

Tüberküloz Sorun mudur? Tüberkülozun güncel tanısı ve sorunlar

Dr. Nurhan Albayrak
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal TB Referans Laboratuvarı

Tüberküloz Sorun mu?

- ✓ Dünyanın en ölümcül bulaşıcı hastalığı
 - ✓ 2014 yılında;
 - ✓ Yaklaşık 9,6 milyon yeni TB olgusu
(her gün 26.300 yeni hasta)
 - ✓ Yaklaşık 1,5 milyon ölüm
(her gün 4.100 / her saat 172 / ~ her dakika 3 ölüm)
- **erken tanı** ve **doğru tedavi** ile engellenebilirdi...

Tüberküloz Sorun mu?

ÇİD-TB

(Çok ilaca dirençli-TB)

300 000



Ulusal TB programları tarafından 2013 yılında tahmini olarak bildirilen ÇİD-TB olguları

136 000



ÇİD-TB olarak tespit edilen olgular

97 000



İkinci seçenek İDT tedavisi başlanan ÇİD-TB olguları

48%



Tedavisi başarı ile sonuçlanan ÇİD-TB olguları

Tüberküloz sorun mu?

Laboratuvara düşen;

- ✓ Hızlı ve doğru tanı
- ✓ Hızlı ve doğru direnç tespiti
- Laboratuvarların standardizasyonu

Tüberkülozun güncel tanısı

- ✓ Laboratuvarların standardizasyonu
- ✓ Yeni tanı yöntemleri
- ✓ Yeni ilaç direnci tespit yöntemleri
- ✓ Türkiye'de standardizasyon

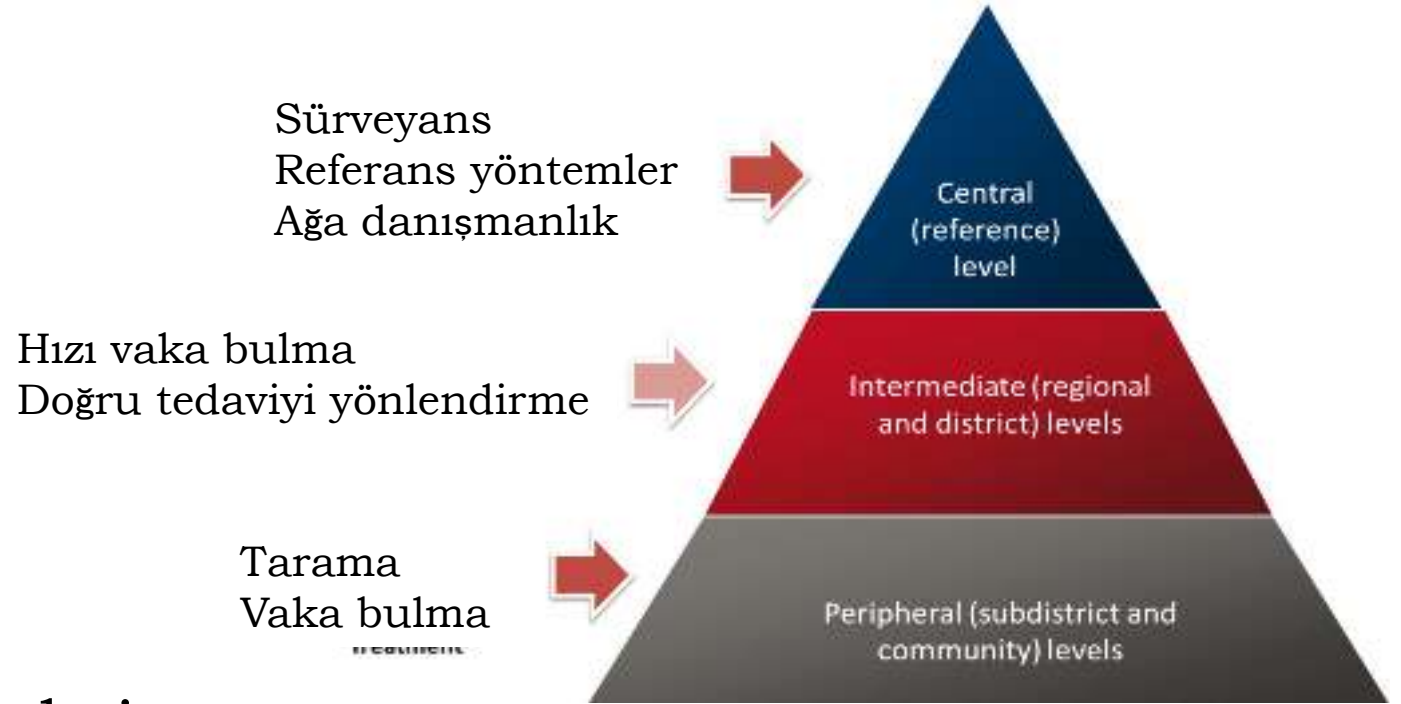
Tüberküloz Laboratuvar Ağı

- ✓ Supranasyonel Referans Laboratuvarları;
- ✓ Ulusal Referans Laboratuvarlara teknik destek...



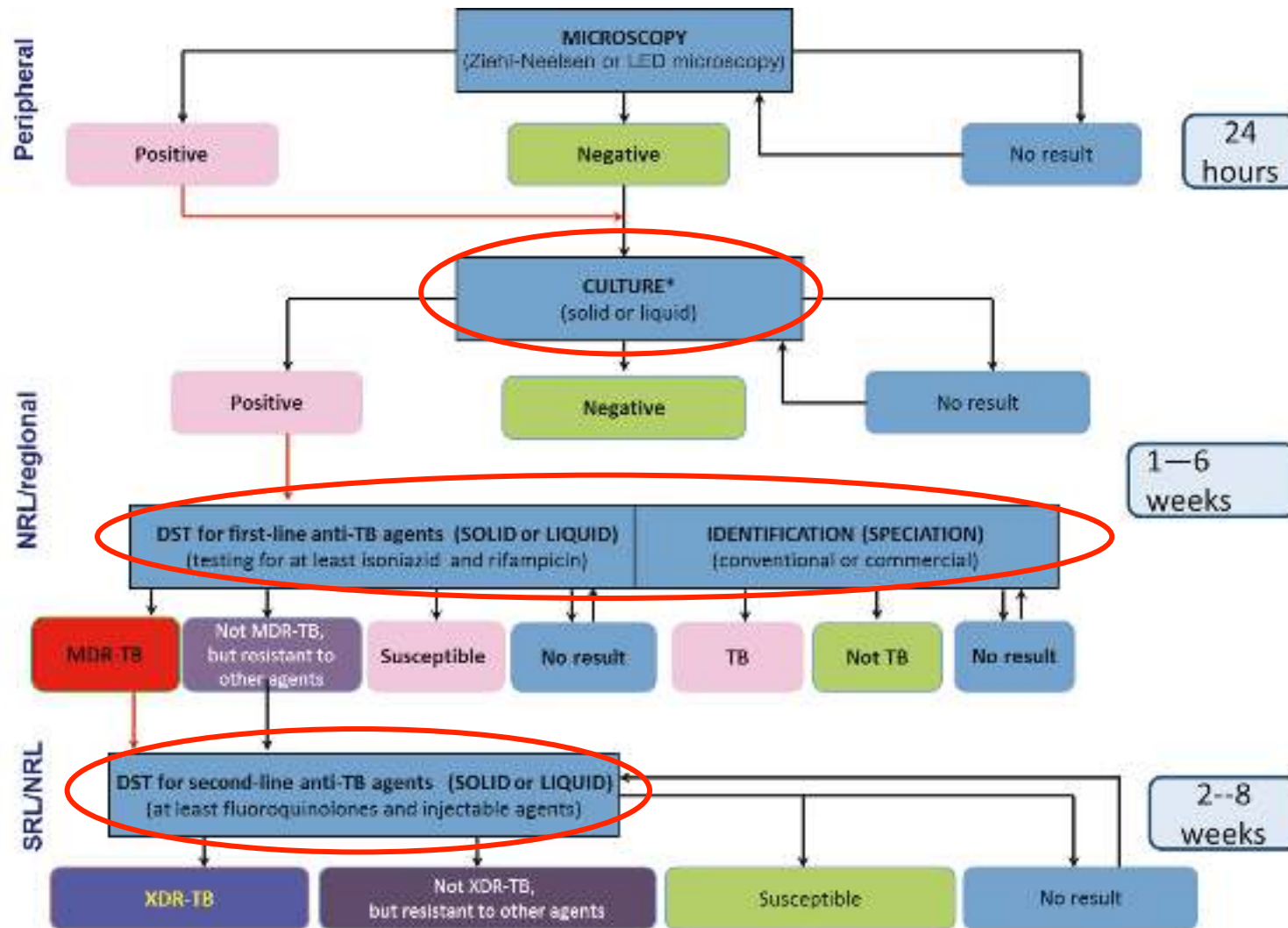
Tüberküloz Laboratuvar Ağı

- ✓ Laboratuvar hizmetleri; TB kontrol programı kapsamında Ulusal Referans Laboratuvarı tarafından yönetilmektedir.

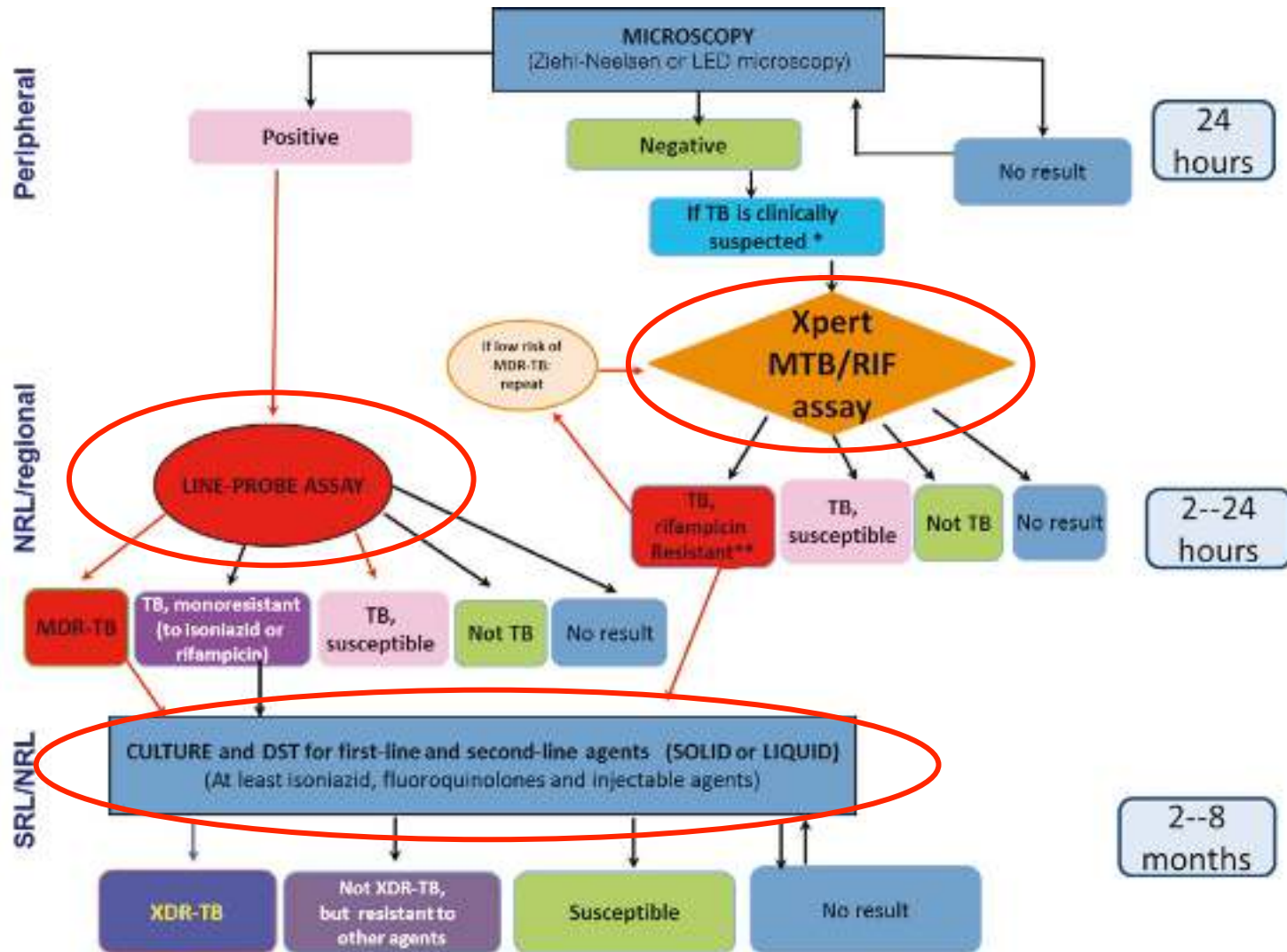


- ✓ Ağın esas fonksiyonu; kaliteli hizmet sunumunu sağlamaktır.

DSÖ Önerileri - Tanı Algoritması



DSÖ Önerileri - Tanı Algoritması



TULSA - Tanı Algoritması

TB şüpheli örnek



ARB boyama + endikasyon dahilinde moleküler tanı/direnç testi



Katı ve sıvı kültür ekimi

↓ (Üreme pozitif)

MTBC – TDM ayrımı

↓ (MTBC pozitif)

Birinci seçenek ilaç duyarlılık testi

↓ (Rifampisin dirençli)

Fenotipik ve genotipik ikinci seçenek İDT

(İKK, DKD, bildirim, saklama)

Tüberküloz tanısı

- ✓ Klinik – radyolojik



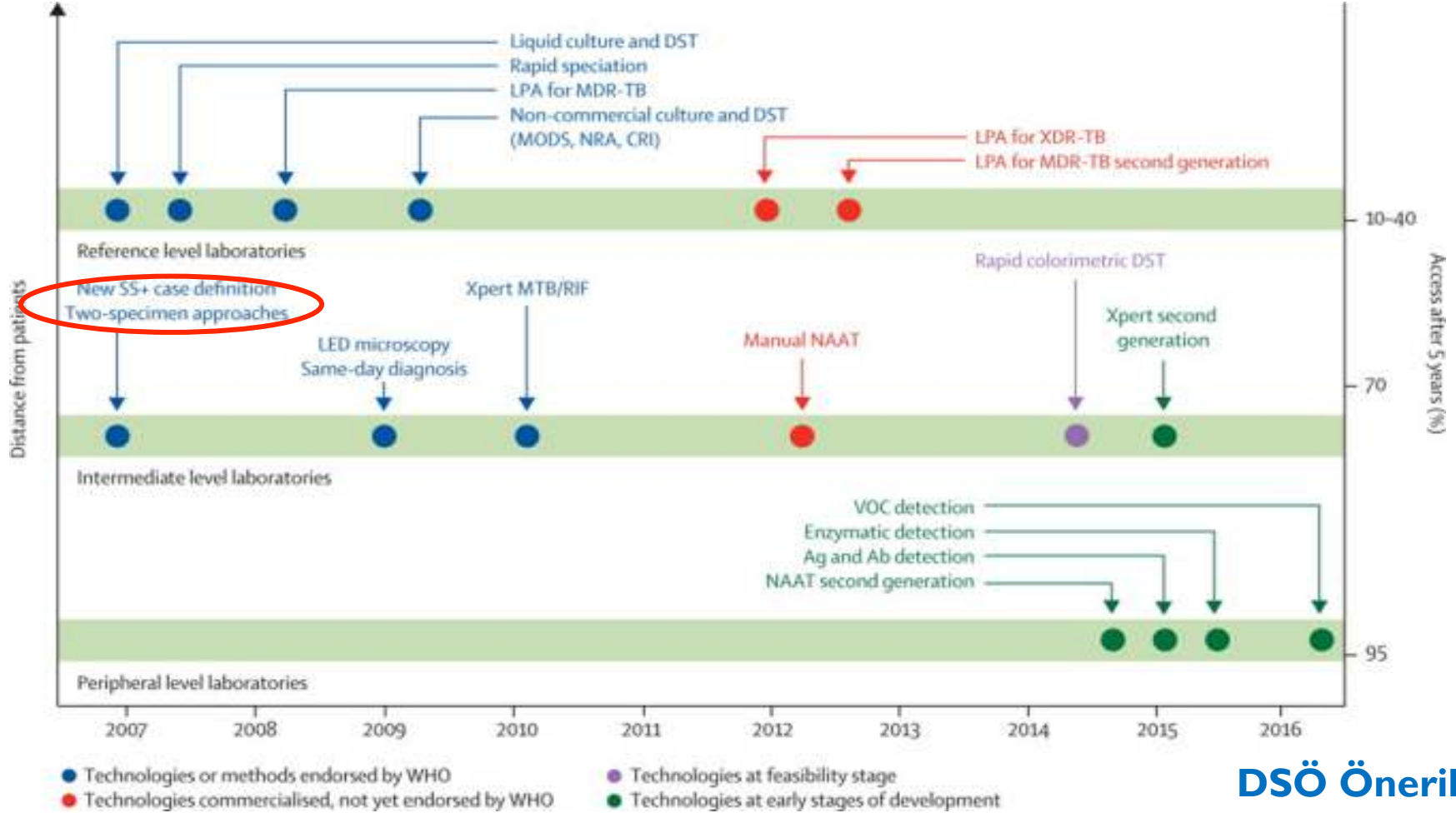
- ✓ Patolojik

- ✓ **Bakteriyolojik**

- ✓ Yayma pozitif
- ✓ **Kültür pozitif (altın standart)**
- ✓ DSÖ'nün önerdiği moleküler test pozitifliği



Güncel tanı testleri «hızlı ve duyarlı tanı için»



DSÖ Önerileri

Tüm testler **ulusal standart algoritmalar** dahilinde ve **kalite güvenceli laboratuvar hizmeti** gereklilikleri doğrultusunda kullanılmalıdır.

Örnek alınması ve taşınması

*Akciğer tüberkülozu tanısında
biri sabah balgamı olmak üzere
EN AZ İKİ BALGAM örneğinin incelenmesi önerilmektedir.
En uygunu 3 gün üst üste sabah alınan **ilk balgam**
örneğidir.*

Hasta veremiyorsa;

- ✓ **Anlık;** Klinik başvuru sırasında
- ✓ **Evde;** İkinci gün sabahı
- ✓ **Anlık veya evde;** İkinci balgam örneğini getirdiğinde veya üçüncü gün sabahı alınır.

Örnek alınması ve taşınması

- ✓ **Uygun yerden** *Sıvı vs biyopsi*
- ✓ **Uygun miktarda** *BOS, idrar vb.*
- ✓ **Uygun zamanda** *Sabah idrarı*
- ✓ **Uygun taşıma kabı** *Steril, sızdırmaz, vida kapaklı*
- ✓ **Uygun taşıma ortamı** *Biyopsi SF içinde*
- ✓ **Uygun etiketleme** *Örnek türü vb.*

- ✓ **Zamanında laboratuvara ulaştırma**
 - ✓ En kısa sürede laboratuvara ulaştırılır.
 - ✓ 1 saati geçecek ise örnekler 24 saate kadar +4°C'de bekletilebilir.
 - ✓ **BOS, kemik iliği ve kan örnekleri** kesinlikle buzdolabına konulmaz.

Mikroskopi

- ✓ Hızlı (en geç 24 saat)
- ✓ Ucuz
- ✓ Kolay
- ✓ Özgüllük yüksek
- ✓ Duyarlılık düşük (%20 ila 85 arasında)
 - ✓ örneğin türü ve kalitesi
 - ✓ içerdiği bakteri miktarı (5.000-10.000/mL)
 - ✓ uygulanan teknik
 - ✓ uygulama ve değerlendirme yapanların deneyimi

ARB pozitifliği TB'yi göstermez.

DSÖ Önerileri – **LED mikroskopi**

- ✓ %10 daha fazla duyarlı
- ✓ Değerlendirme zamanı daha kısa
- ✓ Hazır boyalar mevcut
- ✓ Karanlık oda gereksinimi yok
- ✓ İş yükü yüksek laboratuvarlar için önerilmektedir.

→ Bölgesel lab.da,
tanı hızını ve duyarlılığını arttırmak için



Kültür

Altın standart

- ✓ Yüksek duyarlılık
- ✓ İzolatların eldesi
 - ✓ Tanımlama
 - ✓ İlaç duyarlılık testleri
 - ✓ Epidemiyolojik çalışmalara olanak sağlar
- ✓ Geç sonuçlanma



DSÖ Önerileri – **Sıvı Kültür**

✓ Üreme;

✓ Katı besiyeri;

✓ Yayma pozitif örnek

ortalama 3 hafta

✓ Yayma negatif örnek

4-8 hafta

✓ Sıvı sistem;

✓ Yayma pozitif örnek

ortalama 8-10 gün

✓ Yayma negatif örnek

2-6 hafta

→ Referans ve bölge laboratuvarlarında, tanı hızı ve şansını arttırmak için

**Kültürde ARB pozitifliği
TB'yi göstermez.**

DSÖ Önerileri – **Hızlı Tanımlama**

MTBC-TDM ayrımı (immünokromotografik test)

- ✓ Üremiş sıvı ya da katı kültürde
 - ✓ MPT64 Ag'i
 - ✓ 10-30 dk'da sonuç
 - ✓ MTBC pozitif
 - ✓ MTBC negatif (olası TDM)
- ✓ Biyokimyasal testler ortalama 3 hafta

→ Kültür yapan tüm laboratuvarlarda tanı hızını arttırmak için



İlaç duyarlılık testleri

- ✓ Kültüre Dayalı Yöntemler
 - ✓ Proporsiyon Yöntemleri
 - ✓ **Agar Proporsiyon Yöntemi** (MB 7H10/11) → Altın standart
 - ✓ LJ Proporsiyon Yöntemi
 - ✓ Otomatize Sıvı Sistemler
 - ✓ MGIT 960
 - ✓ VersaTREK
- ✓ Moleküler Yöntemler
 - ✓ Real-time PCR
 - ✓ GeneXpert MTB/RIF
 - ✓ Ters Hibridizasyon Testleri (LPA)
 - ✓ MtbDRplus
 - ✓ InnoLipa RIFTB
 - ✓ Dizi analizi

DSÖ Önerileri – Sıvı İlaç Duyarlılık Testi

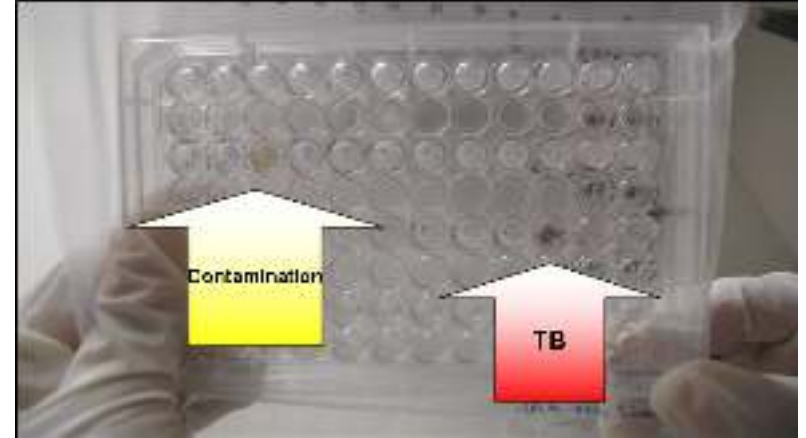
- ✓ Altın standart «**Agar proporsiyon**»
- ✓ Üreme;
 - ✓ Katı besiyeri;
 - ✓ Pozitif kültürden sonra 4 - 6 hafta
 - ✓ Sıvı sistem;
 - ✓ Pozitif kültürden sonra 1 - 3 hafta
- ✓ 1 ve 2. seçenek ilaçlar için de sistem mevcuttur.

→ Referans, bölge lab.da direnç tespit hızını arttırmak için

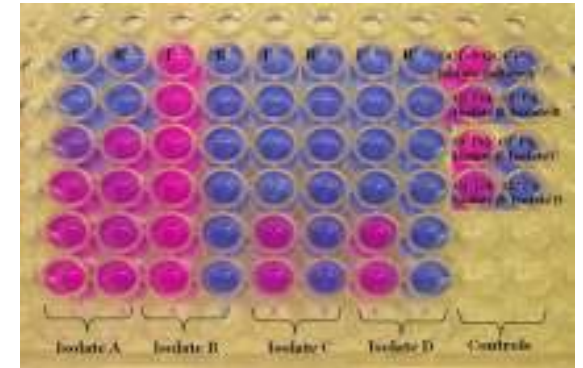
Not: Çalışmalar herbir ilaç için önerilen kritik konsanrasyonlarda gerçekleştirilmelidir.

DSÖ Önerileri – **Ticari olmayan ilaç Duyarlılık Testleri**

- ✓ MODS
(microscopic observation
of drug susceptibility)



- ✓ CRI (colorimetric redox indicator)
- ✓ NRA (nitrate reductase assay)



→ **Sadece** referans lab.da, direnç tespit hızını arttırmak için kullanımı önerilmektedir.

İDT ne zaman yapılmalı?

- ✓ Her hasta için izole edilen ilk suşa İDT yapılmalı

Ayrıca;

- ✓ Klinik olarak tedaviye yanıt olmadığı düşünülüyorsa,
- ✓ Tedavinin 3. ayı ve sonrasında kültür pozitifliği devam ediyorsa,
- ✓ Nüks ve terkten dönen tedavi durumlarında, yeni izolattan test tekrarlanmalıdır.

Moleküler testler

Tüberküloz laboratuvarlarında moleküler testlerin kullanım amaçları;

- ✓ **Klinik örnekten tüberküloz tanısı**
 - ✓ GeneXpert MTB/RIF
- ✓ **İlaç direncinin saptanması**
 - ✓ Ters hibridizasyon testleri
- ✓ Tür tanımı
- ✓ Genotiplendirme

DSÖ Önerileri – **Xpert MTB/RIF**

😊 Özgüllük ve duyarlılıkları yüksek

😊 😊 😊 Hızlı

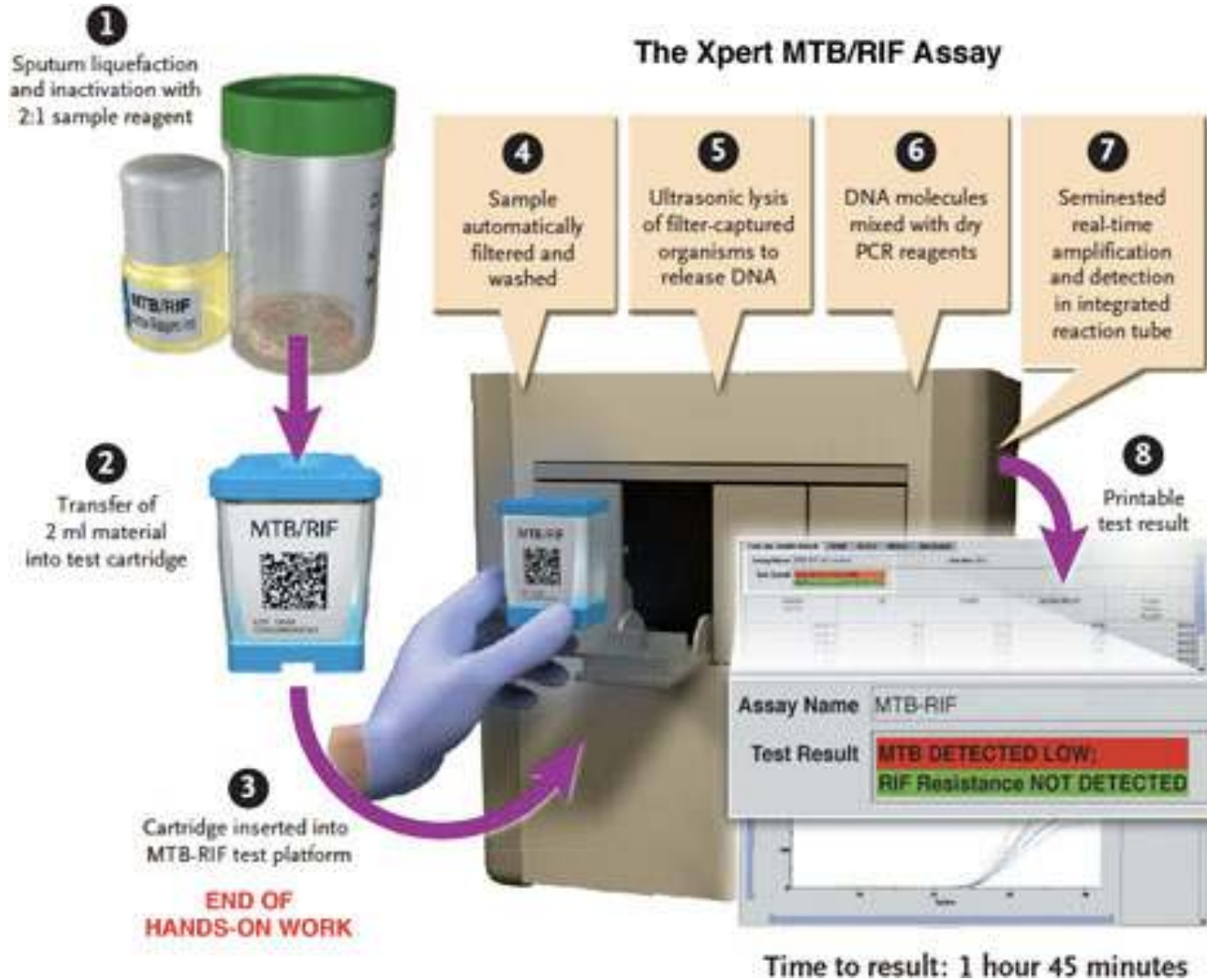
😊 😊 Kolay

😊 Eş zamanlı direnç tespiti

😞 😊 Pahalı

→ Tüm laboratuvarlarda tanı duyarlılığını ve direnç tespit hızını arttırmak için

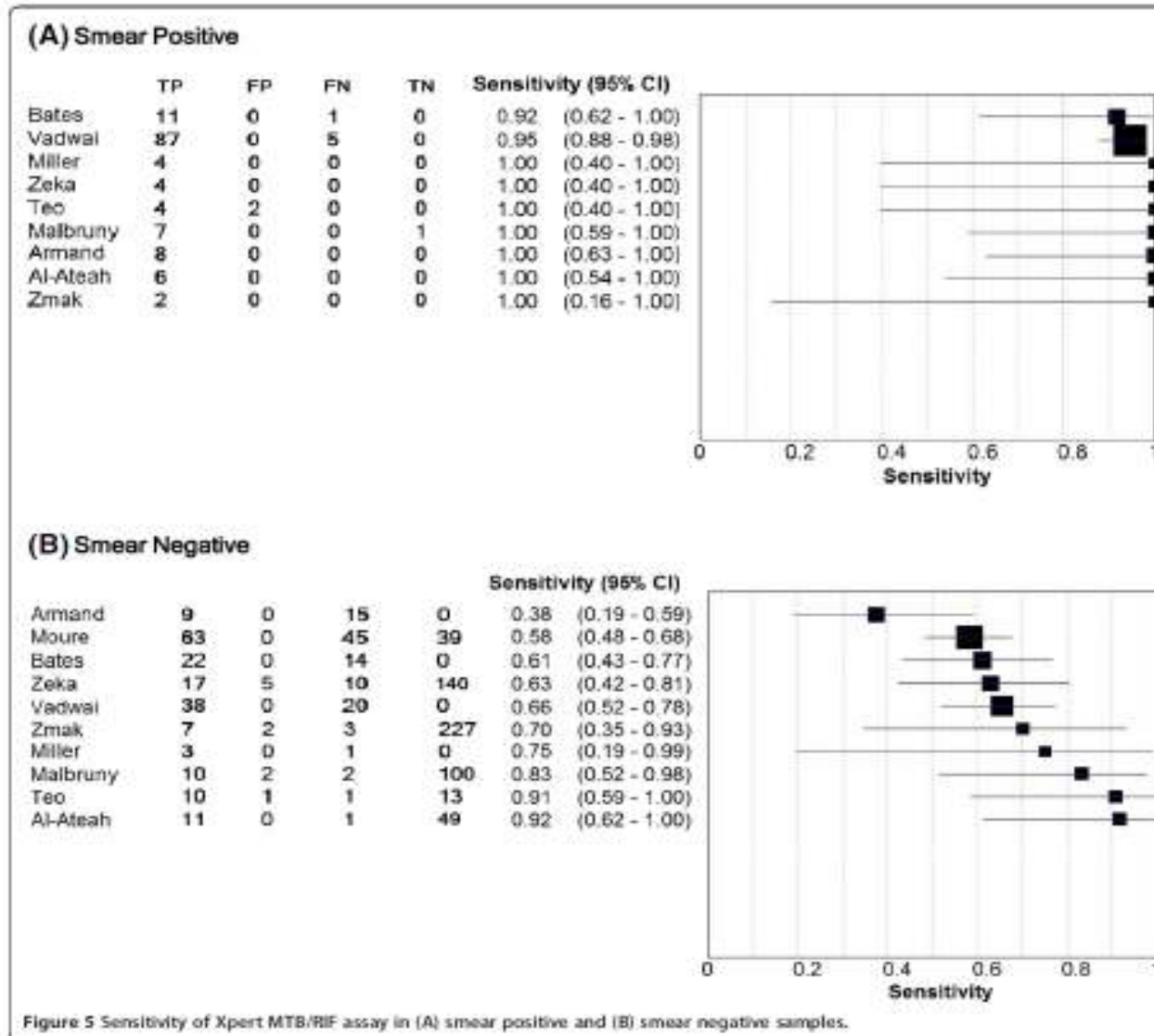
DSÖ Önerileri – Xpert MTB/RIF



Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review

Akciğer örneklerinde;

- Yayma pozitiflerde %90 → %100
- Yayma negatiflerde %75



Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review

Akciğer dışı örneklerde;

- Duyarlılık %40 → %100
- Özgüllük %75 → %100

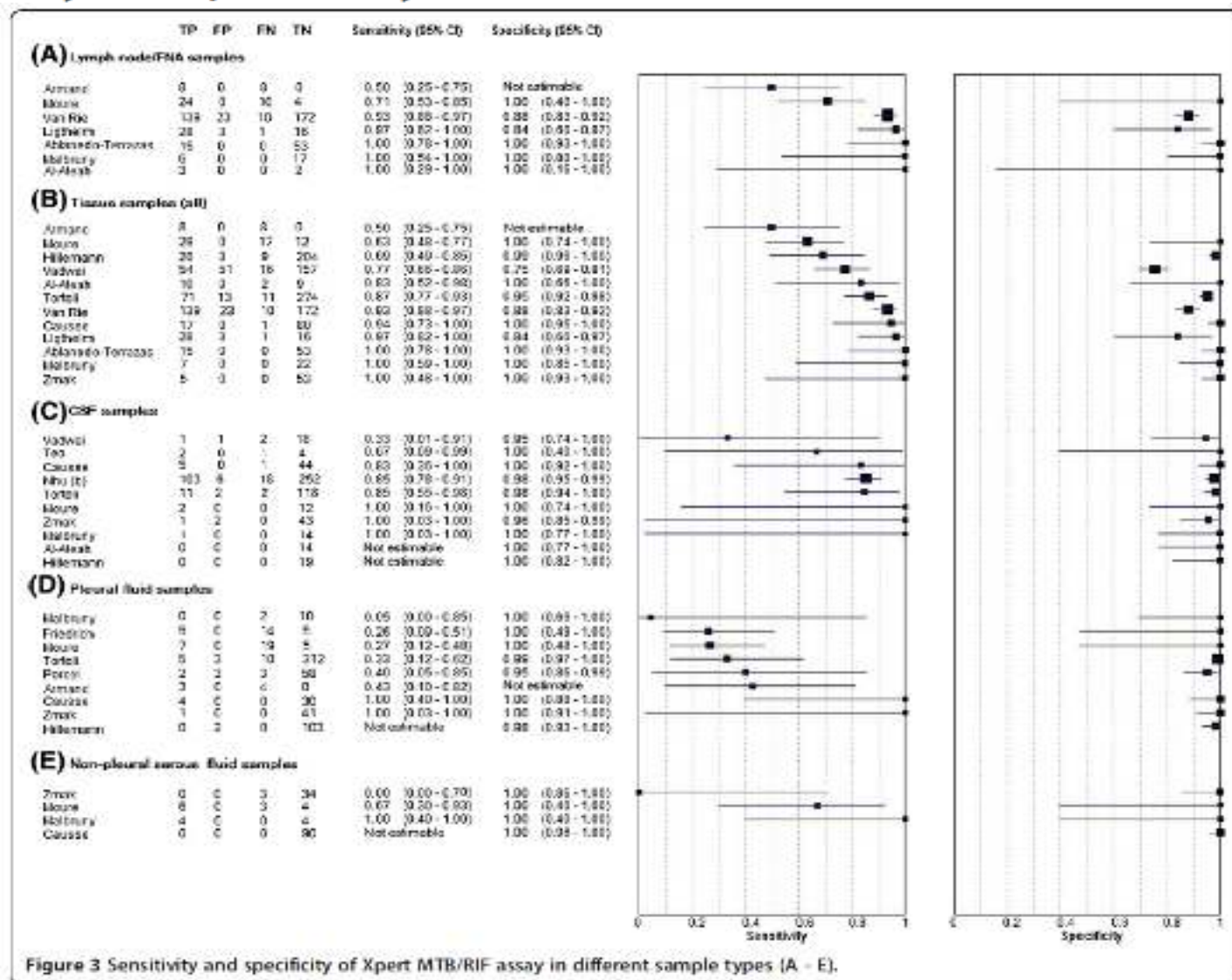


Figure 3 Sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay in different sample types (A - E).

UTRL Xpert MTB/RIF sonuçları

✓ Rifampisin direncinin konvansiyonel yöntem ile uyumu (n=347)

		Fenotipik		Toplam
		Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	
Genotipik	Dirençli (n,%)	78 (97,5)	0	78
	Duyarlı (n,%)	2 (2,5)	267 (100)	269
Toplam		80	267	347

DSÖ Önerileri – **Ters Hibridizasyon (ÇİD için)**

😊 Özgüllük ve duyarlılık yüksek

✓ Rifampin %95

✓ İzoniyazid %80-90

😊 Hızlı 1–2 gün (ARB pozitif örnekte)

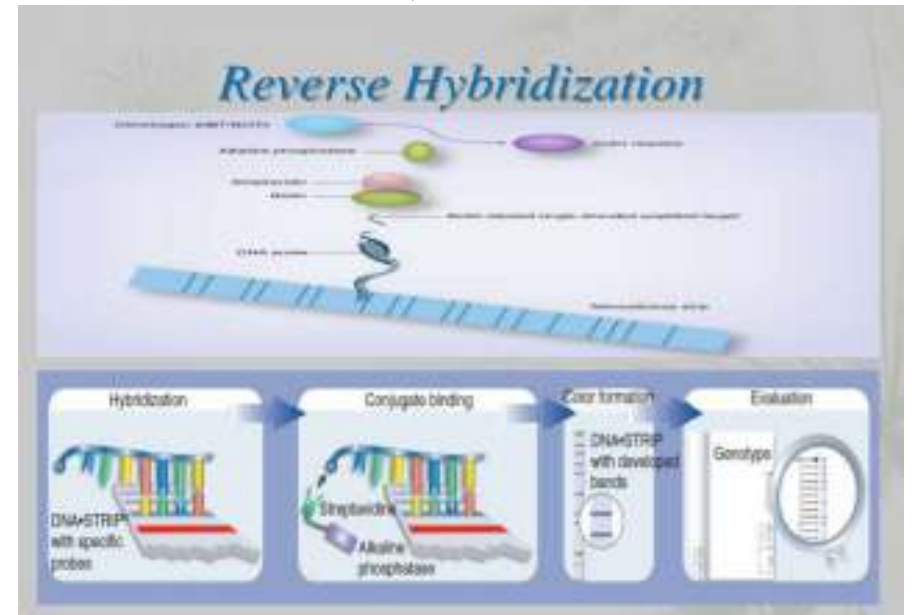
😊 Ucuz

😊 **Zahmetli**

😊 **Deneyim, altyapı gerekli**

→ Referans düzey lab.da

direnç tespitini hızlandırmak için



~~DSÖ Önerileri~~ **Ters Hibridizasyon (YİD için)**

😊 Özgüllük ve duyarlılık ???

✓ Florokinolon ortalama %80

✓ AG/siklik peptitler ortalama %85

😊 Hızlı 1–2 gün (ARB pozitif örnekte)

😊 Ucuz

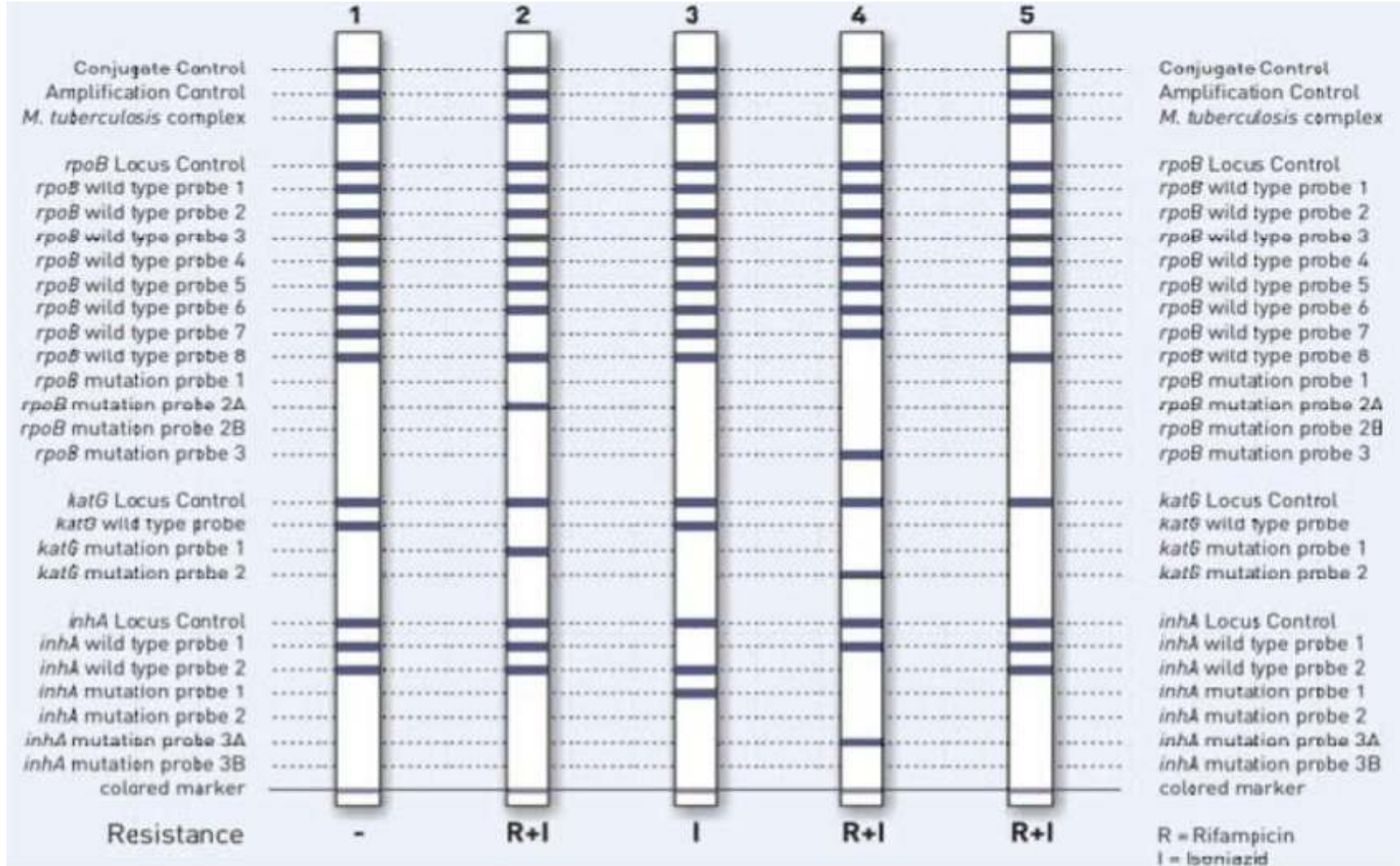
😊 **Zahmetli**

😊 **Deneyim, altyapı gerekli**

😊 **Aynı grup ilaç sonuçlarını ayrı ayrı vermiyor**

→ Referans düzey lab.da direnç tespitini hızlandırmak için

DSÖ Önerileri – Ters Hibridizasyon (ÇİD için)



UTRL Ters hibridizasyon test sonuçları (PS-064)

		Fenotipik		Toplam
		Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	
Genotipik	Rifampisin			
	Dirençli	322 (87,3)	54 (3,0)	376
	Duyarlı	47 (12,7)	1739 (97,0)	1786
Toplam		369	1793	2162

		Fenotipik		Toplam
		Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	
Genotipik	izoniyazid			
	Dirençli	646 (75,4)	51 (3,9)	697
	Duyarlı	211 (24,6)	1252 (96,1)	1463
Toplam		857	1303	2160

UTRL Ters hibridizasyon test sonuçları (PS-064)

		Fenotipik		Toplam
		Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	
Genotipik	Florokinolon			
	Dirençli	41 (95,3)	10 (1,8)	51
	Duyarlı	2 (4,7)	535 (98,2)	537
Toplam		43	545	588

		Fenotipik		Toplam
		Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	
Genotipik	AG / Siklik peptidler			
	Dirençli (n,%)	19 (82,6)	7 (1,2)	26
	Duyarlı (n,%)	4 (17,4)	558 (98,8)	562
Toplam		23	565	588

DSÖ Önerileri – **Xpert MTB/RIF**

- ✓ Hangi durumlarda kullanılmalı;
- ✓ **ÇİD-TB** veya **HIV ilişkili** akciğer ya da akciğer dışı TB şüpheli çocuk ve erişkinlerde ilk tanı testi olarak mutlaka kullanılmalıdır.
- ✓ ÇİD-TB ve HIV ilişkili TB riskinin düşük olduğu durumlarda da mikroskopi negatif olgularda kullanılabilir.

TULSA önerileri - **Moleküler direnç testi kullanımı**

- ✓ İlaç direnci olduğundan kuşku edilen hastalarda;
 - ✓ Daha önceye ait tedavi öyküsü olan
 - ✓ Yüksek direnç oranı olan ülke veya yerden gelmiş olan
 - ✓ Tedaviye iyi yanıt vermeyen
 - ✓ ÇİD-TB teması olan
 - ✓ Geniş bir temaslı grubu olan hastalarda
- ✓ Etkili TB tedavisinin yaşamsal aciliyeti olan hastalarda;
 - ✓ Menenjit, HIV pozitifliği ve bağışıklığın baskılandığı durumlar gibi
- ✓ TDM veya diğer bakterilerle kontamine kültürü olan hastalarda önerilir.

Güncel TB tanısı???

Anasayfa

Hastalar İçin

Doktor ve Hastaneler İçin

Firmalar&Kurumlar İçin

Bize Ulaşın

İK

Doktorlar İçin Bilgiler

Uzmanlık Alanlarına Göre

Hastalıklara Göre Test Panelleri

Hastanelerde Yapılmayan Testler

İl Dışı Laboratuvar Hizmetleri

Laboratuvar Uzmanlarımız

Bilimsel Bildirilerimiz

Yayımlar-Broşürlerimiz

TTB Asgari Ücret Tarifesi

Neden Gelişim Tıp Laboratuvarı?

Doktorlar İçin Mobil Uygulama

Yeniliklerimiz

Deontolojik Uygulamalar

Tüberküloz İnfeksiyonu Varlığını Araştırmak İçin

T-SPOT.TB (Tüberküloz) Testi

TÜBERKÜLOZ İNFEKSİYONU TANISI İÇİN T-SPOT.TB Test

Tüberküloz Halen Dünyada Büyük Problemdir

- Her saniyede bir kişi TB basili ile infekte oluyor
- Her yıl 9.2 milyon yeni TB hastası oluşuyor
- Yılda 1.7 milyon kişi TB'dan ölüyor
- Seyahatler,göçler ve HIV,TB infeksiyonunu yükseltiyor

Tüberküloz Tanısında Ne Yapılır?

- Akciğer grafisi çekilir
- Hastanın hikayesi alınır,muayene edilir
- PPD cilt testi yapılır

Günümüzde Modern Yaklaşım Nasıldır ?

- PPD cilt testi yerine IGRA test konuluyor
- IGRA Testi Interferon Gamma Releasing Assay (=Interferon Gamma Salınımını Ölçen Test)

Neden PPD Yerine IGRA Test ?

İnterferon gama salınım testi (İGST)

✓ İGST ve PPD latent TB infeksiyonu tanısı için geliştirilmiş **indirekt testler**dir.

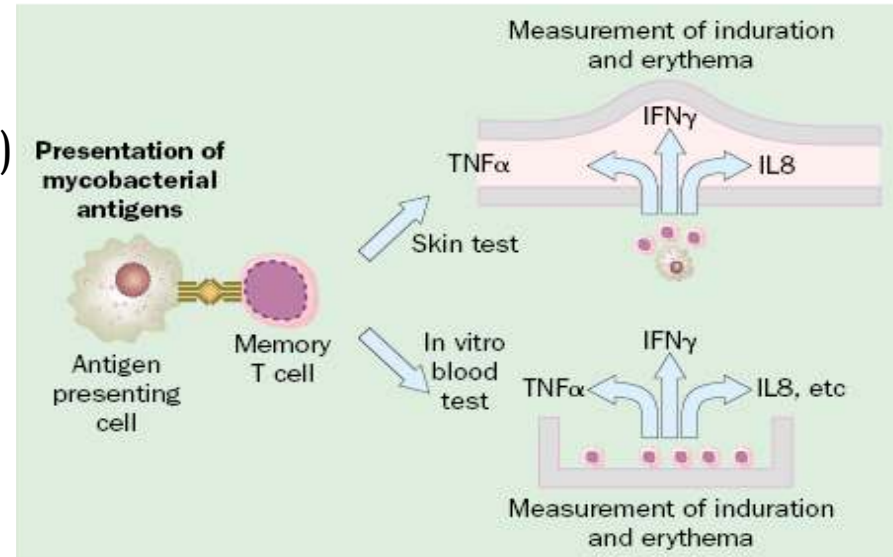
→ basili göstermez

→ basile karşı oluşmuş olan immün yanıtın varlığını gösterir.

M. tuberculosis'e özgül antijenler

→ ESAT-6 (early secretory antigenic target 6)

→ CFP10 (culture filtrate protein 10)



İnterferon gama salınım testi (İGST)

- ✓ *M. tuberculosis* ile karşılaşıldığını gösterir
- ✓ **LTBE - aktif tüberküloz ayrımı yapmaz**
- ✓ Aktif hastalık gelişimi açısından yeterli fikir vermez

- ✓ Esas kullanım alanı;
 - ✓ Aktif hastalığa dönüşme açısından yüksek riske sahip ve
 - ✓ Koruyucu tedaviden yararlanacak LTBE gruplarında önerilmektedir.

Türkiye'de Laboratuvar Standardizasyonu

TULSA (Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı)

Amaç;

- ✓ TB laboratuvarlarında **kalite güvence sisteminin sağlanması**
- ✓ İlaça dirençli tüberküloz olgularının seyrini belirlemek ve kontrol programına bilgi sağlamak

Kapsam;

- ✓ Tüm TB laboratuvarları
 - ✓ 75 Düzey III
 - ✓ 154 Düzey II
 - ✓ 157 Düzey I

TULSA (Tüberküloz Laboratuvar Sürveyans Ağı)

Hedef;

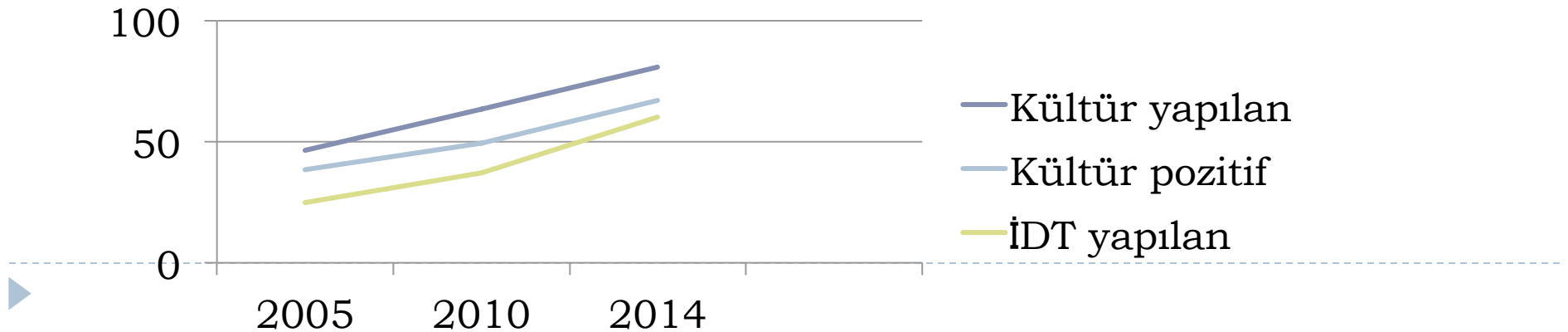
- ✓ Bölge temsiliyeti → Akc TB olgularının %50'sinde kültür pozitifliği
Kültür pozitiflerin %75'ine İDT yapılmış olması
- ✓ Epidemiyolojik veri ile eşleştirme
- ✓ Laboratuvar Kalite Güvence Sistemi'nin sağlanması



TULSA sonuçları (SS-017)

✓ Yıllara göre bakteriyolojik tanı oranları

	2005	2010	2014
Akciğer TB sayısı	14.987	11.554	8.632
Yayma yapılan	11.866 (%79,2)	10.227 (%88,5)	7.769 (%90)
Yayma pozitifliği	8.505 (%56,7)	7.162 (%61,9)	5.044 (%58,4)
Kültür yapılan	6.971 (%46,5)	7.354 (%63,6)	6.980 (%80,9)
Kültür pozitifliği	5.708 (%38,5)	5.730 (%49,5)	5.792 (%67,1)
İDT sayısı	3.745 (%24,9)	4.311 (%37,3)	5.202 (%60,3)
			Kültürde %89,8



TEŞEKKÜRLER

nurhan.albayrak@thsk.gov.tr

312 565 5328