

GÖĞÜS HASTALIKLARI MODÜL 6

TÜBERKÜLOZ

Doç.Dr. Faruk ÇİFTÇİ,
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

Alt Başlıklar:

1. Epidemiyoloji,
2. İmmunopatogenezi,
3. Risk faktörleri ve bulaş yolları,
4. Akciğer tüberkülozu klinik ve radyolojik özellikler,
5. Taksonomi,
6. Bakteriyoloji,
7. Tedavi,
8. Çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisi,
9. Özel durumlarda tüberküloz,
10. Tedavide izlem,
11. Ek tedavi yöntemleri,
12. Tüberküloz kontrol programı,
13. Latent tüberküloz enfeksiyonu,
14. Tüberkülin Deri Testinin uygulanması ve yorumlanması,
15. Akciğer dışı tüberküloz,
16. Tüberküloz dışı mikobakteriyel hastalıklar,

1.EPİDEMİYOLOJİ

Tüberküloz (TB), *M.tuberculosis* basili tarafından oluşturulan başta akciğerler olmak üzere tüm organlarda tutulum gösterebilen Dünyada ve ülkemizde sık görülen bir enfeksiyon hastalığıdır.

TB epidemiyolojisi, TB enfeksiyon ve hastalığının, toplumsal dağılımını, bulaşını, yayılmasını ve nasıl kontrol altına alınabileceğini belli bir süreç içinde inceler. Belli bir toplulukta TB enfeksiyon riski, Yıllık Enfeksiyon Risk Oranı (YERO) olarak adlandırılan bir formülle hesaplanır ve daha önce enfekte olmamış kişilerin bir yıl içinde enfekte olma olasılığıdır. YERO için o bölgede BCG'siz çocuklara bir yıl arayla 2 defa Tüberkülin Deri Testi (TDT) yapılarak kaçının enfeksiyona yakalandığı hesaplanır. Ülkemiz gibi BCG'nin zorunlu olarak yapıldığı ülkelerde bu oranı hesaplamak pek mümkün görünmemekle birlikte son 10 yıldır ciddi şekilde geliştirilen ve kullanımı giderek yaygınlaşarak TDT'nin yerine geçmeye aday gözüken ve de BCG'den etkilenmeyen IGST (interferon gama salınım testleri) testlerinin bu sorunu çözeceği beklenmektedir. YERO 50 ile çarpıldığında o bölgedeki beklenen yayma pozitif hasta sayısı yüzbinde olarak tespit edilebilir.

TB, küresel olarak en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır. Dünya nüfusunun üçte biri TB basili ile enfektedir. Her yıl 9 milyon civarında yeni TB olgusu saptanmakta olup, toplam 14 milyon TB hastası olduğu tahmin edilmektedir. Yine her yıl 2 milyona yakın TB nedenli ölüm olmaktadır. Dünyadaki tüm TB olgularının %80'den fazlası 22 ülkede toplanmıştır. Bu ülkelere kısaca HBC (high burden countries) denilmektedir. Bu ülkelerin başında yer alan Hindistan ve Çin'deki TB hastaların toplamı Dünyadaki sayının üçte birini oluşturmaktadır. Ancak asıl büyük tehlikeyi HIV birlikteliğinin %50'lere ulaştığı Sahra Güneyi Afrika ülkeleri oluşturmaktadır. Bu ülkelerde TB insidans hızı bazen yüzbinde binleri aşmaktadır. Tüm

dünyada olguların ancak %63'ü bildirilmekte bunların da yarısını yayma pozitif hastalar oluşturmaktadır. Küresel TB insidansı 2005 yılına kadar artış göstererek yüzbinde 144 noktasında tepe değerine ulaşmış daha sonra yavaşça inişe geçmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son TB raporuna göre küresel insidans yüzbinde 139 civarındadır.

Türkiye'de durum ise kısaca şöyledir. 1950'li yıllara kadar etkin bir kontrol ve bildirim süreci yoktur. Sadece bazı kaba TB tahminleri vardır. O tarihlerde saptanan TB ölüm oranlarının iki katı alınarak yapılan tahminlerde Cumhuriyetin ilk 25 yılında TB insidansının özellikle büyük şehirlerde daha belirgin olmak üzere yüzbinde 400-500 civarında olduğu düşünülmektedir. Ellili yıllarda başlayan etkin verem savaşı politikası, BCG kampanyaları, yeni bulunan ilaçların ülkemizde uygulanmaya başlaması ile birlikte önce ölüm oranları sonra da insidans rakamları hızla aşağıya çekilmiştir. Yetmişli yılların başında yüzbinde 40 civarına düşen TB insidansı ile yaklaşık 25 yıl sürecek olan bir duraklama dönemine girilmiştir. Doksanlı yılların sonunda bazı bölgelerde gönüllü olarak başlatılan doğrudan gözetimli tedavi (DGT) 2005 yılında devlet kararlılığının eklenmesiyle Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS) haline dönüşerek verem savaşında olumlu yeni bir ivme yakalanmıştır. Verem Savaş Daire Başkanlığı tarafından 2011 yılında bildirilen son rapora göre; ülkemizde TB insidansı yüzbinde 24, toplam hasta sayısı 17 binin biraz üzerinde, olgu sayısında yıllık azalma %7'dir. Olgularımızın %91,6'sı yeni, %8,4'ü eski olgu; %66,4'ü akciğer, %33,6'sı akciğer dışı; %60'4'ü erkek, %39,6'sı kadındır. Akciğer TB'li hastaların %88,5'ine mikroskopi yapılmış olup bunların %62'sinde pozitiflik saptanmıştır. Olguların %63,6'sına kültür uygulanmış olup, %49,6'sında pozitiflik saptanmıştır. Yine akciğer TB'li hastaların %37,3'ünde ilaç duyarlılık testi yapılmış olup bunların %5,1'inde laboratuvar olarak çok ilaca direnç saptanmıştır. Türkiye, DSÖ'nün TB kontrolünde başarı sınırı olarak ortaya koyduğu %70 olgu yakalama, %85 yayma pozitif hastalarda kür hedefini aşmış nadir ülkelerden biri olarak verem savaşında ümit vaat etmektedir.

2. İMMUNOPATOGENEZ

TB basilinin Koch tarafından bulunmasının üzerinden 130 yıllık bir süre geçmiş olmasına rağmen henüz immünopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte TB basiline karşı organizmada iki önemli immün yanıt oluştuğu bilinmektedir. Bunlardan ilki hücresel immün yanıt; diğeri ise gecikmiş tip aşırı duyarlılıktır.

TB immünopatogenezi 4 evrede inceleyebiliriz: Evre I Bulaşma, Evre II Enfeksiyon, Evre III İmmün yanıt oluşumu, Evre IV Reaktivasyon.

Evre I: Yayma pozitif akciğer TB'li hasta bulaşma için ideal bir kaynak durumundadır. TB, hemen daima solunum yoluyla ve özellikle damlacık enfeksiyonuyla bulaşır. TB basili ile ilk karşılaşmada nonimmün savunma mekanizmaları (ki bunların başında etkin bir mukosilier aktivite gelir) %70 yeterlidir. Bazen bu bariyerler yeterli gelmez. Hastanın öksürük, hapşırma veya konuşma ile oluşturduğu damlacıkların 1-5 µ çapında olanları konakçı tarafından inhale edilerek alveole kadar ulaşır.

Evre II: Alveole ulaşan her yabancı cisim gibi TB basili burada alveoler makrofaj tarafından karşılanır. TB basili hastalığın başında zorunlu hücre içi parazit durumundadır ve üremek için fagosite edilmeye ve de kendisi için en optimal ortam olan daha düşük pH'lı makrofaj sitoplazmasına ihtiyacı vardır. Bu yüzden birkaç değişik sistemle ama en önemlisi kompleman yolunu kullanarak basil kendisini opsonize eder. Ortamdaki alveoler makrofajlar ise TB basilini henüz tanımamakta ve onu yok etme yetkinliğinde bulunmamaktadır. Yetkin olmayan makrofajlar için basil herhangi bir yabancı cisim gibidir. Burada alveoler makrofaj tarafından klasik yolla fagosite edilen basil hücre içinde uygun ortam bularak çoğalmaya başlar. Basil, bunu çeşitli hücre içi inhibisyon tekniklerini kullanarak başarır. Hücre içi çoğalan basili fark eden makrofaj TNF-α salgılayarak apoptozisi başlatır. Aynı zamanda

TNF- α otokrin bir etki oluşturarak makrofajın IL-1 ve 12 salgılamasına yol açar. Bu durumu ile TNF- α TB immunopatogenezinde ilk salgılanan sitokin özelliğini taşır. Anti TNF ilaçların niçin daha fazla TB hastalığına yol açtığı bu şekilde daha iyi anlaşılmaktadır. Zincirleme etkiyle, bölgeye yeni makrofajlar, antijen sunan hücreler ve lenfositler gelir.

Evre III: TB enfeksiyonunda, alveoler makrofaj (antijen sunan hücre) içinde küçük parçalara ayrılan ve işlenen basil proteinleri, sitoplazmadaki major histokompabilite kompleksine (MHC) bağlanarak, hücre zarına taşınırlar ve T lenfositlerine sunulur. Bu antijenlerin ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 olabileceği konusunda çeşitli çalışmalar vardır. Bu antijenler kısaca IGST olarak bilinen interferon gama salınım testlerin yapımında kullanılmaktadır. IGST testleri, tüm dünyada Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) tanısında Tüberkülin Deri Testi (TDT) yerine çok daha etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. CD4+ Th1 lenfositler antijeni Class II MHC yolu ile tanınırlar. CD4+ sınıfı içindeki Th1 hücreleri; interlökin-2 (IL-2), interferon-gama (IFN- γ) salgılayarak, alveoler makrofajı aktive hale getirirler. Aktive olan makrofajlarda; hacimsel bir büyümenin yanında lizozom sayısında ve lizozomal enzim miktarında, oksijen-nitrojen ara ürünlerinde, MHC-II protein üretiminde, D vitamini aktifleşmesinde önemli bir artış oluşur. Böylece aktive makrofajlar basilin hücre içinde inhibe edilmesini sağlayarak tüberküloz immünopatogenezinde en önemli rolü oynarlar. Bu olaya “hücrel immünite” veya “hücre aracılıklı immünite” denir. Tüberkülozda istenen immün yanıt budur, çünkü çevre doku yıkımı yoktur, enfeksiyon sekelsiz veya küçük bir granülom ile düzelir. TB immunopatogenezinde en kritik evre aslında 3. evredir. Genellikle (%95) oluşan bu immünite yeterli olur ve hastalık oluşmadan sınırlandırılır. Bu ilk üç evre LTBE’yi oluşturur ve TCT veya IGRA testleri pozitif hale gelir. Basil virülan ise veya immün sistemde bir baskılanma söz konusu ise alveoler makrofaj içindeki basil fagozom zarını parçalayarak sitozol içinde serbest kalır. Basil antijenleri hücre zarına Class I MHC yolu ile taşınarak T lenfositlere sunulurlar. Bu yolakla CD8+ T lenfositler veya CD4+ T lenfositlerin Th2 subgrubu aktive olur. Th2 lenfositler IL-4,5,10,13 salgılayarak bir dizi immün reaksiyona neden olurlar sonuç olarak TNF- α yoluyla nekroz ve çevre doku yıkımı oluştururlar. Bu immün yolağa “gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu” denir. Bu reaksiyon tüberkülozda istenmeyen yanittir.

İlk 3 evre sonunda oluşan basil artışı sınırlandırılmazsa primer TB oluşur. Primer TB daha çok alt lob superior segmentte bir parankim tutulumu ve hiler lenf nodlarında büyüme ile kendini gösterir.

Evre IV: Çoğunlukla ilk 3 evre sonunda oluşan mikrogranülomda basil sayısı sınırlandırılır. Yüzde 90 olasılıkla LTBE oluşarak ömür boyu bu şekilde kalır. Yüzde 10 olasılıkla ve bu olasılığın yaklaşık yarısı ilk 2 yılda olmak üzere reaktivasyon oluşur. Reaktivasyon sonucu oluşan TB çoğunlukla akciğer apekslerinde görülür. Bu tip TB’ye erişkin tip TB da denir. Bunun yanında akciğer dışı organlarda TB gözlenebilmektedir. LTBE’deki mikrogranülomda inaktif yarı dorman TB basilleri (C grubu TB basilleri) vardır. Bu basillerin aktive olmasını engelleyen immün direnç; TNF-alfa baskısı, düşük oksijen ve pH, oksijen ve nitrojen ara ürünlerinden oluşur. Mikrogranülomdaki immün direnç bozulursa basil sayısında hızla artış görülür. Ortama yeni gelen ve tam yetkin olmayan makrofajlar ve lenfositler hastalığı sınırlandıramaz. Bu arada çok sayıda hücrenin parçalanmasından oluşan sıvı ortam yüksek asidik ve aminoasit içeriği ile TB basillerine hücre dışı çoğalma olanağı sunar. Bu sırada ortamdaki bir çok hücre tarafından salgılanan ama özellikle makrofajlar tarafından salgılanan TNF-alfa doku yıkımını daha da artırır. Granülom bir bronşa açılıncaya kadar büyümesini devam ettirir. Bronşa açılan granülom kavite haline dönüşür, hasta bu haliyle yayma pozitif ve bulaştırıcıdır. Bu haliyle TNF-alfa, TB başlangıcında ve LTBE’nin korunmasında organizma için olumlu bir rol oynarken, erişkin tip TB’de olumsuz etkiye sahiptir.

3. RİSK FAKTÖRLERİ ve BULAŞ YOLLARI

TB için risk faktörü, LTBE olan bir kişide, aktif hastalığa yol açan nedendir. TB için yüksek risk grubu ise TB insidans hızının yüzbinde 100'ün üzerine çıktığı topluluklar veya meslek gruplarıdır. Risk Faktörleri:

1. Aktif TB olgusunun ev içi temasları
2. Geçirilmiş TB ile uyumlu anormal akciğer grafisi olanlar
3. HIV pozitifliği
4. TDT veya IGST testi pozitifliği: Özellikle TB basili ile yeni enfekte olanlar
5. TB aktivasyon riskinin artmış olduğu medikal durumlar;
 - a. Silikoz,
 - b. Gastrektomi,
 - c. Diabetes mellitus
 - d. Uzamış kortikosteroid tedavisi
 - e. İmmunosupresif tedavi
 - f. İntravenöz ilaç kullanım alışkanlığı
 - g. Lösemi lenfoma gibi hematolojik maligniteler
 - h. İdeal kilonun %10'dan fazlasının kaybı veya malnutrisyon
 - i. Kronik böbrek yetmezliği
 - j. Alkolizm
6. TB enfeksiyonu yönünden yüksek riskli gruplar
 - a. Göçmenler
 - b. Cezaevinde kalmakta olanlar
 - c. Büyükşehir varoş veya gecekondu mahallelerinde yaşayanlar
 - d. Evsizler
 - e. Sağlık çalışanları: Özellikle TB ile uğraşanlar
 - f. Huzurevinde uzun süre kalanlar
 - g. Toz maruziyeti olan bazı meslek grupları: Maden, cam ve tekstil işçileri gibi
 - h. Askerler
7. Yüksek riskli bölgelerde çalışanlar ve yaşayanlar
8. Yüksek prevalanslı ülkelerden gelenler
9. Bazı yaş grupları: Bebekler, çocuklar, yaşlılar

Bulaş Yolları: *Mycobacterium tuberculosis*, sadece solunum yoluyla bulaşır. Yayma pozitif akciğer veya larinks TB'li hastaların öksürük, hapsirme, konuşma gibi eylemleri sırasında havaya dağılan damlacıkların 1-5 mikron çapında olanları havada saatlerce asılı kalabilir. Bu damlacıkların her birinin içinde 1-3 basil bulunur. Ortamda bulunan kişi bu damlacık enfeksiyonu ile basili solunum yollarına inspire eder. Nonspesifik savunma yolları ile basil elimine edilebilir. Basil elimine edilemezse alveollere kadar gelir ve enfeksiyon başlar.

4. AKCİĞER TÜBERKÜLOZU KLİNİK ve RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Tüberküloz genel semptomlar

- Halsizlik
- Çabuk yorulma
- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Ateş
- Gece terlemesi

Tüberküloz pulmoner semptomlar

- Öksürük (iki haftadan uzun)
- Balgam
- Hemoptizi
- Göğüs, sırt veya yan ağrısı
- Nefes darlığı

Primer tüberküloz radyolojik bulgular

- Hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi
- Atalektazi (özellikle lenf bezi baskısıyla)
- Konsolidasyon (özellikle alt lob apikal segmentte)
- Plörezi
- Milier tutulum

Erişkin tip tüberküloz radyolojik bulgular

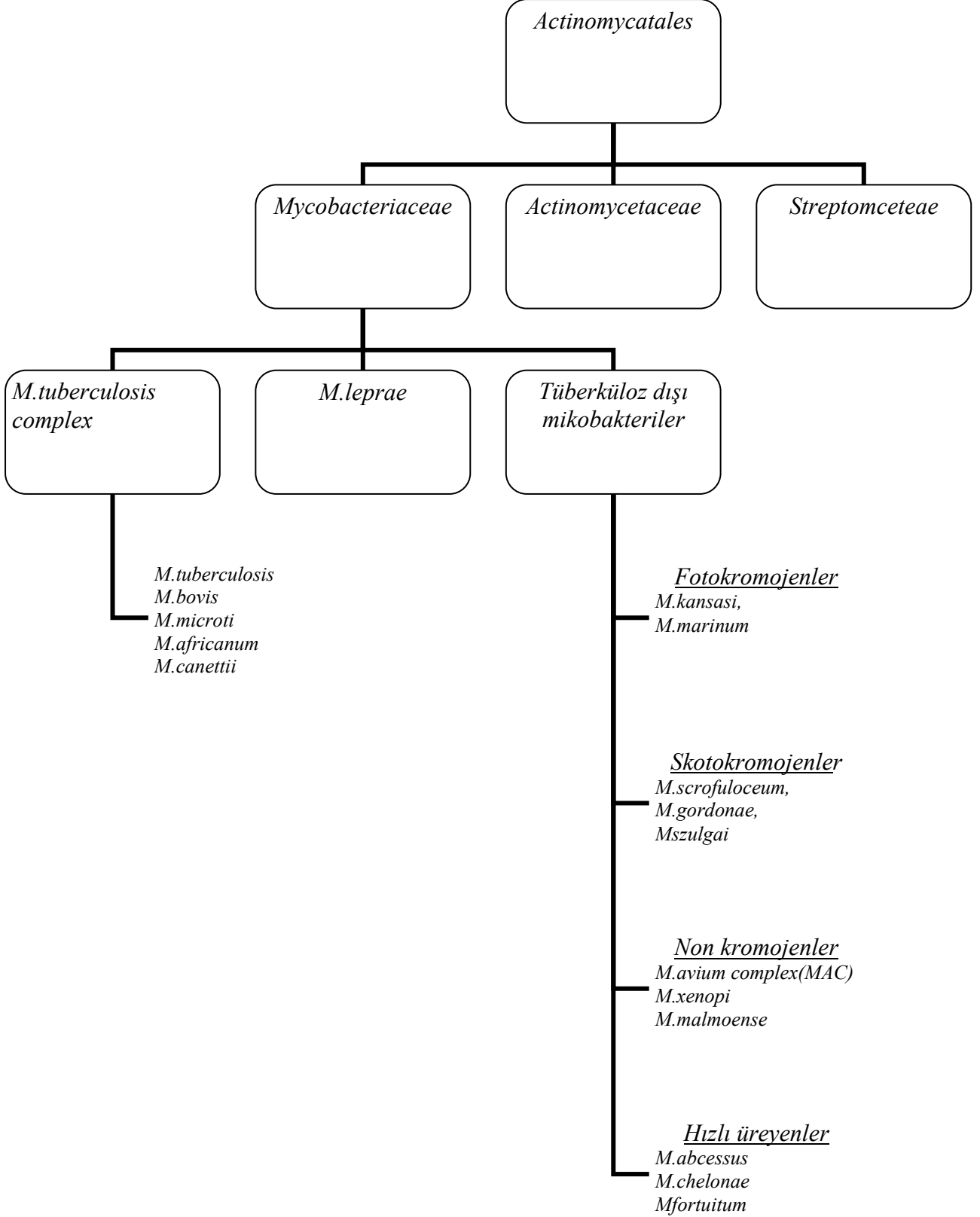
- Üst zonlarda infiltrasyon, kavite, fibrozis
- Üst lob apikal, posterior ve alt lob apikal segment en sık tutulur
- Plevra effüzyonu, milier tutulum
- Mediasten lenf bezi büyümesi, kitle lezyonları, pnömotoraks
- Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide “tomurcuklanmış ağaç” bulgusu

Bütün bunlarla birlikte sadece TB'ye özgü radyolojik görünüm yoktur. Ancak akciğer TB şüphelenilen herkese başlangıçta bir akciğer filmi çekilmelidir. Hemen hemen her sağlık biriminde çekilebilecek basit bir akciğer filmi bize önemli bilgiler verecektir. Kesin tanı için yeterli bir yöntem olmasa da bizi tanıya yönlendirir. TB, özellikle akciğerlerin apekslerini tutar ve heterojen dansite artışı şeklinde gözlenir. Buna karşın, primer TB'de hiler genişleme, ilerlemiş TB'de kavite veya milier görünüm de saptanabilir. Bundan başka pnömonik tarz homojen infiltrasyon veya nodüler tarzda tutulum görülebilir. Toraks BT'de tomurcuklu ağaç manzarası TB için sık rastlanan bir görünümdür.

TB, akciğerlerdeki birçok hastalığı taklit ettiği gibi, bunun tersi de geçerlidir. Sadece akciğer filmine bakarak tanı konulamaz, tedavi başlanmaz, tedavi başarısı ölçülmez.

5. TAKSONOMİ

İnsanda tüberküloz hastalığına yol açan *M.tuberculosis*, filogenetik olarak *Actinomycatales* takımının, *Mycobacteriaceae* familyasının, *Mycobacterium* cinsinin *Mycobacterium tuberculosis complex* türünün bir üyesidir.



6. BAKTERİYOLOJİ

Direkt Bakı: Akciğer TB’de kesin tanı bakteriyolojiktir. *Mycobacterium tuberculosis*’in yayma veya kültürde gösterilmesi altın standarttır. Akciğer TB için en çok tercih edilen örnek balgamdır. Özellikle sabahları çıkartılan balgam incelenir. Birbirini takip eden 3 gün alınan balgam tanıyı artırır. Balgam çıkartamayan hastalarda indükte balgam, açlık mide suyu, bronş lavajı alınabilir. Bunlara rağmen tanı konulamıyorsa akciğer doku örneklerinde basil aranabilir. Bakteriyoloji direkt yayma (direkt bakı), teksif ve kültür olmak üzere üç şekilde yapılabilir. Direkt bakı için balgamın koyu veya kıvamlı kısmı doğrudan lama yayılarak boyanır ve mikroskopta 100 büyütmede bakılır. Teksif için; alınan tüm balgam örneği homojenizasyon, dekontaminasyon, nötralizasyon işlemlerinden geçirildikten sonra santrifüj edilir ve yayma hazırlanıp boyanarak mikroskopta incelenir. Boyama için birçok değişik yöntemler vardır. Ancak IUATLD ve WHO tarafından önerilen ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılan boyama yöntemi Ziehl-Neelsendir. Bu yöntemde Karbol fuksin ve metilen mavisi kullanılır, basiller mavi zeminde pembe renkli olarak görülür. Basil görülebilmesi için ml’de 5.000-10.000 basil gereklidir. Yayımda; solunumsal örneklerde ARB pozitifliği (sensitivite) %50-80, arasında saptanır. Spesifite %97’den fazladır. Birden çok balgam incelemesi, 5 ml üzerinde balgam örneği, kavite varlığı tanı şansını artırır. Bir yaymaya negatif diyebilmek için en az 300 alan değerlendirilmelidir. Tablo I’de yaymada basil sayısının derecelendirilmesi gösterilmektedir.

Kültür: TB tanısında en güvenilir yöntemdir. Basilin tipi tanımlanabilir. Kültür ile yaymadan 10 kat daha fazla miktarda balgam incelenir. Tüm koloniler görülebilir, kültürde basil bulma olasılığı yaymadan 30 kat daha fazladır. Kültürde *M. tuberculosis*’i saptamak için ml’de 10 basil olması yeterlidir. Duyarlılık yüksek olan bir tekniktir, ayrıca kültür mikobakteriyel tip tayinine ve İDT yapılmasına olanak sağlar. Tek olumsuz yönü sonuçların 4-8 hafta gibi uzun bir sürede elde edilmesidir. Kültür için eğitilmiş personel, ekipman ve ortam gereklidir.

Tablo I. Tüberkülozda Mikroskopik değerlendirme

Basil sayısı	Raporlama
300 alanda basil yok	-
300 alanda 1-2 basil	Şüpheli, tekrarlanmalı
100 alanda 1-9 basil	+
10 alanda 1-9 basil	++
1 alanda 1-9 basil	+++
1 alanda >10 basil	++++

Kültürler genel olarak katı ve sıvı besi yerleri olmak üzere ikiye ayrılır. Katı besiyerlerinde en bilineni ve halen en yaygın uygulananı yumurta bazlı bir besiyeri olan Lowenstein-Jensen’dir. Agar bazlı olan Middlebrook 7H-10 ve 11 de katı besiyeridir. Bunlarda basil üremesi 3-8 hafta arasındadır. Sıvı besiyerlerinin en bilinenleri ise BACTEC (radyometrik) ve MGIT (non-radyometrik) yöntemleridir. Bunlarda üreme 1-3 hafta arasındadır. Tablo II’de katı besi yerlerinde kültür sonuçlarının nasıl raporlandığı gösterilmektedir.

Tablo II. Katı besiyerinde kültür sonuçlarının raporlanması

Koloni sayısı	Raporlama
Koloni yok	-
< 50	Koloni sayısı belirtilir
50-100	+
100-200	++
200-500	+++
>500	++++

Mikrobiyolojik Örnek Alma Yöntemleri

1. Balgam: En uygunu üç ayrı günde sabah balgam alınmasıdır. Balgam alınma işleminin bulaşı engellemek için ya açık havada ya da izole edilmiş negatif basınçlı bir odada alınması gereklidir.
2. Balgam indüksiyonu: 10 ml %3-10'luk salin solüsyonu nebulizatör ile uygulanır. Bu irritasyondan sonra hastanın öksürük refleksi uyarılır ve balgam çıkarılır.
3. Açlık mide suyu: Hastaya yatağından kalkmadan aç karnına nazogastrik sonda uygulanır. 15-20 ml serum fizyolojik verildikten sonra geri alınır.
4. Bronkoskopik lavaj: Tutulum olan lob veya segment bronşuna lavaj uygulanır.
5. Plevral ponksiyon ve biyopsi: Plevral TB'de örnek alımı için uygulanır. Histopatolojik inceleme yanında plevral sıvı ve doku ezme ARB yayma ve kültürü çalışılabilir.
6. Lenf nodu örnekleme: TB lenfadenit şüphesinde lenf nodu eksizyonu yapılarak histopatolojik inceleme yanında doku ezme ARB yayma ve kültürü çalışılabilir.
7. İdrar: Ürogenital TB şüphesinde özellikle sabah idrarında ARB aranır.
8. Diğer örnekler: Tutulumuna göre değişik organlardan sıvı ve doku örnekleri alınarak mikrobiyolojik inceleme yapılabilir.

7. TEDAVİ

Tüberküloz tedavi prensipleri

- En etkili, en güvenli ve en kısa süreli tedavi seçilmelidir
- Kombine ilaç kullanılmalıdır.
- İlaçlar düzenli ve kesintisiz kullanılmalıdır
- İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır

TB tedavisi için olgu tanımları gereklidir. Bu tanımlar hastalığın tuttuğu yere, bakteriyolojik duruma göre ve yeni olgu olup olmasına göre yapılır.

Olgu tanımları

Akciğer tüberkülozu: Akciğer parankimini tutan TB.

Akciğer dışı tüberküloz: Akciğer parankimi dışındaki (plevra dahil) organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da TB ile uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar.

Akciğer + akciğer dışı tüberküloz: Her iki tutulumun da olduğu belirtilerek akciğer tüberkülozu bölümünde sayılırlar.

Yayma pozitif Akciğer TB: En az iki balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) örneğinde yayma ile ARB gösterilen hastalar; ya da balgam yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve radyolojik bulguları akciğer tüberkülozu ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, tüberküloz tedavisi kararı verilen hastalar; ya da balgam yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve kültürü de pozitif gelen hastalar.

Yayma negatif Akciğer TB: Balgam yaymaları negatif olan fakat kültürde üreme olan hastalar; ya da iki hafta ara ile balgam örnekleri alınan ve her seferinde yayma negatif olan, fakat radyolojik olarak tüberküloz ile uyumlu lezyonları olan ve en az bir hafta geniş

spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede tüberküloz tedavisine karar verilen hastalar.

Eski olgu: Daha önce en az bir ay tedavi görmüş tüberküloz hastasıdır. Bu tanım nüks, tedavi başarısızlığından dönen, tedaviyi terkten dönen ve kronik olguları içermektedir.

Yeni olgu: Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalar.

Tedavi sonuç tanımları

Tedavi sonuçları da çeşitli tanımlar altında incelenir.

Kür: Tedavi başlangıcında yayma pozitif olan bir olgunun daha sonra yayma negatif hale gelmesi ve tedavi süresi bitiminde de bir kez daha yayma negatifliğinin gösterilmesi.

Tedavi tamamlama: Başlangıçta yayma pozitif ya da negatif olsun, tüberküloz tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılmadığı halde, klinik ve radyolojik olarak düzelmiş olarak kabul edilip tedavinin sonlandırılması.

Tedavi başarısı: Kür + tedavi tamamlama.

Tedavi başarısızlığı: Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam yayma veya kültür ile basil gösterilen olgular.

Tedavi terki: İki ay ya da daha fazla süre ile tedaviyi bırakan ve bakteriyolojik tetkiki pozitif olarak yeniden başvuran olgular.

Nüks olgu: Geçmişte TB'nin herhangi bir şekli nedeniyle tedavi görüp tedavisini tamamlamış ya da kür olmuş bir olgunun yeniden bakteriyolojik olarak pozitifleşmesidir.

Ölüm: Tedavi sırasında hastanın herhangi bir nedenle ölmesi.

Nakil: Başka bir dispanserde kayda alınıp tedavisi başladıktan sonra kayıtları ile birlikte bir başka dispansere devredilmesi.

Kronik olgu: Nüks, tedavi terki ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala bakteriyolojik olarak pozitif olan olgular.

Tüberküloz ilaçları

1. Birinci sıra oral ilaçlar

- İzoniazid (H)
- Rifampisin (R) ve yeni Rifamisinler (Rifabutin, Rifapentin)
- Etambutol (E)
- Pirazinamid (Z)

2. Parenteral ilaçlar

- Streptomisin (S)
- Kanamisin (Km)
- Amikasin (Am)
- Kapreomisin (Cm)

3. Fluorokinolonlar

- Moksifloksasin (Mfx)
- Levofloksasin (Lfx)
- Ofloksasin (Ofx)

4.Oral bakteriostatik ikinci sıra ilaçlar

- Etionamid (Eto)
- Protionamid (Pto)
- Sikloserin (Cs)
- Terizidon (Trd)
- P-aminosalisilik asid (PAS)

5.Etkinliği şüpheli ilaçlar

- Klofazimin (Cfz)

- Linezolid (Lzd)
- Amoksisilin-klavulonat (Amx/Clv)
- Tiasetazon (Th)
- Klaritromisin (Ctr)

Tüberküloz olgu tanımlarına göre tedavi şeması

Olgu tanımı	Başlangıç dönemi	İdame dönemi
Yeni olgu	2 ay HRZE (veya HRZS)	4 ay HR
Tedaviyi terkten dönen olgu	2 ay HRZES + 1 ay HRZE	5 ay HRE
Nüks olgu		
Tedavi başarısızlığından dönen olgu	Dirençli tüberküloz tedavisi yapan merkezlerde	
Kronik olgu	ikinci grup ilaçlarla tedavi edilir	

Tüberküloz ilaçlarının yan etkileri

TB hastalarının çoğu tedavilerini, kullandıkları ilaçların herhangi önemli bir yan etkisi olmadan tamamlarlar. Ancak az sayıda hastada istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir. İlaçların istenmeyen etkilerini saptamak için, TB'li hastalar tedavi süresince klinik olarak izlenmelidirler. Rutin laboratuvar izlemi gerekli değildir. TB tedavisinde çoklu ilaç kullanıldığı için istenmeyen etkilerden hangi ilaçların sorumlu olduğunu belirlemek çoğunlukla zordur.

İsoniazid etki mekanizması: H, bir ön-ilaçtır. 5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Pasif difüzyonla basilin içine girer. KatG geni tarafından kodlanarak basil tarafından üretilen katalaz-peroksidaz enzimi H'yi aktive eder. KatG aracılı aktivasyon için oksijen gereklidir, ancak pH önemli değildir. H aktif hale gelince mikolik asit sentezi, fosfolipit sentezi, DNA sentezi ve protein sentezi gibi çeşitli hücre içi hedefleri inhibe ederek bakterisidal etki gösterir.

İsoniazidin yan etkileri

Sık (>%5)	Nadir (%0,1-1 arası)	Çok nadir (<%0,1)
KC enzim yüksekliği	Hepatit Periferik nöropati İlaç ateşi	Konvülsiyon Halüsinasyon Psikoz Hafıza kaybı Optik nöropati Pellegra Anemi Metabolik asidoz Lupus Agranülositoz Dermatit Alopesi

Rifampisin etki mekanizması: 10 mg/kg/gün dozunda kullanılır. R, mikobakterinin DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine bağlanıp, RNA sentezini önlemek yoluyla etki gösterir. Bakterisidal etkilidir.

Rifampisinin yan etkileri

Sık (>%5)	Nadir (%0,1-1 arası)	Çok nadir (<%0,1)
Tedavi başlangıcında bilirubin yüksekliği	Hepatit	Böbrek yetmezliği
İdrarda,gözyaşında	Kaşıntı	Trombositopeni

turunculařma
KC enzim yüksekliği

Flu like sendrom
İlaç ateşi

Böbrek yetmezliği
Toksik epidermal
nekrolizis
Oligomenore
Amenore
Anemi
Anaflaktik Őok
Nötropeni
Psödomembranöz kolit
Lupus
Myopati

Pirazinamid etki mekanizması: 20-25 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Bir n-ilaç olan Pirazinamidin etki mekanizması tam bilinmemektedir. Pirazinamidaz enzimi ile aktif formu olan pirazinoik aside çevrilerek etki göstermektedir.

Pirazinamidin yan etkileri

Sık (>%5)	Oldukça sık (%1-5 arası)	Nadir (%0,1-1 arası)	Çok nadir (<%0,1)
Artralji	Bulantı	Hepatit Deri döküntüsü	Anemi Konvülsiyon Lupus Hafıza kaybı Fotodermatit

Etambutol etki mekanizması: 15-25 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Tam bilinmemekle birlikte son yapılan çalışmalar, RNA metabolizması ve fosfalipit sentez inhibisyonu, mikolik asidin arabinogalaktana dönüşümünü engelleyerek oluşturduğunu göstermektedir.

Etambutoln yan etkileri

Nadir (%0,1-1 arası)	Çok nadir (<%0,1)
Retrobulber nörit	Anemi Artralji Trombositopeni Deri reaksiyonları

Streptomisin etki mekanizması: 15 mg/kg/gün kullanılır. Basil ribozomunun 30s alt birimine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Bakterisidal etkilidir.

Streptomisinin yan etkileri

Sık (>%5)	Oldukça sık (%1-5 arası)	Nadir (%0,1-1 arası)	Çok nadir (<%0,1)
Vestibuler toksisite	Kohlear toksisite Hipersensitivite reaksiyonları	Renal toksisite	Nöromuskuler blokaj

8. ÇOK İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Çok İlaça Dirençli (ÇİD)-TB tedavi prensipleri:

- Daha önce hiç kullanmadığı 5 aktif ilaçla yeni bir rejim oluşturulmalıdır.
- Tedavi rejiminde bir enjektabl ilaç ve bir kinolon yer almalıdır.
- İlaç seçimi Grup 1'den Grup 5'e doğru yapılır. Çapraz ilaç direnci göz önüne alınmalıdır.
- Parenteral ilaca en az 6 veya kültür konversiyonundan sonra 4 ay devam edilmelidir.
- İlaç dozları kiloya göre ayarlanmalıdır.
- İlaç yan etkileri izlenmelidir.
- Tedavi süresi kültür konversiyonundan sonra en az 18-24 aydır.
- İlaçlar tüm tedavi süresince DGT ile verilir (günde 2 kez).
- Hastaya ve ailesine sosyal destek ve ekonomik destek sağlanmalıdır.

Aktif ilaç; daha önce kullanılmamış, İDT'de duyarlı ilaçlar,

Aktivitesi şüpheli ilaç; daha önce kullanılmış, İDT'de duyarlı ilaçlar,

Aktif olmayan ilaç; daha önce kullanılmış, İDT'de dirençli ilaçlar.

ÇİD-TB kimlerde düşünülür ve neler yapılmalı (Yeni olgu ve daha önce tedavi görmüş hasta)

- ÇİD-TB temaslı TB hastası
 - Önceden tedavi görmüş hasta temaslı TB hastası
 - İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş TB hastasında ÇİD'ten şüphelenilir.
1. 2 ay HRZE / 4 ay HR veya 2 HRZES / 1 HRZE / 5HRE başlanır.
 2. Moleküler yöntemle hızlı R veya HR direnci bakılır.
 3. Hızlı İDT
 4. ÇİD raporlanırsa ÇİD-TB tedavisi
 5. Tedavi başlama kararı ÇİD-TB tedavisi yapılan merkezde verilir
 6. Tedavi başlama kararı verilmeden önce;
 - a. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene
 - b. Önceki tedaviye ait tıbbi kayıtlar (balgam yayma ve kültür, akciğer grafisi, İDT sonuçları, DGT formu) incelenmeli
 - c. Hastanın ilaçlarını düzenli içip içmediği, DGT kalitesi değerlendirilmeli
 - d. Varsa kaynak olgunun özellikleri incelenmeli

ÇİD-TB tedavi başlama kararı

1. Tedavi öncesi alınan balgamda ÇİD saptanırsa;

a. İlk 1 ay içinde ÇİD raporlanırsa

Moleküler yöntemle tür tayini, R veya HR direnci bakılır

(1) Hastanın genel durumu iyi ise;

- HRZE ile standart tedavi ve yakın takip,
- veya HRZE + duyarlı 2 ilaç ile tedavi

(2) Genel durum kötü/ölümcül ise

- Duyarlı 4-5 ilaç ile tedavi

b. İlk aydan sonra ÇİD saptanırsa

Moleküler yöntemle tür tayini, R veya HR direnci bakılır

Tedavi yanıtı değerlendirilir

(1) Tedavi yanıtı iyi ise; HRZE ile 9-12 ay tedavi ve yakın takip

(2) Tedavi yanıtı kötü ise ÇİD-TB tedavisi

2. Tedavisinin 3. ayında yayma (+) olanlar
 - a. Yetersiz tedavi alan hasta: Kısa süreli kemoterapiye devam edilir, yakın takip.
 - b. Yaygın hastalık varsa klinik düzeliyorsa: Kısa süreli kemoterapiye devam edilir, yakın takip.
 - c. Yayma (+) kültür (-) hasta: Kısa süreli kemoterapiye devam edilir, yakın takip.
 - d. Yeterli tedavi almış, klinik kötüleşme varsa;
 - (1) Klinik kötüleşme nedeni başka bir hastalık var mı?
 - (2) Moleküler tür tayini HR direnci ve hızlı İDT
 - HR direnci varsa ÇİD-TB tedavisi başlanabilir
 - HR direnci yoksa tedaviye devam edilir, yakın takip
3. Tedavisinin 5. ayında yayma (+) olanlar (tedavi başarısızlığı)
 - a. İDT sonucu yok: Tür tayini, moleküler R veya HR direncine bakılır, hızlı İDT yapılır
 - (1) HR direnci varsa; ÇİD-TB tedavisi
 - (2) HR duyarlı; tedaviye devam edilir, yakın takip, İDT sonuçları beklenir
 - b. İDT sonucu var HR duyarlı: Tür tayini, moleküler R veya HR direncine bakılır, hızlı İDT yapılır. Hasta ilaçlarını düzenli kullanmış mı? Kültür sonuçları sorgulanır. Klinik bulgulara bakılır
 - (1) Bir sorun yoksa tedaviye devam edilir, yayma ve kültür ile yakın takip yapılır
 - (2) ÇİD-TB tedavisine geçilir
 - c. İDT sonucu var HR dirençli
 - (1) Tür tayini yapılır
 - (2) ÇİD TB tedavisine başlanır
4. Daha önce tedavi görmüş olguda ÇİD-TB tedavisi başlama kararı
 - a. Nüks veya tedaviyi terkten dönen hasta
 - (1) Tür tayini, moleküler R veya HR direncine bakılır, hızlı İDT yapılır
 - (2) İDT sonuçları beklenirken HRZES ile tedavi başlanabilir
 - (3) İDT sonuçlarında ÇİD raporlanırsa, ÇİD-TB tedavisi başlanabilir
 - b. Kronik olgu
 - (1) Tür tayini, moleküler R veya HR direncine bakılır, hızlı İDT yapılır
 - (2) İDT sonuçları beklenirken ÇİD-TB tedavisi başlanır
 - (3) İDT sonuçlarına göre gerekiyorsa tedavi rejimi yeniden düzenlenir

Ülkemizdeki Tüberküloz Referans Merkezleri

Referans merkezi olarak ülkemizde 4 tane Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi vardır.

Bunlar;

1. İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
4. İzmir Tepecik Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Bu merkezlerde ÇİD-TB tedavisi yapılabilmektedir. Bu merkezlere şu hastalar sevk edilir;

- Tedavi başarısızlığı olan yeni veya eski olgu,
- Yeni olguda tedavinin 3. ay ya da sonrasında yayma pozitif ise tedavi değiştirilmeden,

- Nüks veya tedaviyi terkten dönen olgularda yeniden tedavinin 3. ay ya da sonrasında yayma pozitif ise tedavi değiştirilmeden,
- Kronik olgu,
- ÇİD-TB tanısı konulan olgular,
- ÇİD-TB yakın temaslıları

İlaç Duyarlılık Testlerinin (İDT) yorumlanması

Burada İDT'den kasıt birinci sıra TB ilaçlarına(HRES) karşı yeni olguda saptanan laboratuvar dirençlerin yorumlanmasıdır

Durum	Ne yapılmalı
S, E ya da SE direnci	Tedavi değişikliği gerekmez
ÇİD dışı H direnci	1.İdame döneminde değişiklik yapılır. HRE ile 7 ay (toplam tedavi süresi 9 ay) 2.veya klinik iyi ise ve balgam yayma konversiyonu gerçekleştiyse idame döneminde değişiklik yapılmayabilir
ÇİD dışı R direnci	1.Moleküler HR direnci ve hızlı İDT istenir 2.Aylık yayma ve kültür ile yakından izlenir 3.İdame döneminde değişiklik yapılır a.HRZE ile 10 ay (tedavi süresi 12 ay) b.veya klinik iyi ise ve balgam yayma konversiyonu gerçekleştiyse idame döneminde değişiklik yapılmayabilir
HR (ÇİD) direnci	1. Tedavi öncesi alınan balgamda ÇİD saptanırsa; a. İlk 1 ay içinde ÇİD raporlanırsa Moleküler yöntemle tür tayini, R veya HR direnci bakılır (1) Hastanın genel durumu iyi ise; <ul style="list-style-type: none"> • HRZE ile standart tedavi ve yakın takip, • veya HRZE + duyarlı 2 ilaç ile tedavi (2) Genel durum kötü/ölümcül ise <ul style="list-style-type: none"> • Duyarlı 4-5 ilaç ile tedavi b. İlk aydan sonra ÇİD saptanırsa Moleküler yöntemle tür tayini, R veya HR direnci bakılır Tedavi yanıtı değerlendirilir (1) Tedavi yanıtı iyi ise; HRZE ile 9-12 ay tedavi ve yakın takip (2) Tedavi yanıtı kötü ise ÇİD-TB tedavisi 2. Tedavinin 3. ayında yayma (+); ÇİD-TB tedavisi başlanır 3. Tedavi başarısızlığı; ÇİD-TB tedavisi başlanır

9. ÖZEL DURUMLARDA TÜBERKÜLOZ

Gebelik:

- Gebelikte tüberküloz semptomları gebe olmayan hastalardan farklılık göstermezler
- Gebelik erken semptomları ile hastalık başlangıcındaki halsizlik, iştahsızlık gibi semptomların benzerlik göstermesi ve gebelerde akciğer grafisi çektirmeden kaçınılması tanıda gecikmelere yol açabilir
- Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi gebelerde RİF, İNH, PZA ve EMB ile standart 6 aylık TB tedavisi önermektedir
- Tedavide izoniyazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol emniyetli bir şekilde kullanılabilir
- Streptomisin fetusta ototoksiktir, tedavide kullanılmamalıdır
- Tedaviye pyridoxin (Vitamin B6) 25 mg/gün eklenmesi önerilmektedir

Emzirme:

- Bütün TB ilaçları minimal miktarda süte geçer
- Birinci kuşak TB ilacı kullanan kadınlar çocuklarını rahatlıkla emzirebilirler
- Çocuğa süt yolu ile geçen düşük dozlardaki TB ilaçlarının bebeği TB'den koruyucu etkisi yoktur
- Tedavide florokinolon kullanan annelerin emzirmesi önerilmez

HIV enfeksiyonu:

- Standart TB tedavisinin temel prensipleri geçerlidir
- İlerlemiş HIV hastalarında (CD4+ hücre sayısı $\leq 100\mu\text{l}$) günlük ya da haftada üç günlük rifampin ya da rifabutin temelli intermittant idame tedavisi önerilmektedir
- Antiretroviral tedavi antiTB tedaviden 4-8 hafta sonra başlayabilir
- Rifamisin grubu ile antiretroviral ilaçlar arasında etkileşim olabilir

Karaciğer hastalığı:

- TB tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı hepatit riski daha yüksektir
- Sınırdaki olan karaciğer rezervi nedeniyle ilaca bağlı hepatit gelişmesi hayatı tehdit edici olabilir
- Karaciğer hastalığı ile ilişkili karaciğer fonksiyon testi dalgalanmaları, ilaca bağlı hepatitin monitorizasyonunu güçleştirir
- Birinci kuşak TB ilaçlarından izoniazid, rifampisin ve pirazinamid hepatotoksiktir
- Etambutol ve streptomisin karaciğere toksik değildir, karaciğer hastalığı varlığında güvenle kullanılabilir
- Kronik karaciğer hastalığının (hepatit virüs taşıyıcıları, geçirilmiş akut hepatit öyküsü olanlar, halen aşırı alkol tüketenler) klinik bulguları olmayan tüberküloz hastalarına standart tüberküloz tedavisi başlanmalıdır
- Karaciğer hastalığı varlığında önerilen rejimler
 1. İki potansiyel hepatotoksik ilaç içeren rejimler I) H'sız tedavi rejimi: RZE/6 Ay (Bu tedavi rejimi iki potansiyel hepatotoksik ilaç içermekle birlikte 6 aylık süre de sonlandırılabilirliği avantajıdır. II) Z'sız tedavi rejimi: HRE/2 ay, HR/7 ay; H duyarlılığı gösterilmelidir, aksi takdirde E kesilmeden 3 ilaçla 9 ay tedavi verilmelidir. III) Diğer önerilen rejim: HRES/2 ay, HR/6 ay şeklindedir
 2. Bir potansiyel hepatotoksik ilaç içeren rejimler ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalarda sadece bir hepatotoksik ilaç içeren rejimler seçilebilir. Genellikle R tercih edilir.
 - I) RE + FQ (florokinolon) + CYC (sikloserin) + İA (enjeksiyon ajan) önerilen tedavi rejimidir ve tedavi süresi hastalığın derecesi ve tedavi cevabına bağlı olarak 12-18 ay olmalıdır. Önerilen tek hepatotoksik ilaç içeren diğer bir rejim; II) HES/2ay, HE/10 ay şeklindedir. Bu

rejim içerdği ilaç özellikleri ve süre olarak zayıf görülmeyle beraber seçilmiş vakalarda kullanılabilir.

3.Hepatotoksik ilaç içermeyen rejimler: SE + FQ + Diğer bir ikinci kuşak anti-TB ilaç; böyle bir rejimde seçilecek ilacı, tedavi süresini ve etkinliğini gösteren herhangi bir veri yoktur. Bu tür bir rejimin 18-24 ay verilmesi önerilmektedir

Böbrek Yetmezliği:

-Hastanede tedavi edilmeleri önerilir

-HRZ hemen tümüyle karaciğerden atılır, bu nedenle genellikle böbrek yetmezliğinde kullanılmalarında sorun olmaz

-Kreatinin klirensi düşük, fakat 30 ml/dk üzerinde ise standart tedavi sürdürülür; toksisiteden kaçınmak için serum kreatinin ölçümleri yapılması gerekir

-Kreatinin klirensi 30 ml/dk'dan az olanlar ve hemodiyaliz alanlar aynı şekilde tedavi edilmelidirler: a) HR normal dozda, günlük verilebilir (tedavi dozları ve sıklığı değiştirilmez); diyaliz günlerindeki dozlar diyalizden sonra verilir b) ZES günlük verilmez, haftada iki ya da üç doz ve diyalizden sonra verilir; E 15-25 ml/kg, S 12-15 mg/kg doz verilir.

-Periton diyalizi yapılan hastalar için veri yoktur, hemodiyaliz verilen hastalar gibi tedavi uygulanması önerilmiştir

10. TEDAVİDE İZLEM

TB tedavisi bakteriyolojik olarak izlenir. Ancak başlangıçta balgam incelemeleri negatif olanlarda radyolojik klinik bulguların izlemi önem kazanır. Özellikle çocuklarda tedaviye yanıt bu yolla izlenir.

Bakteriyolojik izlem: Aşağıda tarihlerde belirtilen bakteriyolojik tetkikler bir TB hastasında en az yapılması gerekenlerdir

	Yeni olgu	Nüks, terkten dönen
Tedaviye başlarken	Başlangıçta	Başlangıçta
Başlangıç dönemi sonunda	2. ay sonu	3. ay sonu
İdame döneminde	5. ay sonu	5. ay sonu
Tedavi sonunda	6. ay sonu	6. ay sonu

Yeni olguda idame tedavisine geçiş

2. ay sonunda yayma konversiyonu gerçekleşip (-) olduysa idame tedaviye geçilir. Eğer pozitiflik devam ediyorsa başlangıç tedavisi bir ay daha uzatılıp 3. ay sonunda tekrar yayma bakılır. Yayma negatifleştiyse idame tedavisine geçilir, hala pozitiflik devam ediyorsa tedavi değiştirilmeden dirençli TB tedavisi yapılan bir merkeze gönderilir.

Nüks veya tedaviyi terkten dönen olgularda idame tedaviye geçiş

3. ay sonunda yayma konversiyonu gerçekleşip negatifleşme olduysa idame tedaviye geçilir. Hala pozitiflik devam ediyorsa tedavi değiştirilmeden dirençli TB tedavisi yapılan bir merkeze gönderilir.

Tedavi sonunun bakteriyolojik olarak değerlendirilmesi: Tedavi başlangıcında yayma pozitif olan bir olgunun daha sonra yayma negatif hale gelmesi ve tedavi süresi bitiminde (yeni olgularda 6.ay, eski olgularda 8.ay sonunda) bir kez daha yayma negatifliğinin gösterilmesiyle kür sağlanır ve tedavi sonlandırılır.

DGT

Tüberküloz kemoterapisi Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) ile verilir. DGT, TB hastasının tüm tedavi süresince ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir. DGT gözetmeni tercih sırasına göre aşağıdakilerden olabilir:

- VSD sağlık çalışanı
- Aile hekim veya aile sağlığı çalışanı
- Toplum sağlığı merkezi sağlık çalışanı
- Diğer sağlık çalışanları (hastane hekimi ve sağlık çalışanı, işyeri sağlık çalışanı, eczacılar, vb)
- Belediye sağlık işleri görevlileri
- Evde bakım hizmeti çalışanları
- Tutuklu ve hükümlüler için cezaevi revir görevlileri
- Diğer kamu çalışanları (öğretmen, imam, muhtar vb)
- İşyeri çalışanları
- Aile bireyleri

11. EK TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Tüberküloz Tedavisinde Ek Tedavi Yöntemleri: TB tedavisinde cerrahinin yeri oldukça sınırlıdır. Dirençli olmayan TB tedavisinde aşağıdaki durumlarda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilir:

- TB ampiyem
- TB pakiplörit
- Masif hemoptizi
- Bronşiyal striktür
- Bronşektazi
- Harap olmuş akciğer
- Yapısal anormallik nedeniyle hastalık bölgesinde yeterli perfüzyon olmaması ve bu yüzden antiTB ilaçların yeterli hedef doku düzeylerine ulaşamaması

ÇİD TB’de cerrahi

ÇİD TB tedavisinde Fluorokinolonların kullanılmaya başlamasından sonra yapılan çalışmalarda cerrahi tedavinin yaşam süresine ek katkısı gösterilememiştir. Ancak kür oranlarını arttırabilir. Günümüzde ÇİD TB’de en sık tercih edilen cerrahi tedavi endikasyonu; bir lobta sınırlı kaviter hastalığı olan veya bir akciğerin total harabiyeti ile seyreden hastalardır.

TB tedavisinde Kortikosteroidler

TB tedavisinde kortikosteroidlerin yeri oldukça sınırlıdır. Milier TB’de ve özellikle primer TB’de peribronşiyal lenf nodu tutulumlarında basıyı azaltmak için kullanılır. Plevral TB’de kortikosteroid kullanımının hastalığın düzelmesinde ek bir katkısı olmadığı gösterilmiştir. TB menenjitte kortikosteroid kullanımı mortaliteyi ve nörolojik semptomları azaltır.

12. TÜBERKÜLOZ KONTROL PROGRAMI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TB kontrol programı olarak DGTS’yi (=DOTS) önermektedir.

DGTS’nin bileşenleri

1. Hükümet kararlılığı
2. Semptomatik hastalarda balgam yayma mikroskopi ile olgu bulmak
3. DGT ile kısa süreli tedavi
4. Düzenli TB ilaç temini
5. Standart kayıt ve bildirim sistemi

DSÖ bir sonraki aşamada olgu bulma oranlarını arttırabilmek amacıyla içinde DGTS'yi de kapsayan Stop TB stratejisini ortaya koymuştur.

Stop TB amaçları

1. Yüksek kaliteli tanı ve hasta odaklı tedaviye erişimi sağlamak
2. TB hasta sayısını ve TB'ye bağlı sosyoekonomik yükü azaltmak
3. Fakir ve risk altındaki kişileri TB, TB/HIV ve ÇİD-TB'den korumak
4. Yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesini desteklemek, bunların etkili ve zamanında kullanımını sağlamaktır

Stop TB bileşenleri

1. Kaliteli DGTS ve yaygınlaştırılması
2. TB/HIV, ÇİD-TB ve diğer risk gruplarının sorunlarıyla ilgilenmek
3. Sağlık sisteminin güçlendirilmesi
4. Sağlık-bakım hizmeti veren tarafların verem mücadelesine dahil edilmesi
5. TB'li hastaların ve toplumun verem mücadelesine katılımını sağlamak
6. TB ile ilgili bilimsel araştırmaların yapılmasını sağlamak ve desteklemek

TB Kontrol Programının Hedefleri

- Hastalara erken tanı koymak
- Kür sağlamak
- Hastanın ölümünü önlemek
- TB'nin nüksünü önlemek
- TB'nin başkalarına bulaşmasını azaltmak ve önlemek
- İlaç direncinin gelişimini ve bulaşmasını önlemek
- Yeni hastaların ortaya çıkışını önlemek

Tüberküloz Önleme Yöntemleri

1. Bulaşın engellenmesi
 - a. Yönetimsel önlemler
 - i. İzolasyon: TB şüpheli her hasta bulunduğu ortamlarda izole odaya alınmalı ve 24 saat içinde üç kez balgam incelenmesi yapılmalı, üçü de negatif ise izolasyon kaldırılmalıdır. İzolasyon odası mümkün değilse hastanın cerrahi maske takması sağlanmalıdır.
 - ii. TB şüpheli kişide hızlı tanı ve erken tedavi için uğraş verilmelidir
 - iii. TB'li olduğu düşünülen hastadan alınan materyallerin incelendiği laboratuvarların aerosol oluşturmeyen alanları 2. düzey biyogüvenlik tedbirleri alınmalıdır. Aerosol oluşturan işlemler söz konusuysa sınıf 1 ya da 2 biyogüvenlik kabinleri kullanılmalıdır.
 - iv. Risk grup taramaları yapılmalıdır
 - b. Mühendislik önlemleri
 - i. Negatif basınçlı odalar
 - ii. HEPA filtre

- iii. Ultraviyole
- iv. Aktif hastanın bulunduğu ortamın sık havalandırılması
- c. Kişisel korunma önlemleri
 - i. Sağlık çalışanları N-95 ya da FFP3 maskesi kullanmalıdır.
2. Aşılama: Halen TB için geçerli tek aşı olan BCG'nin erişkin tip TB'yi ve toplum içi bulaşıcılığı önleyici etkisi çok düşüktür. Ancak özellikle çocuklarda milier ve menenjit tip TB'yi önlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.
3. Koruyucu tedaviler: TB kemoprofilaksisi ve Latent TB enfeksiyon tedavisi ile TB oluşumu veya reaktivasyonu önlebilmektedir.

13. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

Latent TB enfeksiyonu (LTBE) için öncelikle akciğer grafisinin normal olduğu ve akciğer dışı organ tutulumu olmadığı bilmesi gereklidir. Daha sonra LTBE için iki grup test uygulanabilir: TDT ve IGST.

1.TDT

2.IGST testleri

- QuantiFERON-TB Gold in Tube Testi: *M.tuberculosis* özgül RD1 gen bölgesince üretilen ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7 antijenlerine özgül olan T hücrelerince üretilen interferon gamanın miktarının ölçümüne bakılır. 0,35 IU ve fazlası saptanırsa test pozitif olarak yorumlanır.
- T-Spot.TB Testi: Aslında diğer testle aynı esasa göre çalışır. Bu testte farklı olarak T hücre kültürü yapılarak aynı antijenlere özgül T hücreleri sayılır. Altı ve daha fazla hücre spot sayımı pozitif olarak yorumlanır.

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı TB enfeksiyonu olan ya da olması kuvvetle muhtemel kişide TB hastalığı gelişimini önlemektir. Ülkemizde koruyucu ilaç uygulama şekli genellikle H ile 6 ay tedavi şeklindedir.

Ülkemizde koruyucu tedavi endikasyonları

- TDT pozitif olan 15 yaş altı çocuklar
- Yayma pozitif TB hastasının yakın temaslı 35 yaş altı kişiler
- Son 2 yılda TDT konversiyonu olanlar (negatiften pozitive geçiş ve en az 6 mmlik endürasyon artışı olmalı)
- Akciğer filminde apekslerde sekel lezyonu olup daha önce tedavi görmemişler. (aktif lezyon olmadığı kanıtlanmalı)
- TB riskini arttıran bağışıklığı baskılanmış kişiler
 - Anti TNF alfa tedavisi kullanan hastalarda koruyucu tedavi 9 ay olarak verilir

14. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN UYGULANMASI VE YORUMLANMASI

Önkolun volar yüzüne cilt içine 0,1 ml 5 TU PPD enjekte edilerek yapılır. 72 saat sonra endürasyonun çapı kalem ucu yöntemiyle okunur. Tükenmez kalemle birbirine 90° açıyla olmak üzere iki değişik eksenden ortası boş olan artı işareti oluşturacak şekilde deriye hafifçe bastırılarak yapılır. Kalem dışarıdan merkeze doğru bastırılarak getirilir endürasyonlu bölgede takıldığı yerde işaret konularak bırakılır. Tam karşı istikametten gelinerek aynı işlem yapılır. İki işaret arasındaki mesafe mm olarak ölçülür. Daha sonra 90° açıyla diğer istikametteki mesafe ölçülür. İkisinin ortalaması alınarak kayda geçirilir. Yarım olan değerler tam sayıya tamamlanır.

Yorumlama: Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği şekilde, endürasyon çapı;
BCG aşılı olanlarda ≥ 15 mm,
Aşısız olanlarda ≥ 10 mm
İmmünsüprese hastalarda ≥ 5 mm pozitif olarak kabul edilir.

15. AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ (ADTB)

Tutulan organlar (ülkemizde görülme sıklığı ile):

1. Plevra
2. Lenf nodu
3. Gastrointestinal sistem (periton dahil)
4. Genito üriner sistem
5. Kemik (vertebra dahil)
6. Merkezi sinir sistemi (menejit dahil)
7. Deri
8. Diğer organ TB'leri

ADTB'de tanı yöntemleri

Histopatoloji: Kazeifiye granülomların görülmesi tanı koydurur.

Bakteriyoloji: Vücut sıvıları veya ezme dokuda ARB yayma ve kültür çalışması yapılır.

Amplifikasyon testleriyle nükleik asit tayini: Özellikle tutulan organlar ile ilgili vücut sıvılarında PCR ile tanı konulabilir.

Seroloji: Özellikle seröz zarları tutan TB'lerde tutulan organla ilgili sıvıda adenoazin deaminaz (ADA) bakılabilir. ADA değeri 40U/L'nin üzerinde ise TB düşünülür, 70U/L'nin üzerinde ise kuvvetle tanı koydurur.

IGST testleri: Tek başına tanı koydurucu değildir. LTBE'de de pozitif sonuç alındığı için diğer tanı yöntemlerini desteklemek için kullanılır.

ADTB'de tedavi

Menejit, milier, kemik-vertebra TB'de 2 ay HRZE(S) + 7-10 ay HR;

Diğer EPTB'lerde 2 ay HRZE(S) + 4 ay HR

ADTB'de prognoz

EPTB milier formda ve multiorgan tutulumu varsa tedaviye rağmen %25 mortalite görülür.

İleri yaşlılık, dispne, bilinç değişikliği, meninks tutulumu ve tedavi gecikmesi mortaliteyi arttıran nedenlerdir. Tedavi edilmeyen milier TB'lerin tümü 1 yılda ölürlür.

TB menenjitte de ortalama mortalite hızı %15-30 civarındadır. Kalıcı sekel oranı da bu düzeydedir.

Diğer organ TB'lerinde tedavi oldukça yüz güldürücüdür. Medikal tedavi alan olgularda mortalite çok nadirdir. Yalnız üriner sistem ve vertebra TB gibi bazılarında medikal tedaviye cerrahi tedavi eklenmesi gerekebilir.

16. TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİYEL HASTALIKLAR

Mycobacterium tuberculosis complex dışındaki mikobakteriler; non-tüberküloz (NTM) veya tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) olarak tanımlanırlar. Çevrede yaygın olarak bulunan mikroorganizmalardır. Su yüzeyi, musluk suyu, toprak, süt, evcil ve vahşi hayvanlar, gıdalar, hatta vücut yüzeyi ve sekresyonlarında bulunabilirler. Bu nedenle 1950'li yıllara kadar izole edildiklerinde kontaminasyon yada kolonizasyon olarak değerlendirilmişlerdir.

TB'li hasta sayısında azalma, gelişen mikrobiyolojik yöntemler ve artan immun supresif hastalarla birlikte TDM insanda patojen olarak kabul edilmeye başlamıştır. Ancak tanı koymak güç, tedavi ise zor ve uzun bir süreçtir.

Epidemiyoloji

TDM enfeksiyonları tüm dünyada görülmektedir. Ancak bulaşıcı olmadıkları için bildirim zorunlu değildir. Bu nedenle insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bir çok endüstrileşmiş ülke insidansı 100.000'de 1-2 arasında raporlamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2003 yılında insidans 14,1/100.000, prevalans ise, coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte, 1,8/100.000 olarak belirtilmektedir. Prevalansın özellikle 1980'den sonra immünesif hasta sayısında artma, ortalama yaşam sürelerinde uzama, sigara, kronik akciğer hastalıklarında artma ve laboratuvar yöntemlerindeki ilerleme gibi nedenlerle arttığı düşünülmektedir

İnsanda hastalığa neden olan 120'den fazla mikobakteri türü tanımlanmıştır. Yine ABD verilerine göre ensik izole edilen türler *M.avium complex (MAC)* ve *M.kansasii*'dir. *MAC* *M.avium* ve *M.intercellulare* türlerinden oluşur ve tüm NTM enfeksiyonlarının neredeyse yarısından sorumludur. Bunların dışında *M.gordoniae*, *M.xenopi*, *M.kansasii* ve *M.fortuitum* sıklıkla izole edilmektedir. Ülkemizde TDM enfeksiyonları konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Mevcut verilere göre *MAC*, *M.gordoniae*, *M.xenopi*, *M.kansasii* ve *M.fortuitum* en sık izole edilen türlerdir.

Klinik ve Tanı

Klinik tablo tutulan bölgeye göre değişir. Akciğer enfeksiyonu öksürük, balgam, kilo kaybı ile seyrederken deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ağrı, nodül ve ülserlerle seyreder.

TDM'lerle oluşan enfeksiyonlar;

1. Kronik akciğer hastalığı
2. Lenfadenit
3. Cilt ve yumuşak doku hastalıkları
4. İskelet sistemi hastalıkları
5. Yaygın hastalık
6. Kateter ilişkili enfeksiyonlar'dır.

Akciğer Hastalığı

Akciğer hastalığı TDM enfeksiyonlarının erişkinlerde en sık görülen formudur. TDM enfeksiyonlarının % 94'ü akciğer hastalığı şeklinde ortaya çıkar. En sık etkenler; *MAC*, *M.kansasii*, *M.abscessus*'dur. Akciğer enfeksiyonu için risk faktörleri; sigara, kronik akciğer hastalıkları (KOA, bronşektazi, fibrozis, geçirilmiş tüberküloz), ileri yaş, alkolizm, kronik sinüzit, siyanotik kalp hastalıkları, gastroözefagial reflü ve immünesupresyondur.

Klinik nonspesifiktir. Kronik öksürük, balgam, dispne, ateş, hemoptizi, kilo kaybı görülebilir. Radyolojik bulgular; ince duvarlı kavite, nodül, bronşektazi, interstisyel infiltrasyonlar ve nadiren de plevral sıvı şeklindedir.

MAC'a bağlı akciğer hastalığı sıklıkla gelişmiş ülkelerde görülür. Üç farklı klinik tablo ile karşımıza çıkar;

1. Fibrokaviter hastalık: TDM'ye bağlı akciğer hastalığının geleneksel prezentasyonudur. Hazırlayıcı faktörleri olan, 40-50 yaşındaki erkeklerde görülür. Klinik ve radyolojik olarak tüberkülozdan ayırt edilemez. Tedavi edilmeyen olgularda yaygın akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği gelişir.

2. Nodüler bronşektazik hastalık: Yaşlı, beyaz kadınlarda görülür. Sigara, alkol, kronik akciğer hastalığı hikayesi yoktur. Kronik öksürükle seyreder. Özellikle lingula ve orta lobları tutan, bronşektazinin eşlik ettiği nodüllerle karakterizedir. Asteni, kifoskolyoz, pektus

ekskavatus, eklem hiper mobilitesi ve mitral valv prolapsusu ile birlikte olan morfolojik tipi 'Lady Windermere Sendromu' olarak isimlendirilir. Yavaş seyirli ancak progresiftir.

3. Hipersensitivite pnömonisi benzeri akciğer hastalığı: 'Hot-tub' hastalığı olarak isimlendirilir. Dezenfektanlara dirençli olan mikobakteriler nemli ve sıcak ortamlarda çoğalır. Sıcak su havuzlarındaki enfekte damlacıkların inhale edilmesi ile hastalık oluşur. Maruziyetin kesilmesiyle düzelir. Kliniğinde dispne, ateş, kuru öksürük, radyolojisinde ise bilateral alveolar infiltratlar, sentrilobuler nodüller ve buzlu cam opasiteleri vardır.

Klinik ve radyolojinin nonspesifik olması, kontaminasyon ve kolonizasyon gibi sorunlar nedeniyle tanı güçleşmektedir. Tanı için yeterli kriterler oluşturulamamıştır. Tanı klinik, radyolojik, laboratuvar değerlendirmelerin birlikte kullanılmasıyla konur;

- Klinik: Akciğer semptomları (+)
- Diğer tanıların dışlanması
- Radyoloji: Akciğerde kaviter, nodüler, bronşektazik lezyonlar (+)
- Laboratuvar: Üç farklı günde alınmış balgam örneklerinden en az ikisi veya bir bronş lavajı veya bir doku örneğinde üreme (+)
- Patoloji: Doku örneğinde mikobakteri enfeksiyonunun histopatolojik özelliklerinin (Granülomatöz inflamasyon veya ARB) görülmesi

Lenfadenit

TDM enfeksiyonlarının çocuklarda en sık görülen formudur. En sık etken *M. scrofulaceum*'dur. 1-5 yaş arasında pik yapar. Özellikle ön servikal zincir, submandibular, submaksiller, preaurikular ve mediastinal lenf nodları etkilenir. Tutulum genellikle tek taraflıdır. Lenf nodlarında ağrısız hızlı büyüme meydana gelir, deriye fistülize olabilirler. Tüberküloz temasının olmaması, akciğer grafisinin normal olması, negatif TCT, lenf nodundan *M.tuberculosis*'in üretilmemesi etkenin TDM olma olasılığını artırır. Kazeifiye granülomatöz lenfadenitle birlikte etkenin kültürde izole edilmesi kesin tanıyı koydurur. Tedavi lenf nodu eksizyonudur. Komplike olgularda tedaviye klaritromisin, etambutol, rifabutin eklenmesi önerilir.

Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

En sık etkenler *M.marinum*, *M.ulcerans*, *M.fortuitum*, *M.abcessus* ve *M.chelonae*'dir. Çeşitli cilt bulgularıyla karşımıza çıkar. Tanı maruziyet öyküsü, histopatolojik inceleme ve kültürde etkenin üretilmesiyle konur.

M.marinum tatlı ve tuzlu suda, yüzme havuzlarında, akvaryumlarda, balık tanklarında ve enfekte deniz ürünlerinde bulunur. Çeşitli nedenlerle travmatize olmuş (laserasyon, delinme, ısırık) cildin enfekte su veya deniz ürünleriyle teması sonucu enfeksiyon oluşur. Temastan 2-3 hafta sonra diz, dirsek, el ve ayaklarda papüller oluşur, daha sonra ülser ve skar dokusuna ilerler. Kendiliğinden gerileyebilir veya yaygın/tekrarlayan hastalığa neden olabilir. Yaygın/tekrarlayan olguların tedavisinde rifampin 600mg/gün, etambutol 15 mg/kg/gün, klaritromisin 1000 mg/gün veya minosilkin 200 mg/gün üç ay süreyle kullanılır.

M.fortuitum-chelonae-abscessus kompleksi toprakta bulunur. Fronkül-yara yeri apselerine neden olurlar. Kontamine aletlerin kullanıldığı pedikür, ayak-bacak yaralanmaları, açık yaralı travmalar, enjeksiyon, uzun süreli kateterler, mammoplasti, liposuction sonrasında enfeksiyonlar görülebilir. Yaygın cilt hastalığının tedavisinde amikasin 7-10 mg/kg/gün iv, sefoksitin 12g/gün, klaritromisin 1000 mg/gün rejimi 6 ay süreyle uygulanır. Lokal lezyonlarda yalnızca klaritromisin yeterlidir. Ayrıca kinolonlar, doksisisiklin, sülfanomidler, imipenem, linezolid de etkilidir.

M.ulcerans nekrotizan deri hastalığına neden olur. Afrika (Buruli ülseri), Avustralya (Bairndale ülseri) ve Meksika gibi tropikal bölgelerde bulunur. Ateş, akıntı, kaşıntılı nodüller,

akciğer tutulumu, bakteriyemiye neden olabilir. Tedavisinde eksizyonel cerrahi ve 6-12 hafta süreyle rifampin, klaritromisin, sulfanomidler, klofazimin kullanılır.

İskelet Sistemi Hastalıkları

Bursa, eklem, tendon kılıfı ve kemik enfeksiyonları, bağışıklığı baskılanmamış konakta trafik kazası, delici yaralanma veya enjeksiyon gibi nedenlerle direkt inokülasyon sonucu meydana gelir. En sık etkenler; *M.fortuitum-cheloniae-abscessus kompleks*, *M.marinum*, *MAC*, *M.terrai kompleks*'tir. *M.haemophilum* ise bağışıklığı baskılanmış hastalarda en sık karşılaşılan etkidir.

Yaygın Hastalık

İmmünsüresif hastalarda görülen ve hayatı tehdit eden bir TDM enfeksiyonu prezentasyonudur. HIV(+) hastalarda ve HIV(-) hastalarda ayrı ayrı değerlendirmesi gerekir.

HIV(-) hastalar: HIV dışında çeşitli nedenlerle bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen formdur. Hastalık etkeni sıklıkla MAC olup nedeni bilinmeyen ateş şeklinde karşımıza çıkar. Etken diğer TDM'ler olursa cilt altı nodül ve apseler şeklinde karşımıza çıkabilir. Tanı etkenin kan, kemik iliği, cilt biyopsisi gibi steril alanlardan izolasyonu ile konur.

HIV(+) hastalar: CD4(+) hücre sayısındaki azalmaya paralel olarak yaygın hastalık riski artar. Tipik olarak hücre sayısı 25'in altında olan hastalarda görülür ancak 50'nin altı risk altındadır. En sık etken birinci sırada MAC, ikinci sırada ise *M.kansasii*'dir. Hastalar klinikte karşımıza gece terlemesi, ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, diyare yakınmaları ile çıkarlar. Tanı kan örneğinden organizmanın izole edilmesi ile konur. HIV ve mikobakteriyel enfeksiyon birlikte tedavi edilmelidir.

Tedavide makrolidler, etambutol ve rifampisin kullanılır.Tedavinin temel taşı makrolidler olmakla birlikte tek kullandıklarında %50 oranında direnç ve tedavi başarısızlığı görülmektedir. Bu nedenle yaygın hastalıkta monoterapi kontrendikedir.

TDM Tanısında Kullanılan Laboratuar Yöntemleri

Boyama, kültür, isimlendirme: ARB boyama yapılır. Katı ve sıvı besiyerlerine ekim yapılır.

Antimikrobiyal duyarlılık testleri

Genotiplendirme: Mikobakterileri net olarak birbirinden ayırmak için kullanılan yeni yöntemlerdir.

Tedavi

TDM enfeksiyonlarının tanısı kadar tedavisi de güçtür. Tedavi rejimleri pahalıdır ve yan etkiler nedeniyle zor tolere edilmektedir. Birçok hasta uzamış tedaviye ihtiyaç duymaktadır ve eradikasyon güçtür. Bu nedenle tedavi kararı dikkatle verilmelidir. Karar verirken hastalığın ilerleme riski ile tedavinin maliyeti ve toksisitesi arasındaki denge göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi başlanan hastalarda ulaşılması zor olması nedeniyle kür hedeflenmemelidir. Bunun yerine progresyonun minimalize edilmesi ve semptomatik tedavi amaçlanmalıdır.

TDM enfeksiyonlarında medikal tedavinin temel taşları makrolidler, etambutol ve rifampisindir. Makrolid direncini önlemek amacıyla üçlü tedavi tercih edilir. Tedavi günlük uygulanır. Ancak günlük tedaviyi tolere edemeyen ya da yoğun tedaviye ihtiyacı olmayan hastalara intermittant (haftada üç gün) tedavi uygulanabilir.

Makrolidler en etkili ajanlardır. Direnç gelişimini önlemek amacıyla tek ajan olarak kullanılmamalıdır. Birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Ancak klaritromisin en etkili ajan olduğu düşünülmektedir. Azitromisin daha iyi tolere edilmektedir.

Nodüler bronşetazik akciğer hastalığı ve ağır olmayan enfeksiyonlarda intermittant tedavi tercih edilir. Klaritromisin 1000 mg/gün veya azitromisin 500 mg/gün, etambutol 25 mg/kg/gün, rifampisin 10 mg/kg/gün (max 600 mg/gün) kullanılır.

Fibrokaviter akciğer hastalığında; klaritromisin 1000 mg/gün veya azitromisin 250 mg/gün, rifabutin 150-300 mg/gün veya rifampisin 10 mg/kg/gün (max 600 mg/gün), etambutol 15 mg/kg/gün kullanılır. Ağır enfeksiyonlarda 2-3 ay süreyle haftada üç gün intravenöz amikasin 25 mg/kg/gün veya streptomisin 25 mg/kg/gün tedaviye eklenebilir.

Tedavi başarısı klinik ve radyolojik iyileşme ve balgam konversiyonun sağlanması ile elde edilir. Tedavi süresince her ay balgam kontrolü yapılmalıdır. Genellikle 4-6 ayda klinik iyileşme, 6-12 ayda balgam kültüründe negatifleşme sağlanır. Tedavi kültür negatifliği sağlandıktan sonra 12 ay devam etmelidir. Bu nedenle tedavi süresi 18-24 aydır.

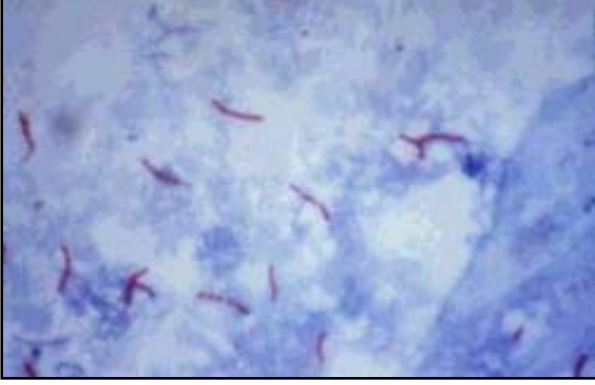
Altı ayda klinik iyileşme, 12 ayda kültür negatifleşmesi sağlanamayan olgular tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir. Tedavi başarısızlığının nedeni; tedaviye uyumsuzluk, intolerans, ilaç direnci ve anatomik defektler (kavitasyon, bronşektazi)'dir.

Bazı hastalarda cerrahi tedavinin tedavi başarısını arttırdığı gösterilmiştir. Cerrahi tedavinin belirli kriterleri olmamakla birlikte adjuvan veya alternatif tedavi olarak akılda tutulmalıdır. Özellikle medikal tedavinin başarısız ya da yetersiz olduğu olgular ve tekrarlayan hemoptizi olan olgularda denenmelidir. Lokalize hastalıkta küratif olabilir. Ayrıca dirençli olgularda medikal tedavi ile kombine edildiğinde başarı oranının arttığı gösterilmiştir.

Kaynaklar:

1. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı; Tüberküloz Klinik Tanı ve Tedavi Rehberi 2011.
2. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı; Türkiye'de Verem Savaşı 2011 Raporu.
3. WHO, The Global Plan to Stop TB 2011-2015.
4. WHO, Global TB Control Report 2010.
5. Iseman MD. A Clinician's Guide to Tuberculosis.
6. WHO, Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update.
7. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.
8. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al., Treatment of Tuberculosis. Official statement of American Thoracic Society and the Centres for Disease Control and Prevention. Am J. Respir Crit Care Med. 2003, 167: 603-662.
9. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. BTS Guidelines-Control and prevention of tuberculosis in United Kingdom: Code of Practice 2000. Thorax 2000; 55: 887-901
10. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı; Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı.

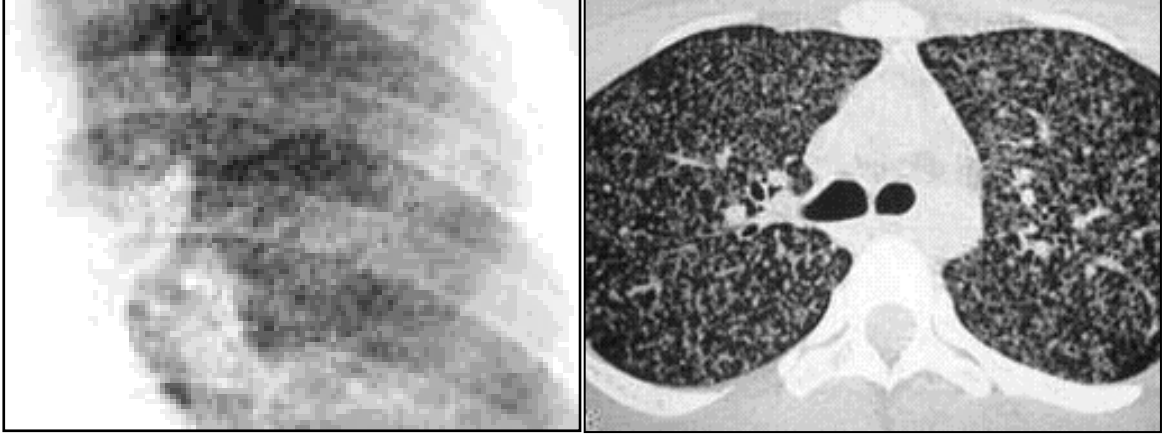
Resim 1. Tüberkülozda direkt bakı: EZN ile boyamada mavi zeminde kırmızı basiller



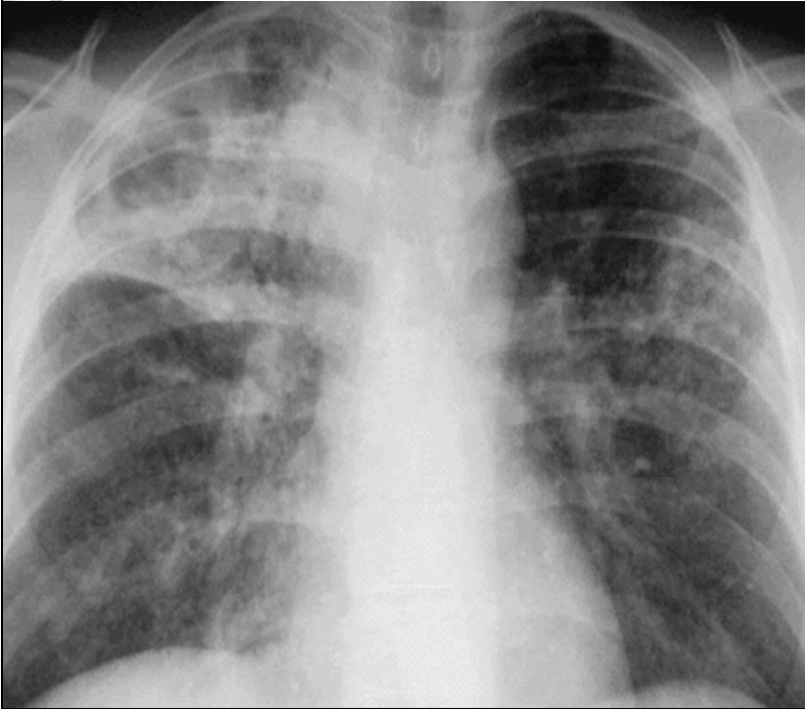
Resim 2. Akciğer dışı tüberküloza tipik bir örnek: Servikal Tüberküloz Lenfadenit



Resim 3. Milier akciğer tüberkülozu: Konvansiyonel film ve Bilgisayarlı Tomografideki görünümü



Resim 4. Yaygın kaviter görünümüyle tipik bir tüberküloz radyolojisi



Resimler Türkiye Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu'nun resmi web sitesinden alınmıştır.