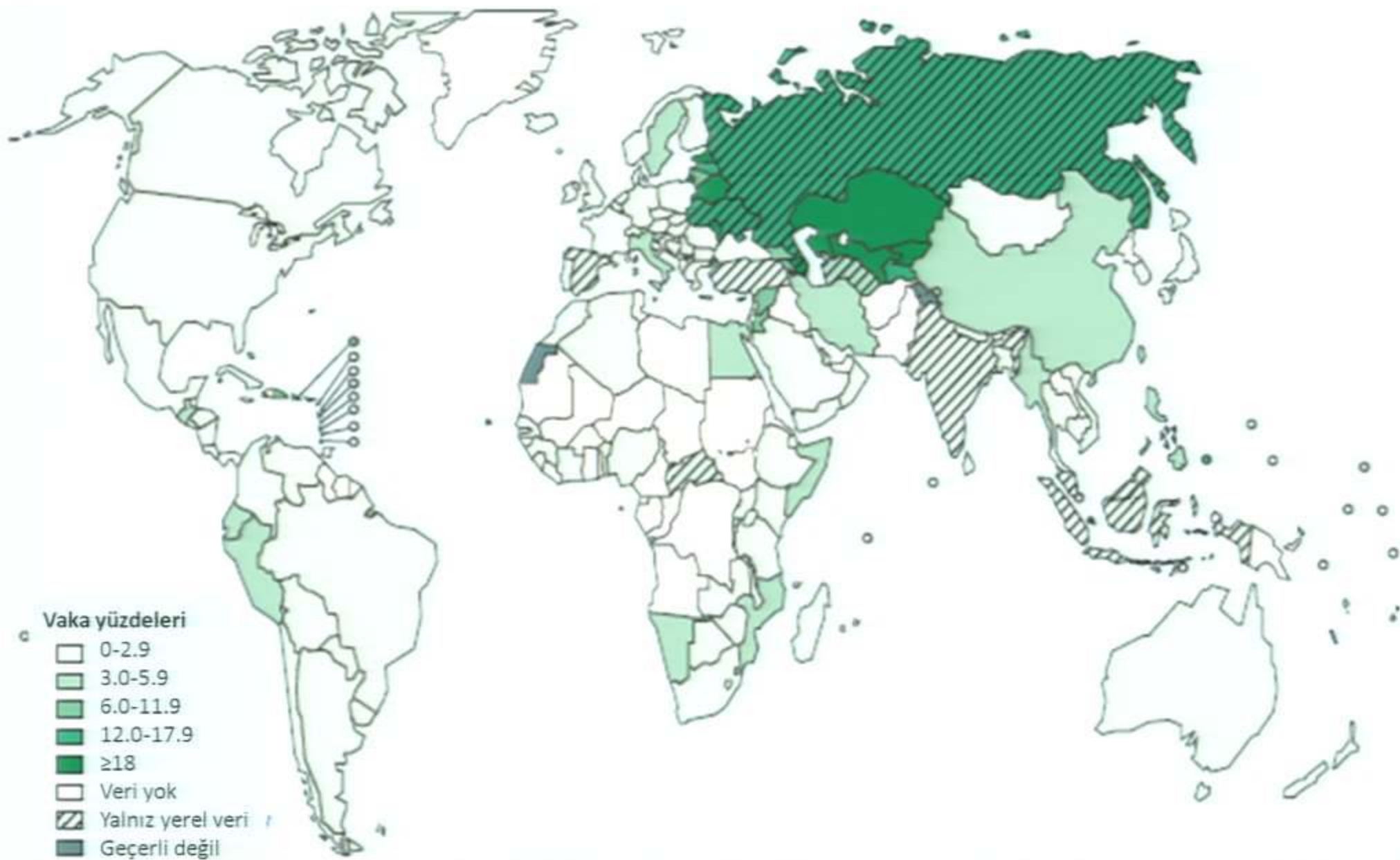
- Türkiye'de 2010 yılı verilerine göre tüberküloz görülme oranı 100 000'de 22.5 (16 551).
  - MDR-TB oranı
    - Yeni olgu 4350'de 110 (%2.5)
    - Tedavi almış olgularda 615'de 140 (%22.8)
    - Toplam 4965'de 250 (% 5)
- Türkiye'de Verem Savaşı 2012 Raporu/ Ankara 2013
- MDR-TB rölatif ölüm riski: 2.36 (1.67-3.05).
    - Duyarlı TB vakalarının 2 katından fazla

# MDR-TB Yaygınlığı Nedenleri

- Toplumsal hareketliliğin artması,
- HIV pandemisinin devam etmesi,
- Tanı konulmamış DR-TB vakaları,
  - İnsandan insana geçişte rezervuar rolü oynamakta, TB kontrolünü zorlaştırmaktadır.
- Maliyet yüksekliği,
  - Pooran ve ark. Güney Afrika'daki %2.2 DR TB'nin maliyeti tüm TB'lerin %44'nün tanı ve tedavisine eş değer bulmuşlardır (158 milyon \$; 2011).

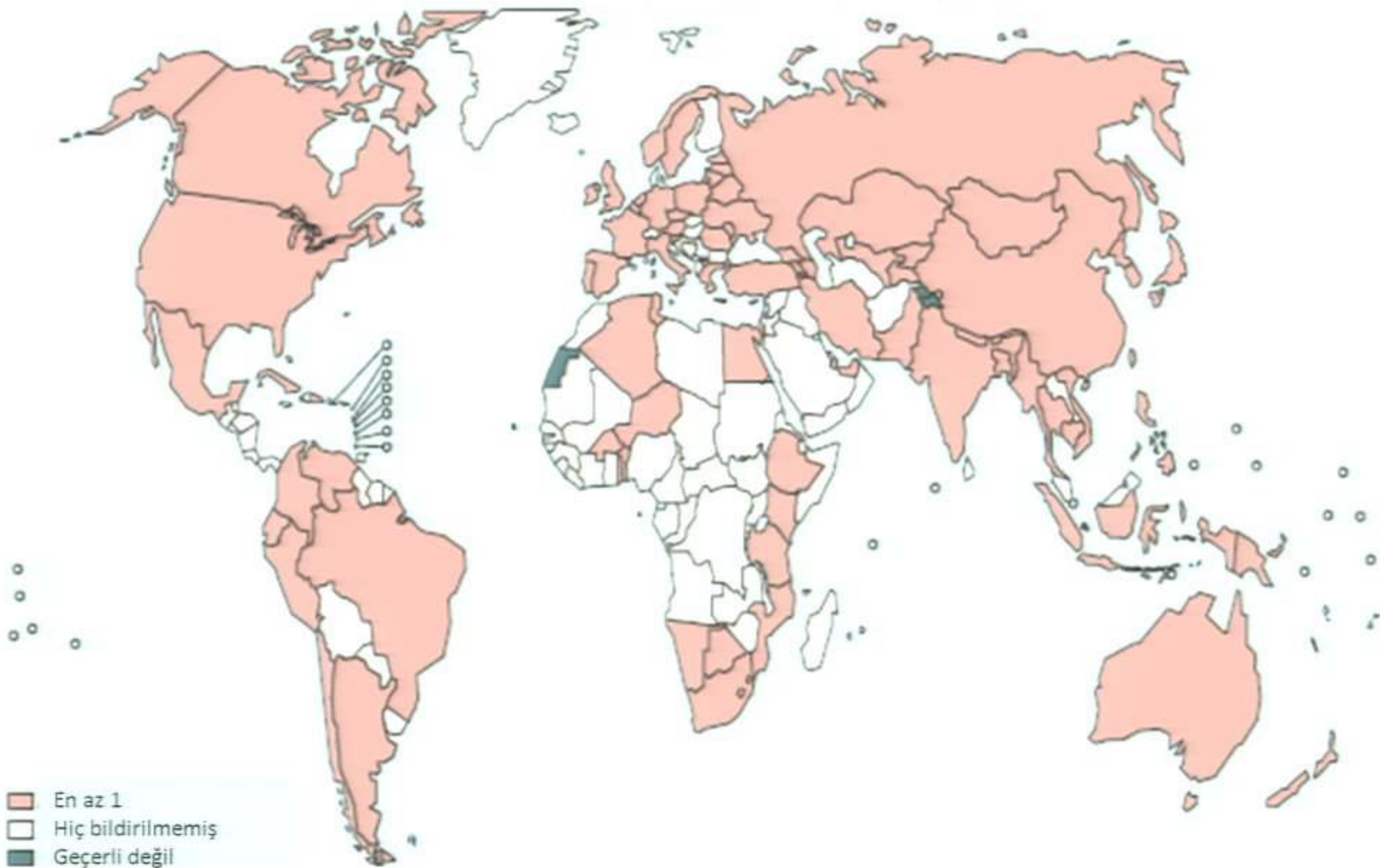
PloS One 2013;8:e54587

# Yeni MDR-TB'li Vaka Yüzdesi



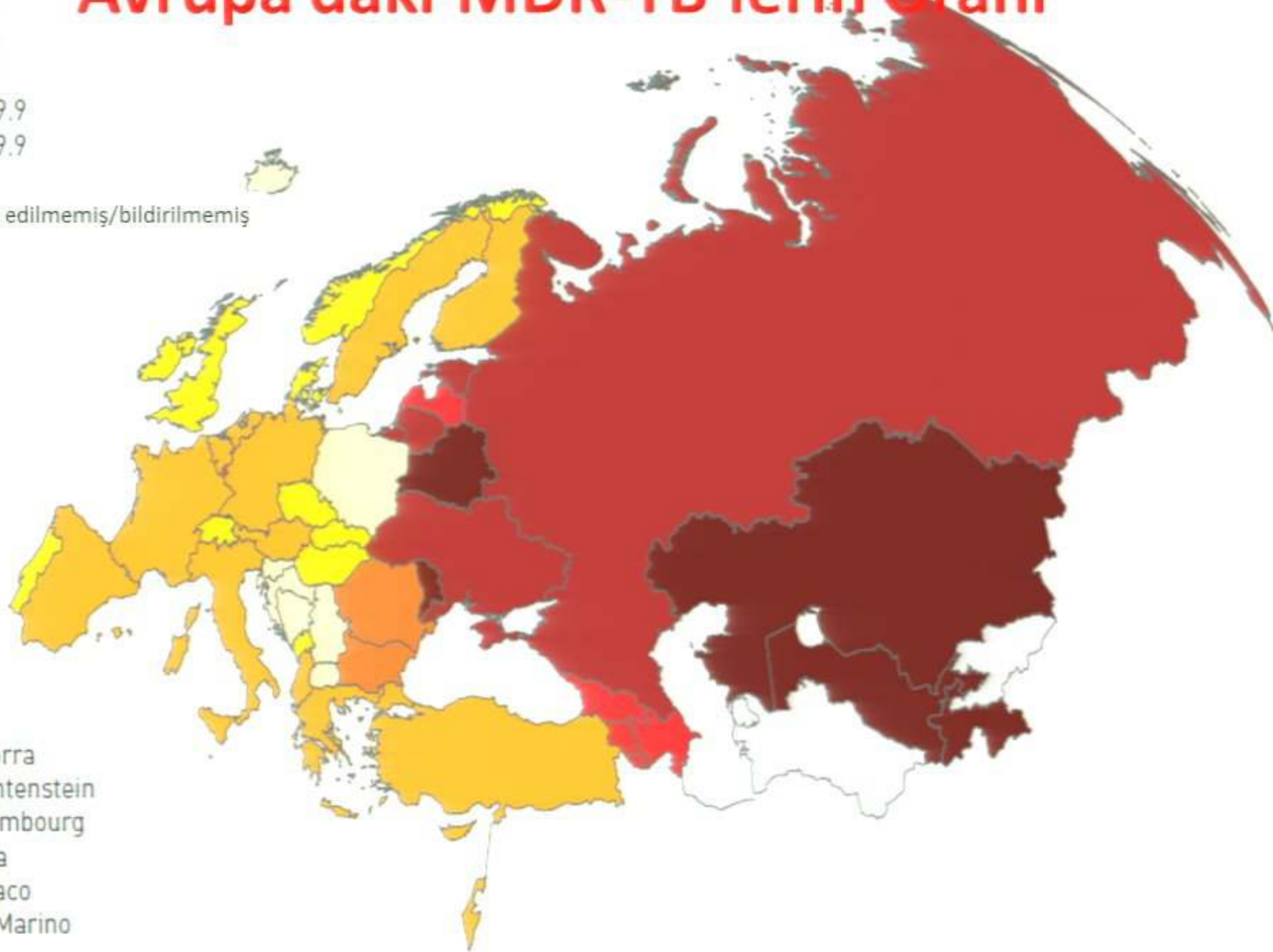
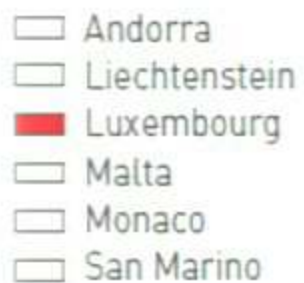
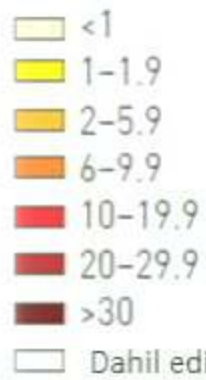


# 2011 sonu itibarı ile en az bir XDR-TB vakası bildiren ülkeler



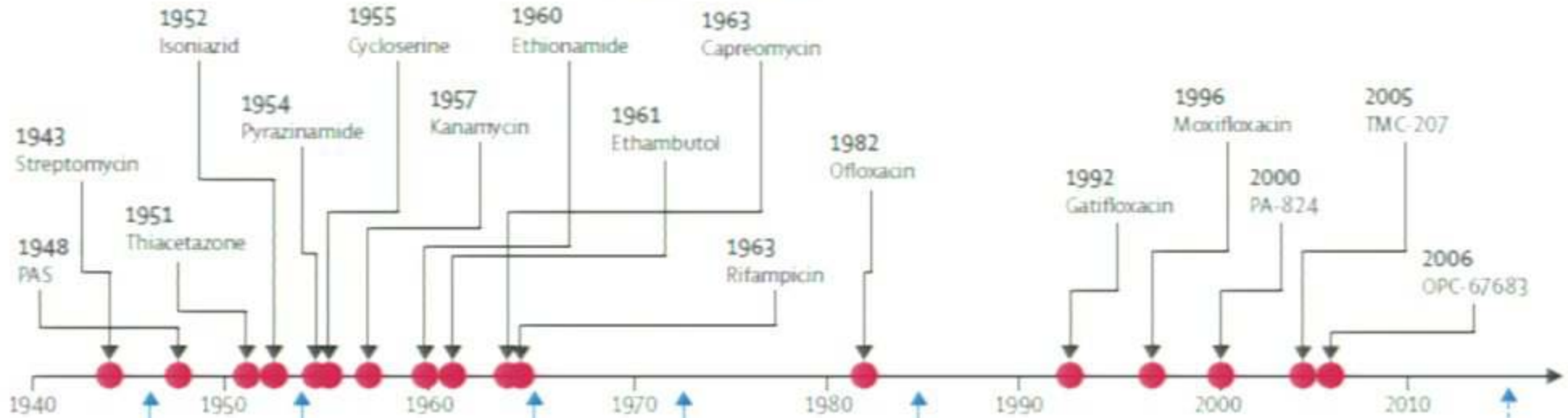


# Avrupa'daki MDR-TB'lerin Oranı



# Tüberküloz İlaçları Tarihçesi

## Discovery of drugs for tuberculosis



1960  
Etambutol ASA'nin yerine geçmiştir:  
streptomisin, INH, etambutol 18 aylık tedavi

1952  
İlk rejim: streptomisin, ASA, INH 24 aylık tedavi

1946  
İlk randomize çalışma: streptomisin monoterapisi sonucunda direnç gelişimi

1970'ler  
Rifampisin eklenmesi: streptomisin, INH, rifampisin ve etambutol, 9-12 aylık tedavi

1980'ler  
Streptomisin yerine pirazinamid: INH, rifampisin, pirazinamid, etambutol 6-8 aylık oral tedavi

2010'lar  
Potansiyel yeni rejimler, 2-4 ay süren oral tedavi?

## Development of regimens

# Tüberküloz İlaçları

Grup I 1. kuşak oral ilaçlar	Grup II 2. kuşak parenteral ilaçlar	Grup III Florokinolonlar	Grup IV Oral bakteriyostatik 2. kuşak ilaçlar	Grup V Etkisi bilinmeyen ilaçlar
INH Pirazinamid Etambutol Rifampisin Rifabutin	Kanamisin Amikasin Kapreomisin Streptomisin	Levofloksasin Moksifloksasin Ofloksasin Gatifloksasin	PAS Sikloserin Terizidon Etiyonamid Protiyonamid	Klofazimin Linezolid AMC Tiasetazon Klaritromisin İmipenem Yüksek doz INH

# MDR-TB İçin Risk Faktörleri

- Önceden TB tedavisi almış olmak (>1 ay)
- TB'li bir kişi ile temasta bulunmak
- HIV enfeksiyonu
- Endemik olduğu bir ülkede doğmuş olmak, göçmen olmak
- Gecikmiş tedavi
- Genç yaş
- Kadın cinsiyet
- Hapishanede bulunmak



# MDR-TB Tedavisi

- Tüm TB formları, relapsı önleyecek şekilde, ilaç direnç paternine göre yeterli sürede, kombinasyon ile tedavi edilmelidir.
- Birçok ülkede MDR-TB tanısı alan hastaların %20-30'u daha önce hiç TB tedavisi almamıştır.
- İlaç sayısı ve tedavi süresi kullanılan ilaçların bakterisidal ve sterilizasyon sağlama özelliğine dayanmaktadır.
- Tedavide daha önce kullanılmamış ilaçlar veya in-vitro duyarlılık testinde duyarlı olanlar seçilmelidir.
- İlaç seçiminde bölgesel direnç paternleri de önemlidir.

# MDR-TB Tedavi Önerileri (WHO, 2011)

- Tedavi boyunca aylık balgam yayması ve kültür önerilmektedir.
- Dört 2. kuşak TB ilacı
  - Florokinolon (**levofloksasin, moksifloksasin**)
  - Parenteral 2. kuşak ilaç (**kanamisin, amikasin, kapreomisin**)
  - Etiyonamid veya **protiyonamid**
  - **Sikloserin** veya PAS
- **Pirazinamid**
- Eğer duyarlılık testinde duyarlılık gösterilirse **etambutol** etkili olarak düşünülebilir ve rejime dahil edilebilir.
- Toplamda dörde ulaşmak için ek ilaç gerekiyorsa Grup V ilaçlarla tedavi önerilir.

# MDR-TB Tedavisi

- Tedaviye başlamadan önce yeni hastalar 2 gruba ayrılabilir:
  - 1- MDR/XDR-TB ile teması bilinenler.
    - İndeks vakayla aynı rejimi kullanmalı.
  - 2- Teması bilinmeyen veya daha önceden MDR/XDR-TB tedavisi almış olanlar.
    - Hızlı duyarlılık testi yapılmalıdır, sonuçlar uzman/deneyimli ekip ile tartışılarak tedavi planlanmalıdır.
    - Sonuçlar çıkana kadar standart tedavi verilebilir.

# MDR-TB Tedavi Seçenekleri

- **Florokinolon** ve **ikinci kuşak parenteral ilaçlar** en bakterisidal ajanlardır, bunlara dirençli olguların MDR-TB içindeki oranı %16.5 ve %22.7 olarak saptanmıştır.
- Kombinasyona giren ilaçların in-vitro/in-vivo uyumu izoniazid, rifampisin, florokinolonlar ve II. kuşak ilaçlarda iyi iken, diğerlerinde değildir.
- **Pirazinamid** duyarlılık testi teknik olarak zor olduğundan test yapılmadan ilacın kullanılması önerilir. Hepatotoksisite riski olan hastalarda kullanımı risklidir.



# MDR-TB Kombinasyon Prensipleri

- Kombinasyonda II. ve III. Gruptan birden fazla ilaç seçimi önerilmez.
- Bazı durumlarda, önceki tedavi hikayesi, ilaç duyarlılık testi ve advers etkiler dikkate alındığında uygun bir kombinasyon elde etmek güçtür.
- Bu durumda V. gruptan en az 2 ilaç seçilmelidir. Bu grubun en iyi bilinen ve en güçlü ilacı **linezolid**dir.
- Florokinolon dirençli MDR/XDR-TB'de **linezolid** önerilmektedir. Yüksek doz izoniazid ve klofazimin de tercih edilebilir.

# MDR-TB Tedavi Süresi Önerileri (WHO, 2011)

- **8 aylık** yoğun tedavi dönemi önerilir.
- Daha önce MDR-TB tedavi öyküsü olmayan hastalarda toplam **20 aylık** bir tedavi süresi önerilir.
- Daha önce MDR-TB tedavi öyküsü olan hastalarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir.
- Tedavi süresi bakteriyolojik duruma ve tedavi sürecininin diğer göstergelerine göre modifiye edilebilir.
- MDR-TB hastaların tedavisinde hastanede yatış gerektiren tedavi modelleri yerine mümkün olduğunca ayaktan tedavi önerilir.

# MDR-TB Tedavisi

- MDR-TB tedavisinde ideal süre halen tartışmalıdır. Ayrıca tedavinin yoğun faz süresinin ne kadar olması gerektiği ve toplam süre ile ilgili sınırlı veri mevcuttur.
  - 9000'inin üzerinde MDR-TB hastasının incelendiği metaanaliz sonucu başlangıç yoğun faz 7-8.5 ay ve toplamda 20 ay tedavi önerilmektedir.

Ahuja et al. PLoS Med 2012;9:e1001300

- İdeal tedavi süresini belirlemek için tedavi başarısının göstergesi olarak kullanılacak biyo-belirteçlere acilen ihtiyaç vardır.
- Ayrıca, tedavi süresine paralel olarak maliyet ve yan etki olasılığı artacağından süreyi kısaltabilecek yaklaşımların geliştirilmesi önemlidir.



# MDR-Tedavi Süresi

- Van Deun ve ark. tarafından Bangladeş'te daha önce parenteral ilaç kullanmayan 206 MDR-TB hastası ile yapılan çalışmada,
  - 4 ay gatifloksasin, klofazimin, etambutol, pirazinamid, kanamisin, yüksek doz izoniazid (yoğun tedavi),
  - Takiben 5 ay da gatifloksasin, klofazimin, etambutol ve pirazinamid verilmiştir.
  - Sonuçta hastaların %87.9'da relaps olmadan kür elde etmişlerdir.

Van Deun et al. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:684-92

- Mart 2017'de sonuçlanması beklenen STREAM çalışmasında yüksek doz florokinolon ve klofazimin ile 9 aylık tedavi denemektedir.

<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN78372190/STREAM>

[http://www.ctu.mrc.ac.uk/research\\_areas/study\\_details.aspx?s=117](http://www.ctu.mrc.ac.uk/research_areas/study_details.aspx?s=117)



# MDR-TB Tedavisi

- WHO'nun önerisine göre süre, tedavi yanıtına göre modifiye edilebilir. Genel kanı kültür negatifliğinden sonra **18 ay** devam şeklindedir.
- XDR TB'de ise ideal tedavi süresini belirlemek daha güçtür.
- WHO kısa süreli MDR-TB tedavi uygulama kriterlerini belirlemiştir;
  - Yayma-negatif,
  - Yaygın hastalık yok,
  - Daha önce çok kısa süreli TB tedavisi,
  - Yayma ve kültür 3 aydan kısa sürede negatifleşmiş.

# XDR-TB Tedavisi

- Tedavide kaç ilaç olması gerektiği bilinmemekle birlikte, 5-6 ilaç olması tercih edilir.
- Linezolid, kapreomisin, PAS ve diğer 1. ve 2. kuşak ilaçlardan duyarlı olanlar eklenebilir.
- Kapreomisin direnci, olası çapraz dirençler nedeni ile yüksek orandadır, yoğun fazı en az 8 ay olmalıdır.
- Önceden kullanılmış olan etiyonamid ve terizidon genellikle tercih edilmez.
- Florokinolon direnci gösterilmesine rağmen, moksifloksasin rejime eklenir.
- INH direnci promoter bölgesindeki inhA gen mutasyonundan ise yüksek doz INH kullanılabilir.
- Kullanılabilecek diğer ilaçlar; klofazimin, meropenem, AMC'dir.

# Yeni İlaç ve Rejimlere İhtiyaç

- WHO'nun ilaca duyarlı ve dirençli TB tedavisinde önerdiği rejimlerin bazı yapısal sorunları vardır.
  - İlaça duyarlı olsa bile tedavi süresinin en az 6 ay devam etmesi hastaların tedaviye uyumu için ciddi bir dezavantajdır.
  - MDR ve XDR-TB için acilen daha kısa süreli tedaviye olanak veren, daha iyi tolere edilen ve daha etkin seçeneklere ihtiyaç vardır.
  - Mevcut ilaçlar, antiretroviral tedavi ile etkileşebilirler.
- WHO'un tahminlerine göre latent enfeksiyonlu kişi sayısı 2 milyardır ve bunları 100 milyonu aktif TB'a dönüşecektir.
- Latent TB tedavisi için aktif hastalığa dönüşmeden kontrol sağlayabilecek yeni tedavilere ihtiyaç vardır.

# Yeni Antitüberküloz İlaçlar

- İyi güvenlik profili olmalıdır.
- Mevcut ilaçlardan daha güçlü olmalıdır.
- Tedavi süresini kısaltabilmelidir.
- MDR ve XDR-TB tedavisinde etkili olmalıdır.
- Eş zamanlı tedavilerle (ART) uyumlu olmalıdır.
- Tedavi rejimindeki diğer anti-TB ilaçlarla antagonistik etkileşimi olmamalıdır.
- *M. tuberculosis*'in farklı replikasyon ve fizyolojik evrelerine etkili olmalıdır.



# Yeni Antitüberküloz İlaçlar

- Yeni ilaç geliştirme süreci son 5 yılda aktifleşmiştir.
  - Eski ilaçların yeni amaçlarla kullanımı,
  - Mevcut antibakteriyel ilaçların yeniden yapılandırılması,
  - Yeni bileşiklerin keşfi ile ilaç profili genişlemiştir.
- En hızlı ilerleme bilinen anti-TB ilaçların yeniden şekillendirilmesi/doz ayarlanması alanında elde edilmiştir.
  - Rifamisinler (rifampisin, rifapentin)
  - Florokinolonlar (moksifloksasin, gatifloksasin)
  - Riminofenazinler (klofazimin)

# Gelişim Aşamasındaki TB İlaç Projeleri



# Yeni Antitüberküloz İlaç Grupları

## 1. Nitroimidazol

- Delamanid (OPC-67683)
- PA-824
- TBA-354

## 2. Oksazolidinon

- AZD-5847
- Linezolid
- Radezolid
- Tedizolid

## 3. Benzotiazin

- BTZ043
- PBTZ169

## 4. İmidazopiridin

- Q203

## 5. Diarilkunolin

- Bedakuilin (TMC 207)

## 6. Florokinolon

- Gatifloksasin
- Levofloksasin
- Moksifloksasin
- Ofloksasin

## 7. Etilenediamin

- SQ109

## 8. Riminofenazin

- Klofazimin

## 9. Rifamisin

- Rifapentin
- Rifabutin
- Rifampisin

# Delamanid (OPC-67683)

## (Nitroimidazol)

- Mikolik asit sentezini inhibe eder. Erken bakterisidal etki sağlar.
- MDR-TB suşlarına hem in vitro, hem in vivo koşullarda etkilidir.
- Plaseboya göre balgam kültüründe anlamlı olarak daha fazla ve daha erken negatifleşme sağlamıştır (%45.4 ve %41.9; plasebo %29.6).
- Mevcut tedaviye eklendiğinde etkindir.
- Karaciğer enzimleri ile etkileşmez ve yağlı yiyeceklerle emilimi daha iyidir.
- Önemli bir advers etkisi saptanmamıştır.
- EMA, Kasım 2013'te MDR/XDR-TB kombinasyonunda, etkili bir rejim oluşturmada sıkıntı varsa kullanılmasını önermiştir.

Gler et al. N Engl J Med 2012;366:2151-60



# Bedakuilin (TMC 207) (Diarilkuinolin)

- Bakteriyel ATP sentetazı inhibe eder.
- Duyarlı ve dirençli mikobakteri türlerinde, hem replikasyonda hem de dormant basil üzerine yüksek etkinliği vardır.
- Erken bakterisidal aktivitesi vardır.
- Sabit rejime ek olarak 8 hafta kullanıldığında balgam negatifleşmesi daha kısa sürede ve belirgin olarak daha fazla oranda olmuştur.
- Transaminazlarda artışa yol açabilir.

# Bedakuilin (TMC 207) (Diarilkuinolin)

- Bu ilacı alan hastalarda beraberinde verilen diğer ilaçlara daha az direnç geliştirmiştir.
- FDA, Aralık 2012'de, EMA Aralık 2013'de MDR/XDR-TB tedavisinde başka seçenek bulunmadığında kullanılmasına onay vermiştir.
- Yeterli veri olmadığı için bu ilaca direnç gelişmesini önlemek amacıyla dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Lange et al. Eur Respir J 2014

# Diğer Nitroimidazoller

## **PA-824:**

- Aktif olarak çoğalan ve hipoksik, çoğalmayan M. tuberculosis'e etkilidir.
- Protein ve lipid biyosentezini doz bağımlı olarak inhibe eder.
- MDR-TB izolatlarına etkilidir, mevcut ilaçlarla çapraz direnç saptanmamıştır.
- Doğrusal bir bakterisidal aktivitesi vardır ve mevcut ilaçlara göre etkisi erken başlar.

## **TBA-354:**

- Delamanide benzeyen 2. jenerasyon nitroimidazoldür.
- PA-824'ten daha iyi anti-TB aktivite göstermiştir.
- Birinci jenerasyon nitroimidazollere göre biyoyararlanımı daha iyi bulunmuştur.

# Linezolid

## (Oksazolidinon)

- Protein sentezini inhibe eder.
- Gram pozitif, anaerop ve atipik bakterilere etkilidir.
- MDR/XDR-TB'li hastalarda linezolidli rejimle %81.8 başarı elde edilmiştir.
- En fazla 28 gün kullanılması önerilmektedir.
- Yüksek maliyet ve toksisite sıkıntıları vardır.
- Yan etkileri periferik ve optik nöropati ile sitopenidir.
- Tedaviye dirençli XDR-TB olgularında kültürde negatifleşme sağlamakla birlikte, hastaların %82'sinde yan etki görülmüştür.



# PBTZ-169 (Benzotiazin)

- İlacı duyarlı ve dirençli *M. tuberculosis*'e etkilidir.
- Mikobakteri hücre duvarı oluşumu için esansiyel olan DprE1 enzimini inhibe ederek, hücre lizisi ve bakteri ölümü gerçekleştirir.
- Diğer TB ilaçları ile iyi geçindiği gösterilmiştir.
- Bedakuilin ve pirazinamid ile sinerjik etkilidir.
- Çalışmalar, bu üç molekülün (PBTZ, bedakuilin, pirazinamid) insanlarda tüm TB enfeksiyon tiplerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

# Florokinolonlar

- Yeni kinolonlar (moksifloksasin ve levofloksasin) eski türevlerine (ofloksasin) göre daha uzun yarılanma ömrü, daha yüksek tepe konsantrasyonu ve dağılım hacmine sahiptir. MIC değerleri daha düşüktür.
- WHO yeni kinolonların kullanımını in-vitro dirençli XDR-TB olgularında bile önermektedir.
- Yeteri kadar etkili ilaç yok ve daha önce kinolona bağlı başarısızlık bulunmuyorsa yeni kinolonlar tedavide kullanılabilir.

# Klofazimin (Riminofenazin)

- Aslında bir boyadır. Lepra tedavisinde kullanılmaktadır.
- MDR-TB tedavi süresini kısaltma potansiyeline sahiptir.
- II. kuşak ilaçlarla birlikte 5 aylık kullanımı ile yüksek oranda kültür negatifliğine ulaşılmıştır.
- Yağ dokusunda birikmesine bağlı deride renk değişimi yapması kullanımını kısıtlamıştır.
- Diskolorasyonu azaltmak amacıyla türevleri incelenmektedir.

# Rifampisin

- Standart tedavi rejimi ile birlikte 900 mg ve 1200 mg dozlarının güvenliliği, tolerabilitesi ve farmokokinetik özellikleri incelenmiştir.
- Bir çalışmada 14 gün süre ile 35mg/kg rifampisin kullanımının güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Boeree et al. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;USA:2013



# Genel

- Günümüzde delaminid ve badakuilin için optimal tedavi endikasyonu ve tedavi süresi bilinmemektedir.
  - Hem bedakuilin hem de linezolid, XDR-TB'nin endemik olduğu bölgelerde Ulusal Tedavi Programı kapsamında kullanılmaktadır.
  - Bedakuilin, klofazimin ve florokinolonlar Q-T aralığını uzatmaktadır ki bu da fatal kardiyak aritmiler için potansiyel risk oluşturmaktadır.
  - Linezolidle birlikte meropenem/klavulonik asitin kullanıldığı MDR/XDR-TB vakalarında 3. ayda smear negatifliği oranı %87.5 iken kontrolde %56.3 olarak saptanmıştır.
- De Lorenzo et al. Eur Respir J 2013;41:491-4.
- Yeni ilaçlar ve kombinasyonlarla ilgili potansiyel yan etkiler açısından hastalar yakından izlenmelidir.

# Diğer Ajanlar

- Fenotiazin
- Metronidazol
- Doksisisiklin
- Disülfiram
- Tigesiklin
- Ko-trimaksazol

MDR-TB tedavisinde şu anda rehberlerde olmayan bu ilaçlar potansiyel aday olarak görülmektedir.

# Antibakteriyel Olmayan İlaçların Kullanımı

- Nonsteroid antiienflamatuvar ilaçları,
  - Farelerde *M. tuberculosis* yükünü azalttığı ve akciğer hasarını hafiflettiği gösterilmiştir.
  - Fenotipik testlerde anti-TB aktivite gösterilmiştir.
  - İbuprofen ve aynı sınıftan 2 farklı ajan denenmiştir.
- Verapamil ve rezerpin gibi dışarı atım (efflux) pompa inhibitörleri,
  - Makrofajlarla indüklenen ilaç toleransını azaltmış ve standart TB tedavisine eklenmeleri küratif tedavinin süresini kısaltmıştır.
- Silostazol ve sildenafil (Viagra) gibi fosfodiesteraz inhibitörleri,
  - Standart tedaviye eklendiğinde doku hasarını azaltmış, mikobakteri klirensini hızlandırmış ve akciğer sterilizasyonuna kadar geçen süreyi 1 ay kısaltmıştır.

# Sık Görülen Advers Etkiler ve Önlemler

İlaç	Sık rastlanan Advers Etki	Öneriler
<b>1. Grup</b> Etambutol Pirazinamid	Optik nöropati Hepatotoksisite, döküntü, gut	Görme değişiklikleri için hasta uyarılır Hepatotoksisite için ilaç kesilir, kademeli doz artırılarak yeniden başlanabilir
<b>2. Grup</b> Amikasin Kaproemisin Kanamisin	Ototoksisite, nefrotoksisite	Aylık ilaç düzeyi, işitme testi ve renal fonksiyon testleri
<b>3. Grup</b> Levofloksasin Moksifloksasin	GİS rahatsızlıkları, depresyon, tendinit, insomnia	Diğer ilaçlarla QT aralığı uzamasını potansiye edebilirler
<b>4. Grup</b> PAS Protiyonamid/ etiyonamid Terizidon/ sikloserin	Bulantı, kusma, gastrit, hepatotoksisite, hipotiroidizm GİS rahatsızlıkları, depresyon, hepatotoksisite, hipotiroidizm Nörotoksisite, periferik nöropati	İlaçtan önce antiemetik, yiyeceklerle birlikte uygulama Tiroid fonksiyon testleri ile takip, Yüksek doz piridoksin
<b>5. Grup</b> AMC Klofazimin Linezolid İmipenem/ Meropenem	Hipersensitivite, GİS rahatsızlıkları Deride renk değişiklikleri Nöropati, anemi Hipersensitivite, nörotoksisite	Hasta uyarılır (renk değişimi, penisilin alerjisi) Kan sayımı ile takip Yüksek doz piridoksin



# Tedavi Sonuçları

- Coğrafi yerleşim, seçilen rejim, tedavi süresi, bölgenin TB ve HIV prevalansından etkilenmektedir. Fakat genellikle ilaç direnç derecesi ile ilişkilidir.
- WHO raporlarına göre 2009'da 500.000 MDR-TB'liden %48'i başarılı tedavi edilmiştir.
- XDR'de başarı oranı ise %44'dür.
- Kür oranı hastalık yükünün yüksek olduğu ülkelerde daha düşüktür.
  - Güney Afrika'da <%20 XDR hastada, HIV'den bağımsız olarak 6. ayda kültür negatifliği elde edilmiştir.
- Daha iyi sonuçlar için yeni ilaçlara ve kombinasyonlara ihtiyacımız bulunmaktadır.

# Cerrahi Tedavi

- Akciğer tüberkülozu hastalarının önemli bir kısmında cerrahi tedavi endikasyonu yoktur.
- Akciğer rezeksiyonu medikal tedavi ile kür sağlanamadığı durumlarda söz konusudur.
- Cerrahi endikasyonu için kriterler,
  - Optimal tedaviye rağmen yayma ve kültür pozitifliğinin devamı,
  - İlaç direnci nedeniyle tedavi başarısızlığı ve relaps,
  - Lokalize lezyon,
  - Operasyon sonrası yeterli akciğer rezervi kalması şartı,
  - Bronşial güdüğün iyileşmesinde etkin ilaçların varlığıdır.

# Biyolojik Ajanlar



Hsp65 DNA  
TGF-B inh + Cox 2 inh  
IL-4 antikoru

HE2000  
Ivly  
rh-IFNy  
Etanersept  
Kortikosteroid  
Oral M. vaccae (V7)

İmmünoksel

# Aşı Tipleri

## Pekiştirici aşılar

### Viral vektörlü:

MVA85A  
Ad5Ag85A  
Ad35

### Protein adjuvan

H1/IC31  
HyVac4  
ID93/GLA-SE  
H56/IC31  
M72/AS01E

## Koruyucu aşılar

VPM1002  
MTBVAC

## Tedavi edici aşılar

RUTI  
*M.vaccae*



# Sonuç

- XDR-TB'ler de dahil olmak üzere bütün TB hastalarının kür olma şansı vardır.
- Kür şansı, hızlı tanı, etkili tedavi, çoklu ilaçlı rejimin uygulanması, iyi programlanmış yakın takip, ilaç direnç programlarının, DOTS uygulanması ile artmaktadır.
- Mümkünse ilaç konsantrasyonlarının izlenmesi ile ilaç uygulanması optimize edilerek etkili ve güvenli TB tedavisi elde edilmektedir.
- MDR-TB'de yeterli uygun tedavi ile %70-80 hastada başarıya ulaşılabilmektedir.

# Sonuç

- Seçilmiř gruptarda cerrahi tedavi de eklenerek bu oran %80-90'a çıkabilmektedir.
- Hedef, yeni etki mekanizmalarına sahip yeni ajanlarla 9-12 ayda tamamlanacak MDR-TB tedavisi sağlamaktır.
- Böylece, dünyadaki TB epidemisinde belirgin düzelme elde edilebilecektir.
- Tedaviyi geliştirebilmek için erken tanı ile uygun testler ve uygun tedavi seçeneklerine acilen ihtiyaç vardır.



**TEŞEKKÜR EDERİM**