

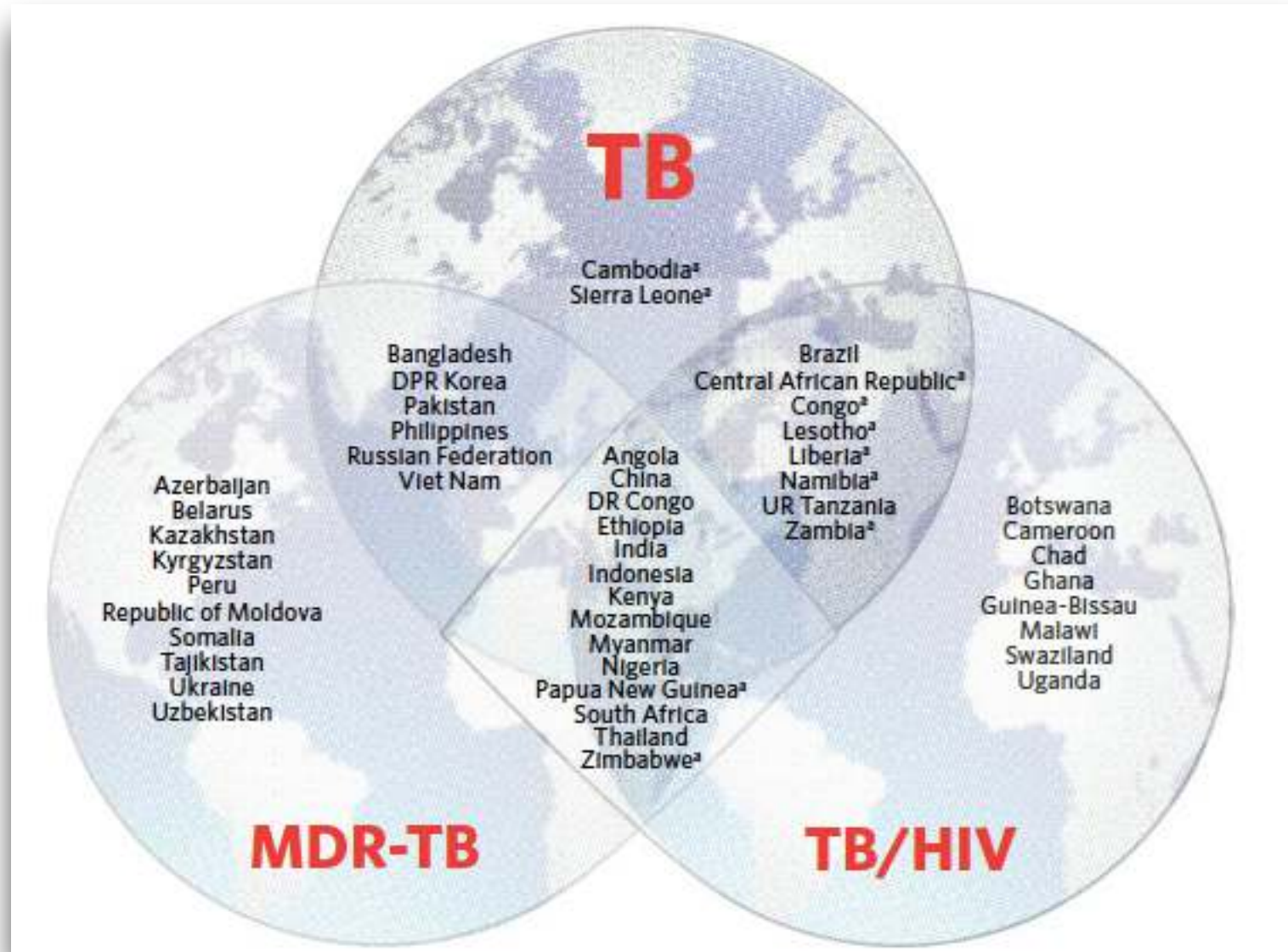
Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

Alper Şener

*Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları
Çanakkale*

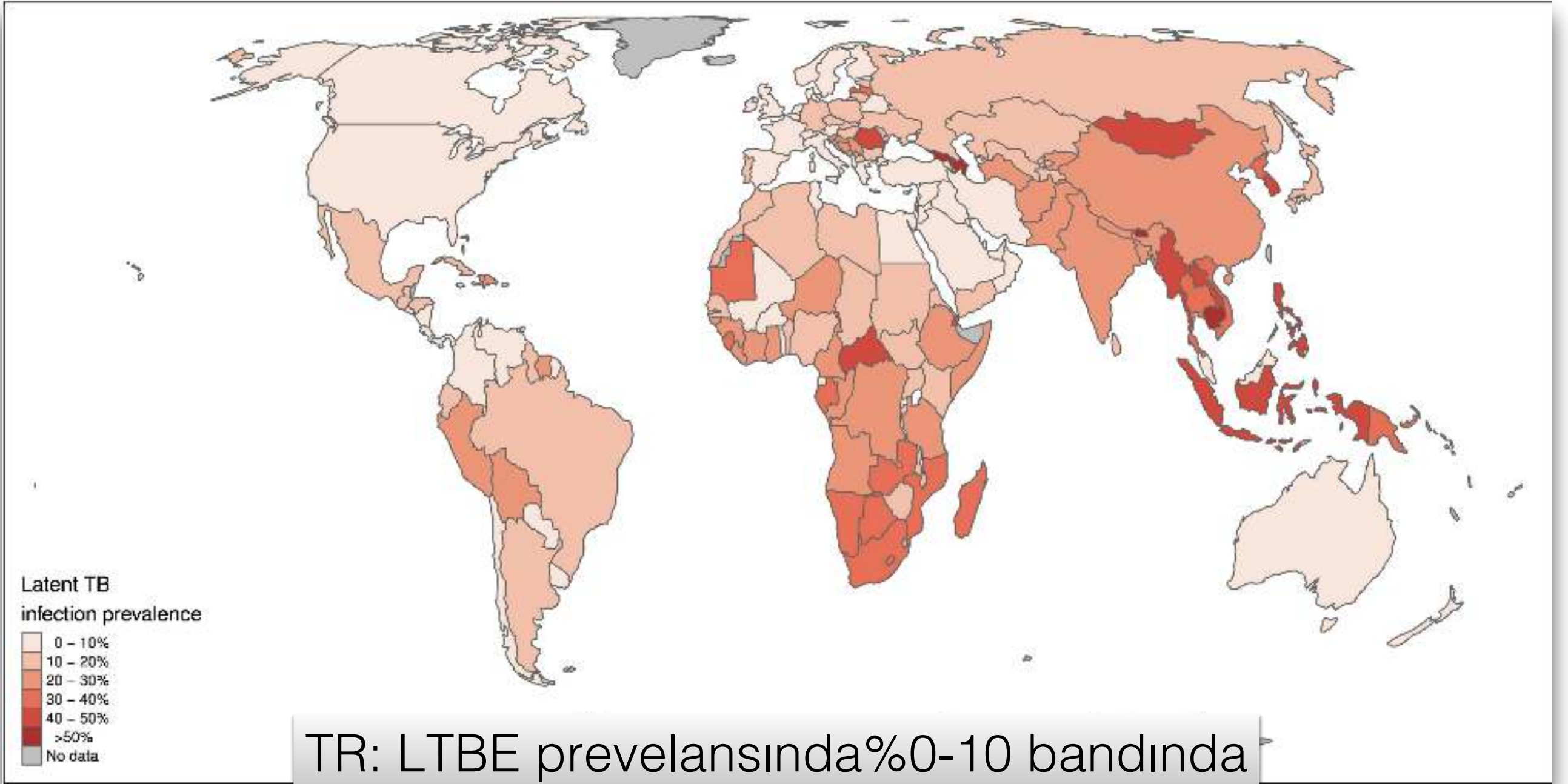
Sunum içeriđi

- LTBE önemi?
- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Tanı- TDT ve IGRA
- Tedavi-özel durumlar-yan etkiler
- Ufukta yeni metodlar
- Pratikte bir sorun- TNFalfa inhibitörleri
- Özet



TB-TB/HIV-MDR-TB

WHO-2016-2020 projeksiyonu en kritik 30 ülke
Dünya'da TB'un kaynağı



LTBE;

Dünya üzerinde 1.7 milyar insanda olduğu tahmin ediliyor,
Bunların %10'u hayatının bir döneminde aktif TB olma riski
var,

Uzun dönemde TB eliminasyonu için asıl hedef kitle

TB insidansı >100/100,000 ülkeler?= Yıllık LTBE aktivasyon riski>%1

- Afganistan
- Angola
- Bangladeş
- Bolivya
- Botswana
- Burundi
- Cape verde
- Çad
- Ekvator Gine
- Endonezya
- Etyopya
- Fas
- Filipinler
- Fildişi Sahili
- Gabon
- Gambiya
- Gürcistan
- Gana
- Gine Guyana
- Güney Afrika
- Güney Sudan
- Haiti
- Hindistan
- Kamboçya
- Kamerun
- Kenya
- Kırgızistan
- Kongo
- Lao
- Lesoto
- Liberya
- Madagaskar
- Malawi
- Malezya
- Mauritius
- Mikronezya
- Moğolistan
- Moldovya
- Myanmar
- Namibya
- Nepal
- Nijerya
- Pakistan
- Papua Yeni Gine
- Peru
- Uganda
- Orta Afrika Cumhuriyeti
- Senegal
- Sierra Leone
- Somali
- Swaziland
- Tayland
- Timor-leste
- Tanzanya
- Vietnam
- Zimbabwe



Türkiye

- Yüksek - Üst orta gelişmişlik ölçeğinde
- TB insidansı < 100/100,000 = LTBE aktivasyon riski < %1

Primer enfeksiyon+ghon kompleksi



2-8 hf

Primer immünite



Yetersiz immünite



İyileşme ve kalsifikasyon
(**Latent TB Enfeksiyonu**)

Yıllar sonra

Konsolidasyon/kollaps/effüzyon
+/-
miliyer yayılım



★ Basille ikinci temas

İmmün baskılanma ile reaktivasyon

LTBE kimde aranmalı?

**Yeni TB enfeksiyonu riski yüksek olanlar
(yaştan bağımsız tümüne test uygulanmalı)**

- Aktif akciğer ve Solunum sistemi TB yakın temas öyküsü
- Aktif TB'lu hasta ile rastgele temas (ilk test negatif ise mutlaka ikinci test şarttır)
- Madde bağımlısı
- İslahevi, hapishane, göçmen kampı, kimsesiz ve evsizlerin bakım birimi çalışanları
- Aktif TB'lu tedavi almamış hasta grubuyla temas riski olan sağlık personeli

LTBE kimde aranmalı?

Reaktivasyon riski artmış grup

Yüksek Risk (yaştan bağımsız tüm hastalar test edilmeli)

- HIV enfeksiyonu
- Transplant, kemoterapi veya diğer major immun baskılanma durumu
- Lenfoma, Lösemi, baş-boyun kanseri
- Apikal fibronodüler tipik değişim gösteren anormal AC grafisi (granülom dışı)
- Silikozis
- Renal yetmezlik (diyaliz gerektiren)
- TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi

Orta Risk (<65y test edilmeli)

- DM
- Sistemik KSD (>15mg/g, >1ay)

Hafif artmış risk (<50y test edilmeli)

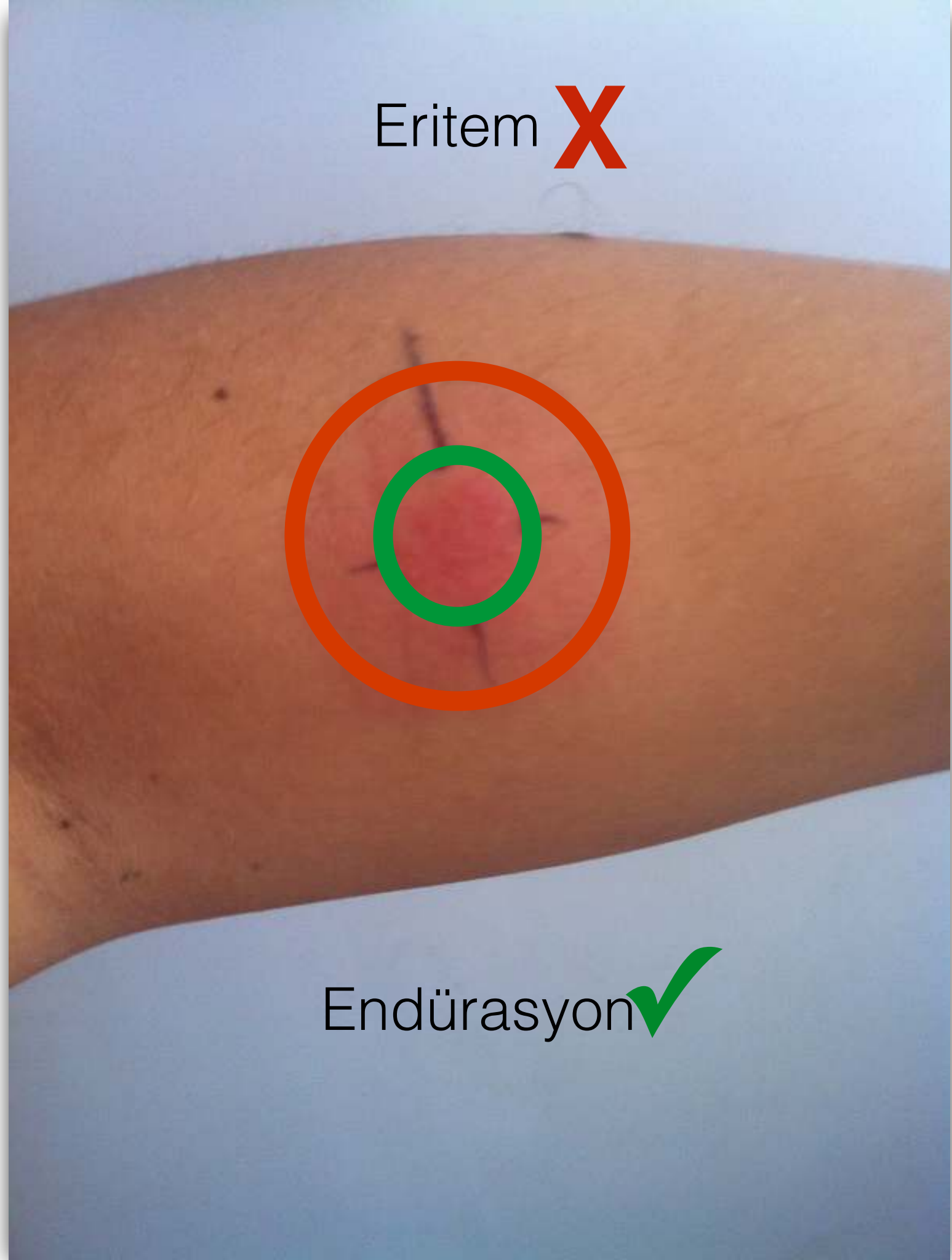
- Zayıflama (İdeal kilonun <%85), Vücut-kitle indeksi <20
- Sigara içmek (1 paket/g)
- AC. Grf'de soliter granülom
- TB insidansı yüksek bir ülke doğumlu olmak (diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız)

Risk faktörü	Başka risk faktörü olmadan TB gelişme ihtimali
Yüksek Risk <ul style="list-style-type: none"> • AIDS (CD4<350) • HIV • Transplant • Silikozis • KBY (diyaliz) • Baş-boyun malignite • Yakın zamanda TB (<2yıl) • AC grf(+)- granülom dışı • TNF inh. kullanımı 	<p>110-170</p> <p>50-110</p> <p>20-74</p> <p>30</p> <p>10-25</p> <p>16</p> <p>15</p> <p>6-19</p> <p>1.7-9</p>
Orta Risk <ul style="list-style-type: none"> • KSD ted • DM • Genç yaşta enf. <4y 	<p>4.9</p> <p>2-3,6</p> <p>2.2-5</p>
Hafif artmış <ul style="list-style-type: none"> • Kilo kaybı (ideal kilonun < %85 veya VKI<20) • Sigara içimi (1paket/g) • AC grf. tek granülom 	<p>2-3</p> <p>2-3</p> <p>2</p>
Düşük <ul style="list-style-type: none"> • Enfekte hasta, risk faktörü yok-normal AC grf. 	<p>1</p>

TDT (mm)	Pozitif değerlendirildiği durum
≥ 5	<ul style="list-style-type: none">• HIV enfeksiyonu• Enfekte hasta ile yakın temas• Anormal AC grf. (TB temasıda fibrotik değişim)• İmmun supresyon (TNF-alfa inh, kemoterapi, organ nakli, KSD tedavisi-> 15mg/g-> 1y)
≥ 10	<ul style="list-style-type: none">• Reaktivasyon riski yüksek hastalar- silikozis, KBY, DM, lösemi, lenfoma, başboyun ve akciğer malignitesi• Çocuk hasta < 4y• 25/100.000 insidansı ülkeden gelen göçmen• Yüksek riskli yerde çalışma-yaşama (hapishane, hastane, mikobakteriyoloji lab, evsiz veya göçmen barınağı)
≥ 15	<ul style="list-style-type: none">• > 4y, sağlıklı, düşük ihtimalle TB teması olan kişi

TDT

- Ön kol iç yüzü
- PPD; 5TÜ-0.1cc
- ID; 6-10mm kabarcık
- Endürasyon 48-72 s sonra
- TR'de
 - İmmün suprese >5mm
 - Aşısızda >10mm
 - Aşılıda >15 mm



Eritem X

Endürasyon ✓

Yanlış negatif TDT olası sebepleri

Teknik (düzeltilebilir)

Tüberkülin ile ilgili

- Saklanma şartı hasarı (ısı-ışık)
- Kontaminasyon, sulandırma hatası veya kimyasak denatürasyon

Uygulama ile ilgili

- Çok az veya çok derin enjeksiyon
- Sulandırma ve enjeksiyon arası >20 dk süre geçmesi

Okunması ile ilgili

- Deneyimsiz kişi
- Ölçüm hatası

Biyolojik (düzeltilemez)

Enfeksiyonlar

- Aktif TB (ileri evre ise)
- Diğer bakteriyel enfeksiyonlar (tifo,bruselloz, tifüs, lepra, boğmaca)
- HIV enfeksiyonu (CD4<200)
- Diğer viral enfeksiyonlar (kızamık, kabakulak, su çiçeği)
- Mantar enfeksiyonları (blastomycosis)
- Yakın zamanda canlı virüs aşısı (kızamık, kabakulak, poliyo)
- İmmün baskılayıcı tedavi (KSD, TNF-inh,)
- Metabolik hastalık (KBY, ciddi malnütrisyon, stress-yanık)
- Lenfoid doku hastalıkları (lenfoma, lösemi, sarkoidoz)
- Yaş (<6 ay, yaşlılar)

IGRA testleri

İyi tarafları

- Test tek aşamalı, tek vizit sonuç
- 24 s içinde sonuç alınabilir
- Tekrarlanan test durumunda sonuç etkilenmez
- Önceden BCG aşılanmasından etkilenmez

Sıkıntılı tarafları

- İşlem 8-30 s içinde tamamlanmalı beyaz kürelere canlı iken
- Kan toplanması, ayrılması sırasında hatalar,
- Pahalı
- Özel gruplarda sınırlı veri- <5y, yakın zamanda
M.tuberculosis temaslı hasta, immün baskılanmış hasta

IGRA testleri temel farklar

	QuantiFERON	T-SPOT.TB
Yöntem	ELISA	ELISPOT
Örnek	Tam Kan-16 s içinde	Periferik kan MNL-8 s içinde T-hücreleri-30 s içinde
Antijenler	ESAT6, CFP-10, TB7.7	ESAT6, CFP-10
Sonuç birimi	IU/mL	Spot oluşturan birim (sfu)
Pozitif sonuç	>0.35IU/mL ve negatif kontrolün>%25	>8 sfu
Sınır değeri	Yok	5,6,7 sfu

LTBE tanısında özgüllük /duyarlılık ?

	QuantiFERON	T-SPOT.TB	TDT
Duyarlılık*	%80	%90	%80
Özgüllük			
-BCG Aşılı	>%95	>%95	>%60
-BCG Aşısız	>%95	>%95	>%95

*Bağıışıklığı baskılanmışlarda daha düşüktür

IGRA testleri ne zaman?

- TDT yerine kullanılabilir-ek olarak değil
- BCG'nin aşılama veya kemoterapi amaçlı kullanıldığı kişilerde
- TDT uygulama ve değerlendirme öyküsü sıkıntılı olan kişilere
- Gebe,sağlık personeli ve aktif TB'lu hastayla yakın temasta aciliyet durumunda
- TDT pozitif ama LTBE ağısından emin olunamıyorsa (BCG veya az gelişmiş ölkeden gelme)
- Canlı virüs aşılması günü veya 4-6 hf sonra test yapılabilir
- Su çiçeği aşısından ancak 4 hf sonra yapılabilir

Risk grubundaki kişiye TB semptomu var mı?

- Öksürük,
- Hemoptizi
- Ateş,
- Kilo kaybı
- Göğüs ağrısı
- Nefes darlığı
- Gece terlemesi
- Halsizlik
- HIV test durumu

Var

Yok

TDT veya IGRA

Pozitif

Negatif

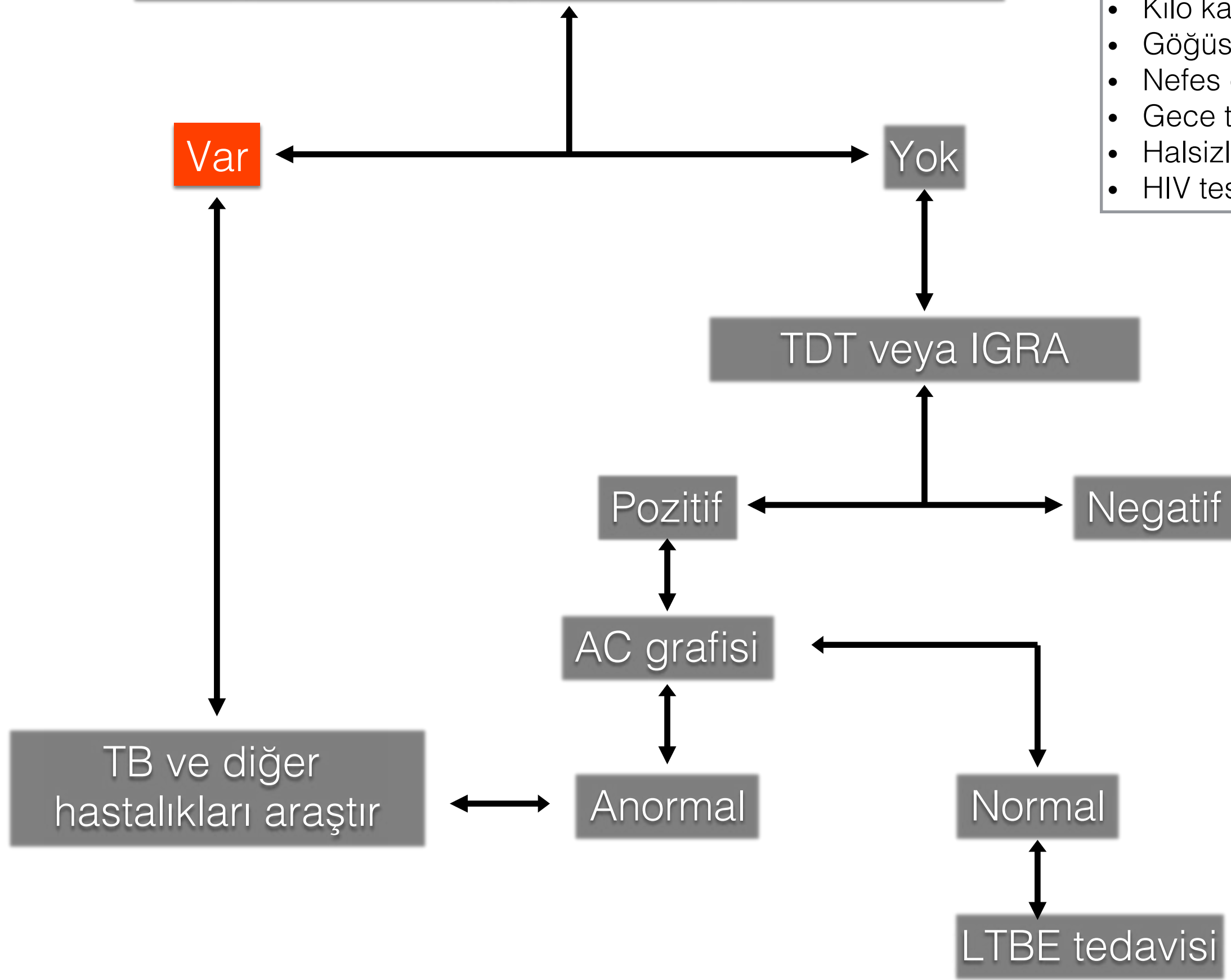
AC grafisi

Anormal

Normal

TB ve diğer hastalıkları araştır

LTBE tedavisi



Tedavi

İlaç	Süre	Doz	Sıklık	Toplam doz
İzoniyazid (INH)	9 ay	Erişkin:5mg/kg Çocuk:10-20mg/kg Max: 300 mg	Günlük	270
		Erişkin 15mg/kg Çocuk 20-40mg/kg Max:900 mg	Haftada iki	76
	6 ay	Erişkin:5 mg/kg Çocuk: önerilmez Max: 300 mg	Günlük	180
		Erişkin:15mg/kg Çocuk:önerilmez Max: 900 mg	Haftada iki	52

Tedavi

İlaç	Süre	Doz	Sıklık	Toplam Doz
İzoniazid (INH)+ Rifapentin (RPT)	3 ay	Erişkin ve >12 y INH: 15mg/kg Max:900mg RPT: 10-14 kg:300mg 14-25 kg:450mg 25- 32 kg:600mg 32-49kg:750mg Max:900 mg	Haftada bir	12
Rifampin (RIF)	4 ay	Erişkin 10mg/kg Max: 900 mg	Günlük	120

Hangisi ?

- CDC ve WHO önerisi 12 dozluk INH+RPT,
- Uygulanması ve hasta uyumu daha kolay,
- Hepatotoksisite az, tedavi tamamlanması daha çok
- >2 y uygun ancak; çalışmaların çoğu >12y,
- Dikkat; HIV(+)'lerde ilaç etkileşimi, INH veya RIF allerjisi öyküsü, gebe yada gebelik planlayan,
- Maliyet etkin; klinik ziyaret sayısı az
- Ancak diğer seçeneklere üstün denilemez,

Özel durumlarda tedavi

- HIV (+) ve ART alanlarda-INH-9 ay
- HIV(+) ve ART almayanlarda- INH+RPT-12 doz
- Gebede-INH günlük/haftada iki kez+piridoksin
- Gebede veya gebelik planlayanda 12 dozluk rejim önerilmez
- Gebede-ciddi risk olmadıkça tedavi doğum sonrası 2-3 aya ertelenmeli-potansiyel hepatotoksiste
- Emzirmede- INH kontraendike değil
- Emzirmede süte geçen INH miktarı infantın LTBE tedavisine katkısı olmaz

Özel durumlarda tedavi

- <5y çocuklarda yakın zamanda enfekte oldu ise LTBE gelişme riski yüksektir
- 2-11y arasında tercih edilen- 9ay günlük INH
- Küçük çocuklarda (<2y) 12 dozluk rejim tercih edilmez
- Çocuklarda yan etki daha az görülür (hepatotoksisite)

Yan etkiler-INH

- %10-20 asemptomatik, KCFT artışı,
- Semptomatik artış KCFT NÜSX 3 ve asemptomatik artış KCFT NÜS X5 kat olursa kesilmeli
- Klinik hepatotoksisite %0.1 oluşur,
- Alkol kullanımı yada Krn.KC hasarı zemini hepatotoksik etkiyi arttırır,
- Periferik nöropati %0.2 olur,
- Nöropati- DM, HIV, alkolizm, hemodiyalizde sık olur, piridoksin verilir

Yan etkiler-RIF/RPT

- Asemptomatik hiperbürubinemi %0.6
- RIF+INH kombinasyonunda daha sık
- RIF-Cilt reaksiyonu %6, peteşi, purpura, trombositopeni, kas iskelet tutulumu varsa kesilir,
- GİS semptomları,
- İdrarda ve terde renk değişimi,
- RIF ve RPT pek çok ilaçla etkileşebilir;metadon, warfarin, OK'ler, fenitoin
- RIF **X** ART tedavi; rifabutine değişim gerekli- 4 aylık tedavide

Tedavi öncesi

- KCFT
- Hemogram
- HIV durumu
- Krn KC hastalığı öyküsü-lab testleri
- Düzenli alkol kullanımı
- Gebelik durumu
- Kullandığı ilaçlar



Değerlendirilmeli

Tedavi izlem-hasta için uyarı!

- Ateş
- İdrarda koyulaşma
- İkter
- Döküntü
- Parestezi (el-ayakta)
- >3g yorgunluk, halsizlik
- Artralji
- Bulantı-kusma
- Ciltaltı kanama



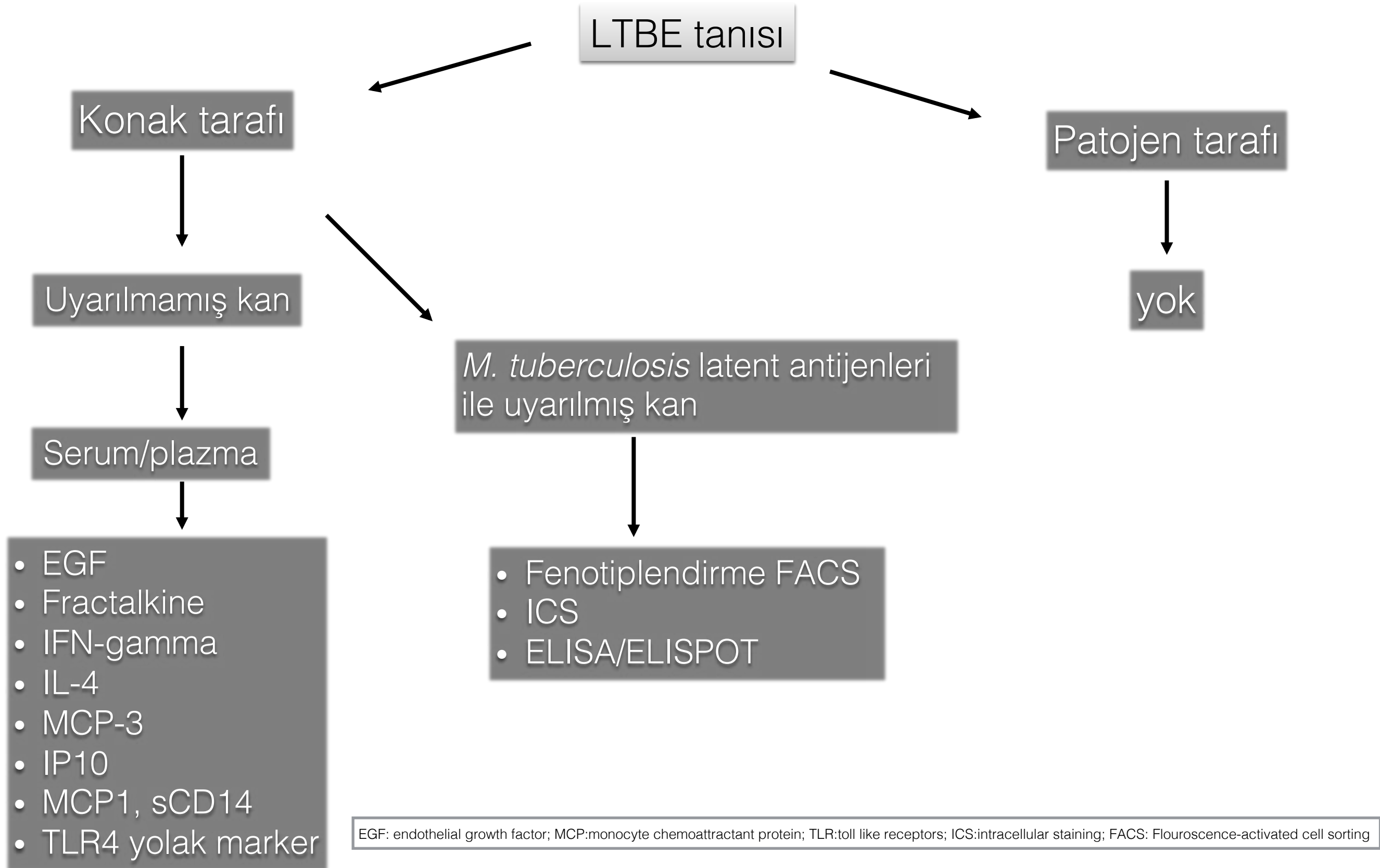
Doktora başvurun

LTBE-Ufuktaki Tanı Metodları

C-Tb Cilt Testi- 21.yüzyılın TB tanı testi

- IGRA ve TDT uygulama ve değerlendirme zorluğu
- Geçirilmiş enfeksiyon ve Aşılılarda yanlış pozitif reaksiyon
- IGRA - TDT kombinasyonu olabilir mi?
- C-Tb (rekombinant ESAT-6 ve CFP-10)
- Uygulama prensibi aynı-değerlendirme daha kolay, endürasyon daha keskin
- IGRA testlerine göre maliyet çok ucuz-özellikle immün baskılanmadan etkilenmiyor (HIV)
- Aşılı olma durumundan etkilenmiyor
- Sensitivite ve spesifite IGRA ile aynı

LTBE-Ufuktaki Tanı Metodları



Pratikte bir sorun

TNF alfa inhibitörleri

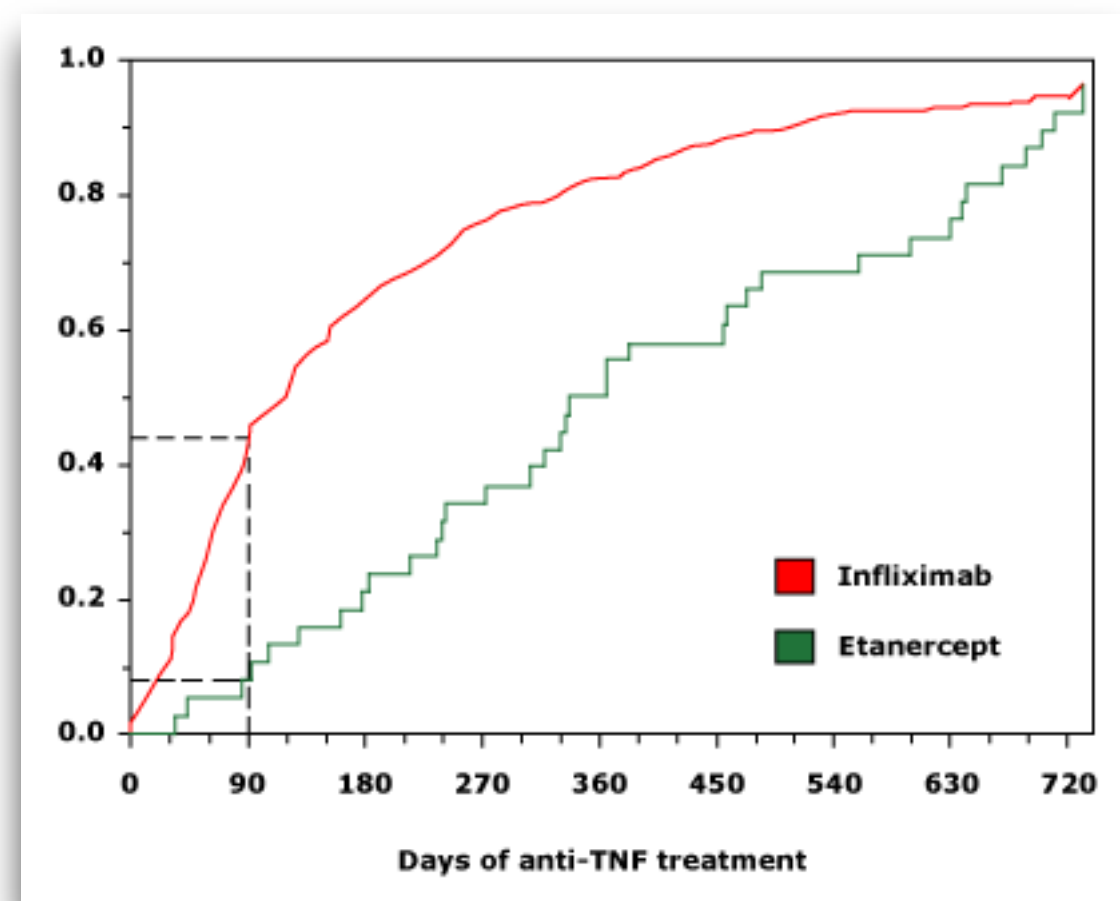
- Infliximab – Monoklonal antikor (kimerik- fare/insan)
- Adalimumab – İnsan monoklonal antikor
- Etanercept – Çözünebilir reseptör füzyon proteini
- Certolizumab pegol – Pegile Fab içeren insan monoklonal antikor
- Golimumab – İnsan monoklonal antikor

Pratikte bir sorun

TNF alfa inhibitörleri

- İnfliximab 54/100.000
- Etanercept 28/100.000
- Certolizumab pegol ?
(yeni molekül)
- Adalimumab 144/100.00
(UK kohortu)

FDA -AERS (Adverse effect reporting system)



Dixon WG, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Rheum Dis.* 2010;69(3):522.

Wallis RS et al Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1261.

Eve Gidecek Mesajlar

Ülke Grubu	Riskli Popülasyon	Test Algoritmi	Tedavi Seçeneği
Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler <i>(TB ins < 100/100.000)</i>	<ul style="list-style-type: none">• HIV (+)• Çocuk/erişkin aktif TB ile temasta bulunan• Yüksek klinik risk (silikozis, TNF-inh, diyaliz, transplant)	<ul style="list-style-type: none">• Aktif TB ekarte edilmeli• TDT veya IGRA testi pozitifliği	<ul style="list-style-type: none">• INH- 6ay• INH-9 ay• Haftalık INH +Rifapentin-3ay• INH+RIF-3-4ay• RIF-3-4 ay
Kısıtlı kaynaklı ve gelişmemiş ülkeler <i>(TB ins > 100/100.000)</i>	<ul style="list-style-type: none">• HIV(+)• <5y aktif TB ile temas	<ul style="list-style-type: none">• Aktif TB ekarte edilmeli• LTBE tedavisi için teste gerek yok (HIV hariç)• IGRA değil TDT kullanılmalı	<ul style="list-style-type: none">• INH-6 ay