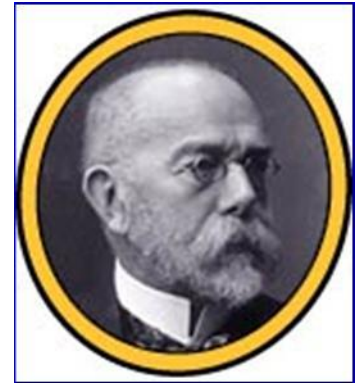


Tüberkülozda Tarama, Temaslı ve Hasta için Laboratuvar Yaklaşımları

Prof. Dr. Erdal İnce

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı**

Mikrobiyoloji

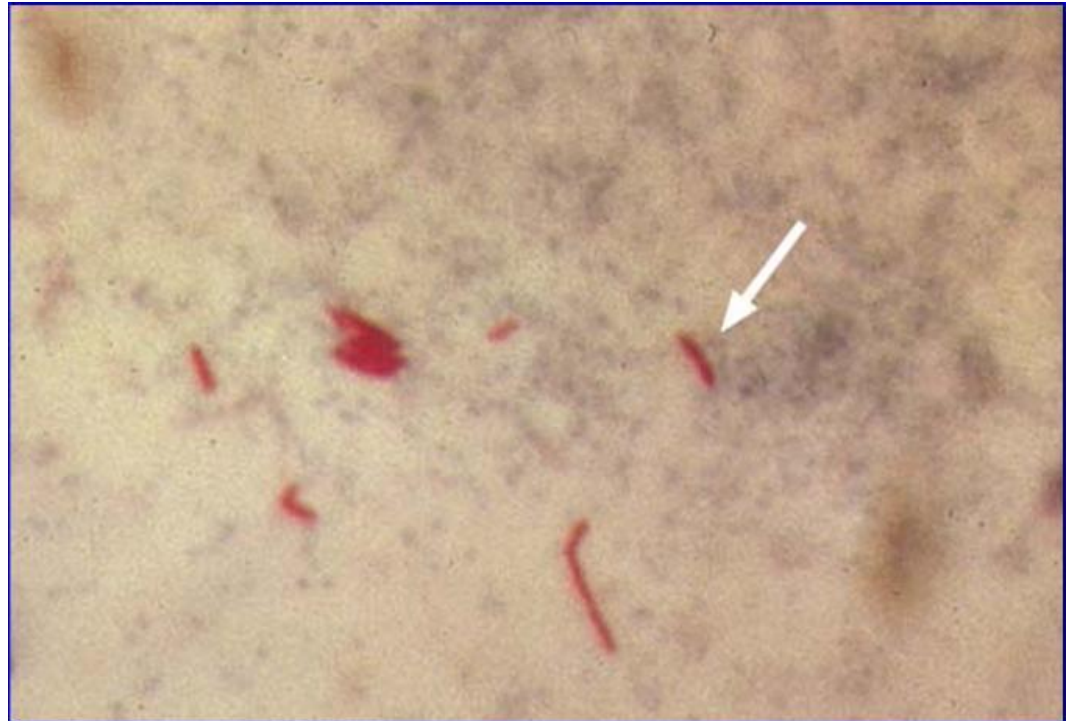


Robert Koch
Basilin keşfi:1882

- Etken: *M. tuberculosis* kompleks

- *M tuberculosis*

- *M bovis*
- *BCG*
- *M africanum*
- *M microti*
- *M canetti*



Epidemiyoloji 2015

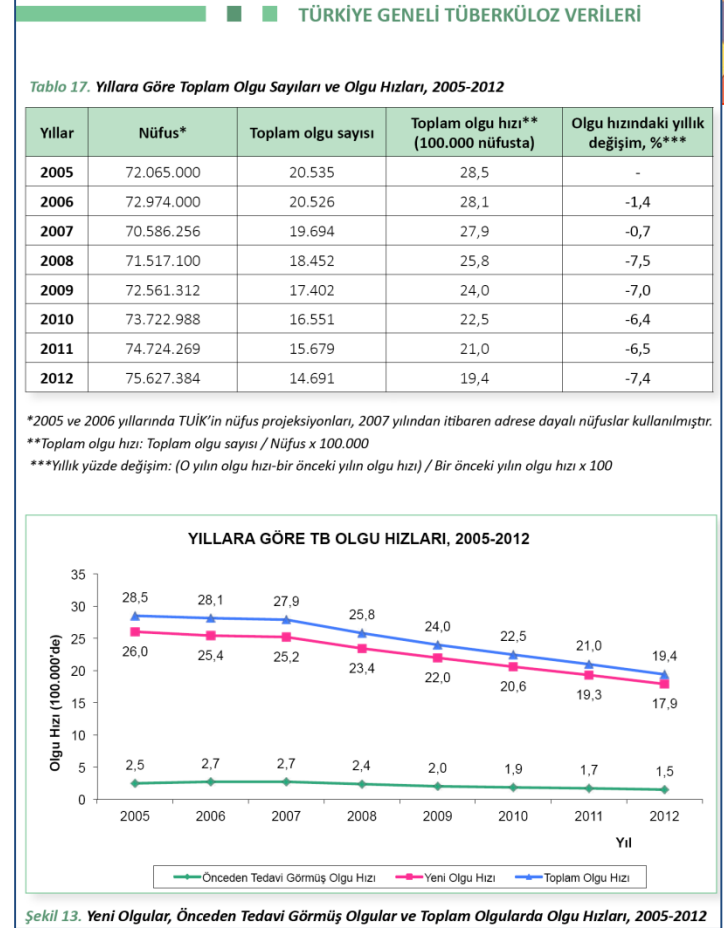
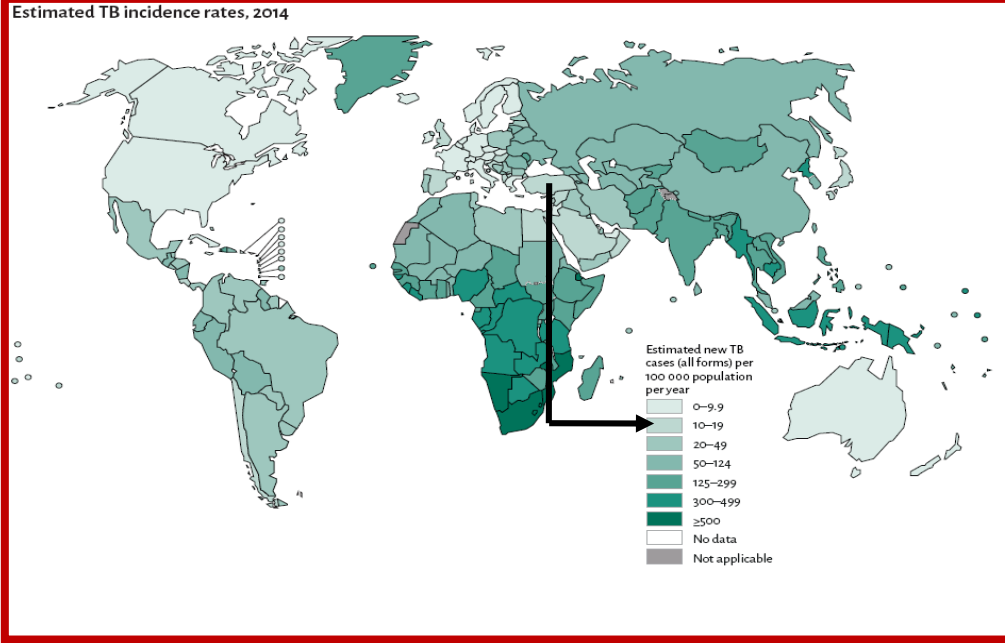


1. Görülme sıklığı artıyor

- Tüm dünyada 2,5 milyar insan enfekte (**latent enfeksiyon**)
- Her yıl
 - Erişkin: 20 milyon hasta: 1.4 milyon ölüm
 - 8,7 milyon yeni hasta
 - 12 milyon tedavi gören hasta
 - **Çocuk: < 15 yaş: 550.000 hasta : 80.000 ölüm (HIV -)**

2. İlaç dirençli tüberküloz artıyor

Ülkelere göre TB insidans hızları (100.000 kişi başına) DSÖ Global Tuberculosis Control 2015 yılı Raporu



Türkiye
Yeni Olgu Hızı
17,9/100.000

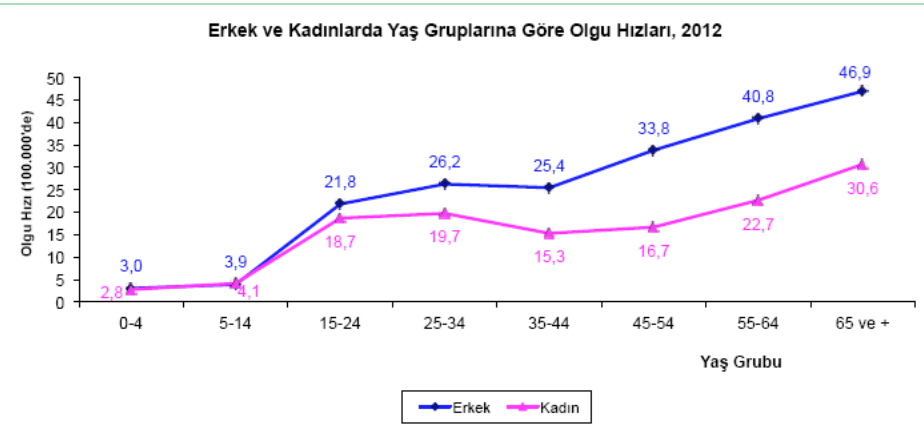
Tablo 21. Toplam TB Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı, 2012

YAŞ	CİNSİYET		Toplam	YAŞ	CİNSİYET		Toplam
	Erkek	Kadın			Erkek	Kadın	
0	13	9	22	50	145	78	223
1	24	19	43	51	142	81	223
2	32	25	57	52	182	88	270
3	14	13	27	53	160	73	233
4	13	17	30	54	122	60	182
5	21	15	36	55	128	60	188
6	35	17	52	56	163	92	255
7	24	16	40	57	147	96	243
8	20	17	37	58	151	75	226
9	15	19	34	59	122	55	177
10	21	19	40	60	116	61	177
11	22	29	51	61	84	64	148
12	23	34	57	62	134	93	227
13	30	36	66	63	97	52	149
14	42	52	94	64	91	61	152
15	48	62	110	65	72	65	137
16	78	101	179	66	80	59	139
17	116	90	206	67	87	69	156
18	116	110	226	68	76	67	143
19	131	109	240	69	64	56	120
20	170	125	295	70	68	52	120
21	176	126	302	71	65	45	110
22	185	148	333	72	97	64	161
23	210	146	356	73	57	48	105
24	175	132	307	74	55	57	112
25	177	118	295	75	50	40	90
26	184	88	272	76	38	54	92
27	182	135	317	77	35	32	67
28	163	151	314	78	65	43	108
29	169	115	284	79	51	33	84
30	162	127	289	80	46	32	78
31	180	141	321	81	28	29	57
32	183	156	339	82	36	35	71
33	155	113	268	83	19	22	41
34	149	103	252	84	14	27	41
35	148	97	245	85	17	9	26
36	130	90	220	86	12	11	23
37	135	89	224	87	5	12	17
38	161	84	245	88	5	5	10
39	148	92	240	89	6	4	10
40	154	90	244	90	5	3	8
41	109	53	162	91	2	2	4
42	156	88	244	92	1	1	2
43	136	66	202	93	2	2	4
44	111	66	177	94	1	-	1
45	129	58	187	95	1	2	3
46	153	55	208	96	1	-	1
47	174	101	275	97	-	2	2
48	155	71	226	98	-	1	1
49	125	59	184	Toplam	8.727	5.964	14.691

2012 YILI, TÜRKİYE

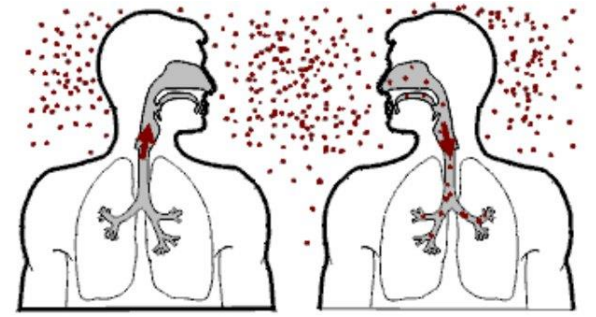
- Toplam hasta sayısı: 14691
- <18 yaş hasta sayısı: 1373
- Oran: %9,4
- 100.000 de 4,4

İN+RFM direnci
Dünya: %4
Türkiye: % 3.4



Şekil 17. Toplam TB Olgularının Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Olguların Hızları, 2012

Bulaşma



- Hava yolu (airborne) ile bulaşır (damlacık yolu ile değil)
 - Partikül: 1-5 mikron
- Erişkin AC tbc olan kişiden çocuğa bulaşır !!!!!!!
- Çocuktan çocuğa veya çocuktan erişkine (genellikle) bulaşmaz
 - Endobronşial sekresyonlarda basil az
 - Kuvvetli öksürük yok

Bulaşıcı çocukluk tüberkülozu

Balgam pozitif tbc
Kaviter tbc
Ağır AC tutulumu
Endobronşial tbc
Larinx tbc
10 yaş üstü tüberküloz

“Bulaş-basili alma”da risk faktörleri

- **Kaynağın özellikleri**
 - Balgam basil pozitif
 - Kaviter AC lezyonu
- **Bulaşma ortamının özellikleri**
 - Uzun temas süresi: EV İÇİ TEMAS



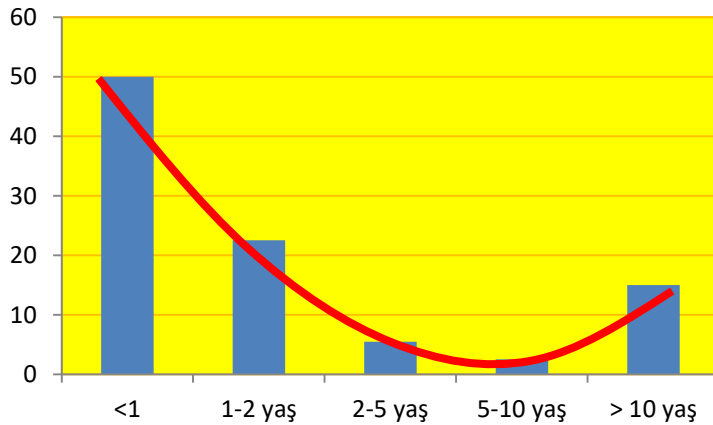
Bulaşmadan sonra hastalık gelişme riski

- Yaşın küçük olması (<5 yaş)
- Yoğun temas: ev içi temas
- Fakirlik ve beslenme bozukluğu
- Akkiz veya doğumsal immün yetersizlik



Enfeksiyonun hastalığa ilerleme durumuna yaşın etkisi

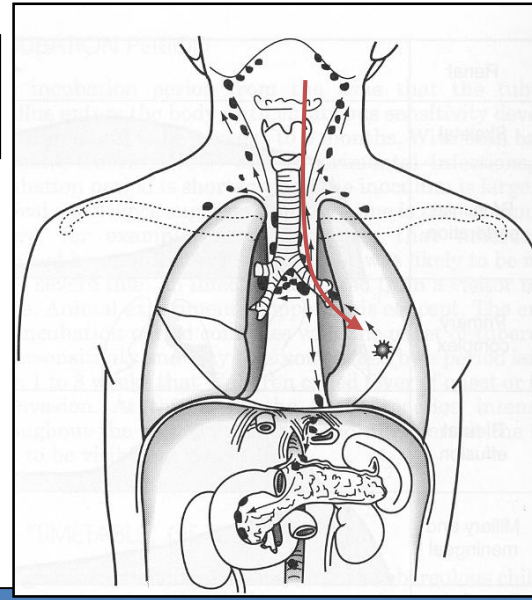
Primer enfeksiyonun yaşı	Hastalık gelişme riski	Pulmoner hastalık	Miliyer hastalık / SSS tüberkülozu
<1 yaş	% 50	% 30-40	% 10-20
1-2 yaş	% 20-25	% 10-20	% 2,5
2-5 yaş	% 5-6	% 5	% 0,5
5-10 yaş	%2-3	% 2	<% 0,5
>10 yaş	% 10-20	% 10-20	<% 0,5



Erişkin için tüm yaşam boyu risk: % 5-10

Am J Resp Crit Care Med. 2006;173:1078-1090

Primer AC tüberkülozu



TEMAS
Basil alınır

Primer hastalık

Basil AC de çoğalır (primer odak)
İnaktive makrofajlarca alınır
Mediastinal lenf bezlerine gider

- Klinik bulgu yok
- Radyolojik bulgu yok
- PPD negatif

T lenfositler duyarlanır ve
makrofaj aktivasyonu

PPD/IGRA pozitifleşir
(3 hafta- 3 ay)

Primer odakta ve
Lenf düğümlerinde
inflamasyon

- Asemptomatik
veya
- Semptomatik/Radyolojik

Lenfohematojen
yayım oluşur

Latent tüberküloz

Reaktivasyon Tüberkülozu



Terminoloji

Tablo 14. Çocuk tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
TDT	Negatif	Pozitif	%90 pozitif
Akciğer grafisi	Normal	Genellikle normal*	Genellikle bulgu vardır**
Fizik bulgular	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır***
Koruyucu ilaç tedavisi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık tedavisi	-	-	Gereklidir

* TDT (+) bir çocukta akciğer grafisinde granülom veya kalsifikasyonlar varsa, bu enfeksiyon olarak değerlendirilir.

** Akciğer dışı TB'li çocuklarda akciğer grafisi normal olabilir.

*** Bazı akciğer TB'li çocuklarda fizik bulgular normal iken akciğer grafisinde bulgu olabilir.

Tüberküloz taraması

- **Temaslı taraması:** Bulaşıcı tüberkülozla temas eden çocuğun bu temastan nasıl etkilendiğini saptamak
- **Latent enfeksiyon araştırılması:** Klinik ve radyolojik olarak tüberküloz hastalığı olmayan bir çocuğun vücudunda tüberküloz basili var mı?
- **Hastalık araştırılması:** Klinik ve radyolojik olarak tüberküloz hastalığı düşünülen çocukta tanıya nasıl gidelim?

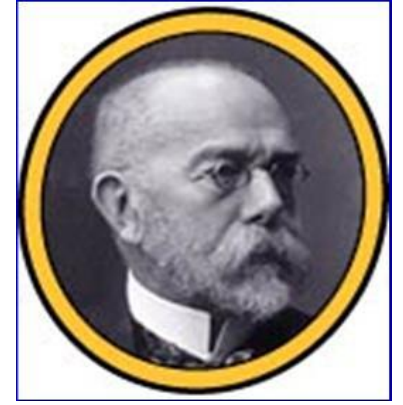
Tüberkülozda Tarama, Temaslı, latent enfeksiyon ve hasta için Laboratuvar Yaklaşımları

1. Öykü ve Fizik muayene
2. Temas öyküsü /aile taraması
3. Radyolojik incelemeler: 2 yönlü AC grafisi
4. İmmunolojik incelemeler
 - PPD
 - IGRA
5. Mikrobiyolojik incelemeler
6. Patolojik incelemeler

PPD deri testi



0.1 mL , 5 TU, PPD solüsyonu
Ön kol iç yüzüne, intradermal
48-72 saat sonra okunur
Endürasyon çapı ile ifade edilir
Transvers çap ölçülür



Robert Koch
PPD bulması: 1890
Safılaştırma ve yaygın
kullanım
1940



PPD okunması: “kalem çizme yöntemi”



Plevra tüberkülozu



PPD değerlendirilmesi

Tablo 18. Ülkemizde tüberkülin deri testi (TDT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri:

BCG'lilerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-14 mm*	BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir. ★
BCG'sizlerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-9 mm*	TDM'lere bağlı olabilir.
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir. ★

Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. ★**

* Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TDT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir. Booster etki olarak adlandırılan bu uygulama **temaslı muayenesinde kullanılmaz** (26).

** **Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (72)] ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelial sistem malignitesi olanlardır.

PPD testindeki yanıřlar

Yalancı negatiflik	Yalancı pozitiflik
<ul style="list-style-type: none">•Teknik: saklama, yapım , okuma•Küçük yaş <3-6 ay•Enfeksiyon: kızamık, boğmaca, vs ...•<u>Ağır tüberküloz</u>•Aşı: canlı virüs aşıları•Kronik hastalık•İmmün yetersizlik: ilaç veya hastalık	<ul style="list-style-type: none">•<u>BCG aşısı !!!!!</u>•NonTbc mikobakteri enfeksiyonları•Okuma hatası

BCG aşısına bağlı yalancı PPD pozitifliği

- BCG aşılması sonrası oluşan PPD yanıtı 0-19 mm arasında değişebilir.
 - Starke JR. Pædiatr Ann 1993; 22: 612-20
- 2 aylık iken yapılan BCG aşılması sonucu oluşan PPD cevabı, ≤ 6 yaş çocukların yaklaşık %5'inde ≥ 15 mm

Table 4. Distribution of tuberculin skin test (TST) responses according to age groups among children with scar.

	0–5 mm	6–10 mm	11–15 mm	16–20 mm	> 20 mm	Total
1-y-old	58 (54.4%)	25 (23.3%)	17 (15.8%)	7 (6.5%)	0	107
2-y-old	60 (50.8%)	25 (22.8%)	23 (19.6%)	4 (3.4%)	4 (3.4%)	118
3-y-old	70 (56%)	24 (19.2%)	22 (17.6%)	9 (7.2%)	0	125
4-y-old	73 (73%)	18 (18%)	7 (7%)	2 (2%)	0	100
5-y-old	59 (59%)	22 (22%)	15 (15%)	2 (2%)	2 (2%)	100
6-y-old	68 (68%)	15 (15%)	13 (13%)	4 (4%)	0	100

SHORT COMMUNICATIONS

Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 1–6-year-old children

A Bozaykut, I Ozahi Ipek, MY Ozkars, L Pulat Seren, E Atay and Z Atay

Zeynep Kamil Education and Research Hospital of Maternity and Children's Diseases, Istanbul, Turkey

False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?

M. Farhat,^{*†} C. Greenaway,^{**} M. Pai,^{*§} D. Menzies^{*}

PPD testine BCG aşılması etkisi

> 240.000 çocuk : erken bebeklikte BCG yapılmış

İlk 10 yıl içinde PPD yanıtı

- % 8.1 ≥ 10 mm
- % 3.7 ≥ 15 mm

BCG aşılması

ilk 10 yıl içinde: PPD cevabını yalancı pozitif yapabilir
10 yıldan sonra: PPD yanıtı üzerine etkisi çok çok az

10 yaştan sonra PPD yanıtı

- %1.4 ≥ 10 mm
- % 0: ≥ 15 mm

Table 7 Modification of effect of BCG vaccination on TST by age of BCG vaccination, interval between BCG and TST, as well as type of TST

Comparison	BCG in infancy			BCG older (after age of 1 year)		
	<i>n</i> subjects (<i>n</i> studies)	Positive TST		<i>n</i> subjects (<i>n</i> studies)	<i>n</i> positive	
		Criteria mm	<i>n</i> (%)		Criteria mm	<i>n</i> (%)
Overall effect from all studies	240 203 (24)	10+	20 406 (8.5)	12 728 (12)	10+	5 314 (41.8)
By interval						
≤ 10 years	234 464 (16)	10	4 930 (8.7)	3 128 (7)	10	5 123 (43.3)
> 10 years	5 739 (8)	10	56 (1.0)	898 (5)	10	191 (21.2)
By TST size	71 289 (13)	10–14	3 297 (4.6)	3 660 (8)	10–14	725 (19.8)
		15+	1 340 (1.9)		15+	708 (19.4)
By interval and TST size						
≤ 10 years	170 401* (9)	10–14	13 854 (8.1)	3 128* (6)	10–14	649 (20.7)
		15+	6 346 (3.7)		15+	665 (21.3)
> 10 years	5 271 (5)	10–14	73 (1.4)	532 (2)	10–14	59 (11.1)
		15+	0 (0)		15+	43 (8.1)
By type of TST						
5TU PPD5	170 401 (13)	10+	15 878 (9.3)	11 913 (10)	10+	4 622 (39.0)*
1TU RT23	39 791 (6)	10+	2 701 (6.8)	—	—	—
2TU RT23	30 011 (5)	10+	2 056 (6.9)	815 (2)	10+	597 (73.3)*

Birden fazla yapılan BCG aşısı PPD yanıtını artırır

- PPD yanıtını artırır: 15-20 mm

Ildirim I, Hacimustafaoglu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Bacillus Calmette-Guerin vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1060–1063

ORIGINAL ARTICLE

Effect of number of BCG vaccination on tuberculin induration size

Zuhal Gundogdu, Metin Aydogan, Emin Sami Arisoy and Ayse Sevim Gokalp

Faculty of Medicine, Child Health and Diseases, Kocaeli University, Umuttepe Campus, Kocaeli, Turkey

Aim: The aim of this study is to interpret purified protein derivative (PPD) induration sizes with respect to the number of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) scars.

Methods: We have considered 1879 school children between the ages of 7 and 14 years from seven primary schools in Kocaeli, Turkey. Children were injected with 5TU 0.1 mL PPD and induration sizes were measured at 72 h. Number of BCG scars, PPD application dates and induration sizes were recorded for each pupil. This study was also evaluated further for 312 households.

Results: The mean diameter of PPD induration size for 0, 1, 2 and 3 BCG vaccination scars were 1.43 mm (95% confidence interval (CI): 0.84–2.02), 6.39 mm (95% CI: 5.91–6.87), 10.46 mm (95% CI: 10.04–10.88) and 11.35 mm (95% CI: 9.36–13.34), respectively. Furthermore, 90% and 95% percentiles of PPD induration size for 0, 1, 2 and 3 vaccinations were 10 and 12 mm, 16 and 19 mm, 17 and 19 mm and 19.2 and 20 mm, respectively. There was evidence for a linear trend across from 0 to 3 BCG vaccinations, indicating that mean induration size increases with the number of vaccination scars. The size of indurations directly correlated with the number of vaccination scars, PPD induration size of children with no vaccination scar was quite small and it was generally less than 5 mm.

Conclusion: This study shows the importance of the number of BCG scars in the determination of PPD induration size limit when tuberculosis infection is evaluated.

Key words: Bacillus Calmette-Guérin; tuberculin skin test; tuberculosis.

SB Gülnar and BU Bulut, Department of Pediatrics, Division of Social Paediatrics, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

Acta Paediatr 86: 549, 1997

CORRESPONDENCE SECTION

Influence of BCG vaccination on tuberculin reactivity in healthy Turkish school children

Non tbc mikobakteri enfeksiyonlarının PPD yanıtına etkisi

INT J TUBERC LUNG DIS 10(11):1192-1204
© 2006 The Union

REVIEW ARTICLE

False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?

M. Farhat,^{*†} C. Greenaway,^{**} M. Pai,^{*§} D. Menzies^{*}

- 18 çalışmanın metanalizi , 1.169.105 kişi
- Etki oranı ülkelerdeki NTM enfeksiyon insidansına göre değişir: %0,1-2,3



NTM enfeksiyonlarının yalancı pozitif PPD yanıtı oluşturması seyrek bir durumdur

Hastalık ağırlık derecesi PPD cevabını etkiler

- Hastalık ağırlık derecesi arttıkça yalancı negatiflik artar, tanı değeri düşer

- Lenfadenit tbc
- AC tbc
- Tbc menenjit
- Miliyer tbc
- Konjenital tbc



% 20 negatif

%50 negatif

Hemen daima negatif

**Tüm hastaların ~ % 20'de PPD negatiftir (%10-40)
Bu hastaların çoğunda anti-tbc tedavi ile test pozitive döner**

Kronik hastalıklar ve immün bozukluklar ppd yanıtını etkiler

- **≥10 mm**
 - Kronik böbrek yetmezliği *
 - Diabetes mellitus
 - Malnutrisyon
 - Hodgkin hastalığı*
 - Vs..
- **≥5 mm**
 - HIV
 - Konjenital ve akkiz immün yetmezlikler
 - 15-30 günden aydan uzun ≥15 mg/gün steroid kullanımı

PPD yanıtının pozitif dönüşümü (konversiyon)

- PPD negatif kişinin



- PPD testinin pozitive dönmesi
- ≥ 5 mm olan PPD yanıtının, ≥ 6 mm artış göstermesi

NEDENİ:

- Tüberküloz bulaşması
- NTM geçirmesi sonucu
- BCG aşılması yapılması

BCG aşısı olamadan, son 2 yıl içinde konversiyon:

yeni oluşmuş bir tüberküloz bulaşı için anlamlı (kesin değil) kabul edilir

PPD pekiştirme (booster) etkisi

- İlk PPD testi negatif bir kişiye 1-3 hafta içinde ikinci kez yapılan PPD testinin pozitif olmasıdır
- **Kullanım yeri:**
 - Yıllık TBC taraması yapılacak kişilerde PPD negatif ise: HIV, biyolojik ajan, sağlık çalışanı
 - Hastalık düşünülüyor ilk PPD testi negatif çıktı
 - **Temaslı taramasında kullanılmaz !!!!!!!!!!!!!!!**



PPD (+)



PPD (-)

1-3hf



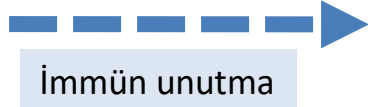
PPD (+)

- Menzies D. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:15-21

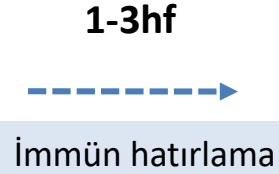
Booster – konversiyon



PPD (+)



PPD (-)



PPD (+)

Booster



PPD (-)

her hangi bir zaman

- Yeni enfeksiyon
- Myc Tbc kompleks
 - BCG
 - NTM enfeksiyonu

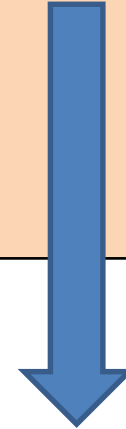


PPD (+)

Konversiyon

PPD testi

Yalancı negatiflik	Yalancı pozitiflik
<ul style="list-style-type: none">•Teknik: saklama, yapım , okuma•Küçük yaş <3-6 ay•Enfeksiyon: kızamık, boğmaca, vs ...•Ağır tüberküloz•Aşı: canlı virüs aşıları•Kronik hastalık•İmmün yetersizlik: ilaç veya hastalık	<ul style="list-style-type: none">•<u>BCG aşısı !!!!!</u>•<u>NonTbc mikobakteri enfeksiyonları</u>•Okuma hatası



IGRA TESTLERİ, 2002

İnterferon gamma salınım testleri (IGRA), 2002

İki İGRA testi var;

1. **QuantiFERON-TB gold In-Tube (QFT-GIT)** (Avustralya)
2. **T-SPOT.TB** (İngiltere)

– Her ikisi de FDA onaylı

İnterferon gamma salınım testleri (IGRA)

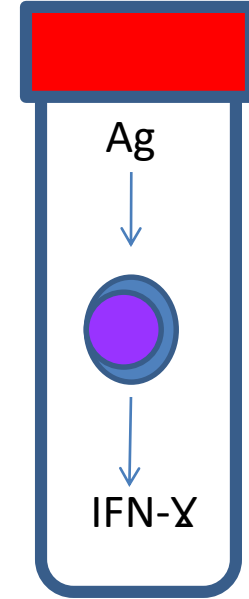
Vücut dışına alınmış T lenfositlerinin *M tuberculosis in* içerdiği, BCG aşısının içermediği antijenler ile uyarılması ile salgıladıkları IFN gamma miktarının ölçümüdür

- **Kullanılan antijenler (RD1 gen)**

- Esat-6 (Early Secreted Antigenic Target -6)
- CFP-10 (Culture Filtrate Protein-10)
- TB7.7

- **Kullanılan antijeni içeren mikobakteri türleri**

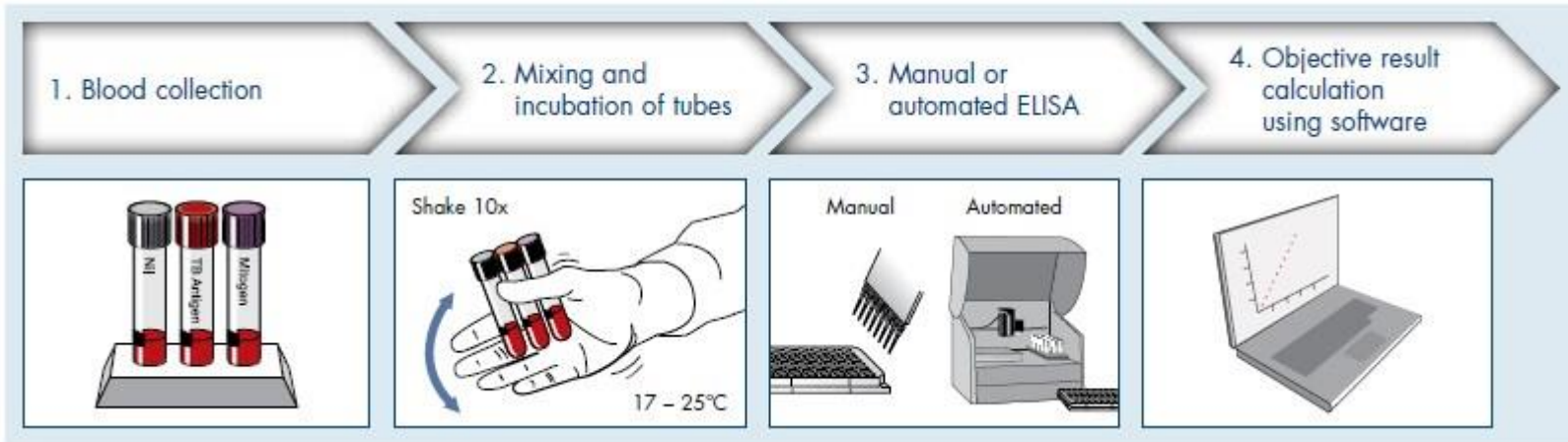
- *M tuberculosis*
- *M bovis*
- NTM: *M kansasii*, *M marinium*, *M szulgai*, *M flavescens*



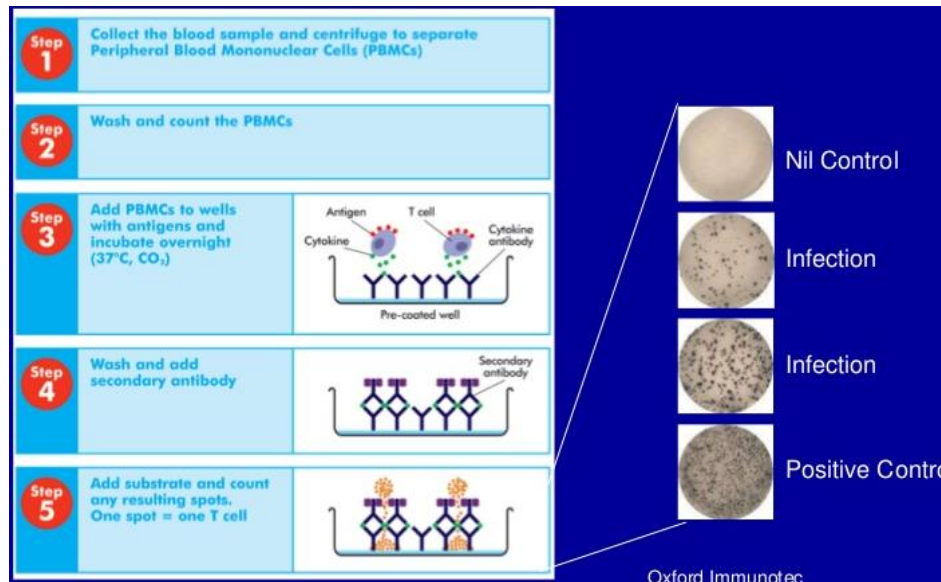
BCG AŞISINDAN ETKİLENMEZ

PPD - T hücre kökenli IFN γ salınım testleri (IGRA)

QuantiFERON-TB gold In-Tube (QTF-GIF)



T-SPOT.TB



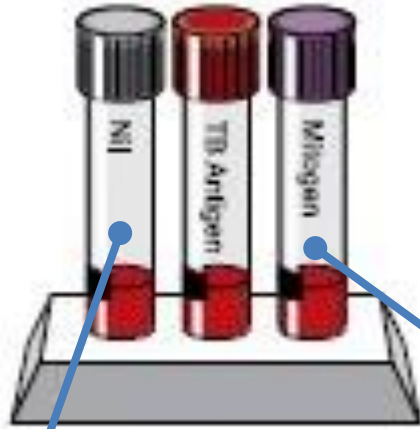
IGRA test sonucu

1. Pozitif

2. Negatif

3. **Belirsiz: indetermine sonuç:** test güvenilir olarak çalışmıyor

- Nil tüpte: IFN gamma bazal değeri yüksek
- Mitojen tüpte: PHA uyarısına anormal yanıt



Bazal IFN düzeyi

PHA ile IFN yanıtı

İki IGRA testi arasında klinik kullanımda fark var mı?

- QFT-GIT
 - TSPOT. TB
- } Pratik anlamda fark yoktur
- İmmün bozukluk olanda (HIV) TSPOT.TB tercih edilebilir

IGRA testi yaştan etkilenir

yalancı negatif

5 yaş altında tanı değeri düşer

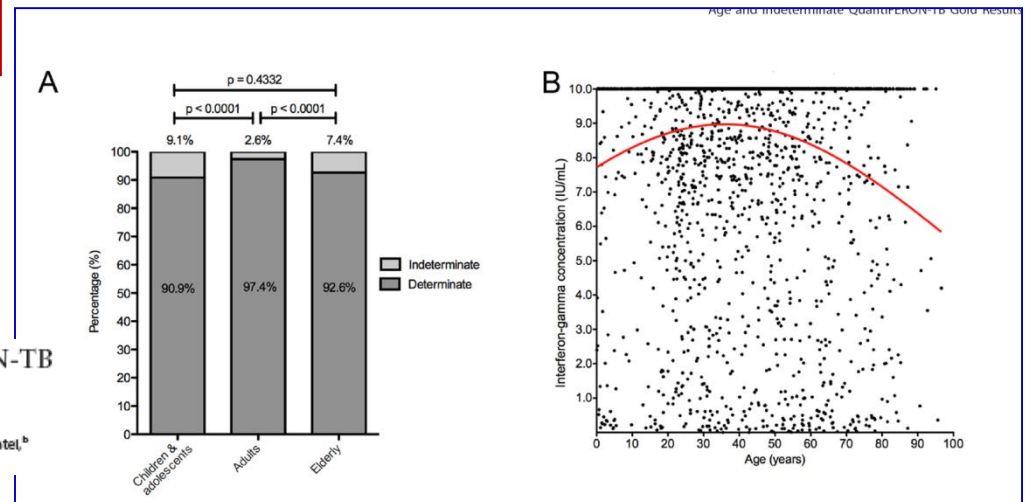
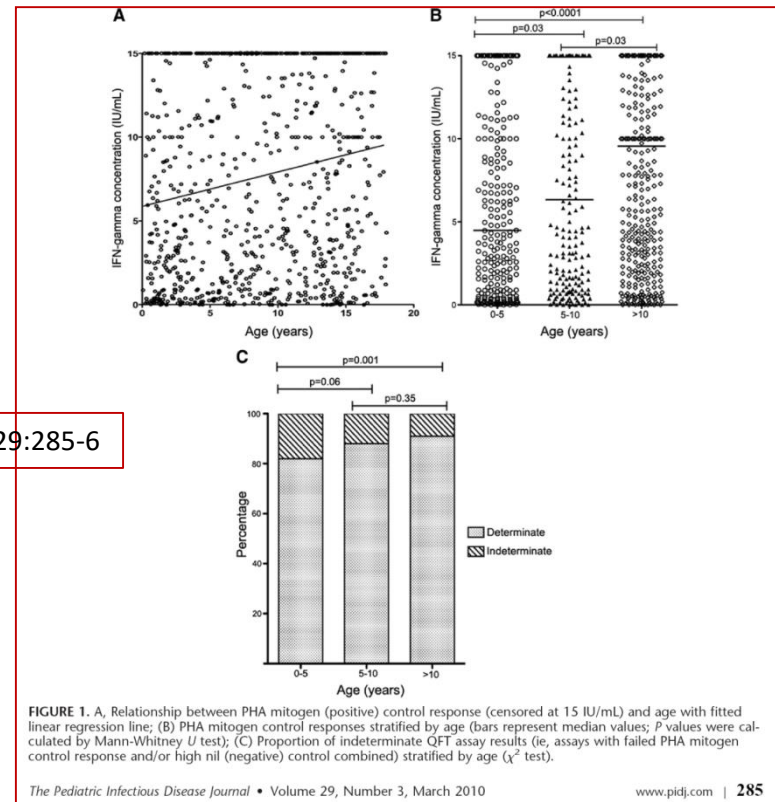


Lenfositin uyarılmaya yanıtının iyi olmaması ile ilgili



5 yaş altı
BCG etkisi ile PPD yalancı pozitifliğinin en sık olduğu dönem

Connell TG. PIDJ. 2010;29:285-6



Extremes of Age Are Associated with Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Assay Results

Marc Tebruegge,^{a,b,c,d} Hans de Graaf,^a Priya Sukhtankar,^a Paul Elkington,^{a,c,f} Ben Marshall,^{a,c,f} Helmut Schuster,^{g,h} Sanjay Patel,^b Saul N. Faust^{a,b,c,e}

IGRA testi ülkedeki tüberküloz insidansından etkilenir

- Ülkede tbc insidansı yüksek ise
- Latent tbc insidansıda yükselir



- Bu nedenle hastalık tanısında spesifitesi düşer

— %80-85 → <%50

Örnekleme uygunsuzluğu IGRA test sonucunu etkiler: **yalancı negatiflik**

- **Kan örneği uygun koşullarda gönderilmez ise test iyi çalışmaz**
 - 8 saat içinde işleme girmesi gerekir
 - 6 saatlik gecikmede %19, 12 saatlik gecikmede %22 yalancı negatiflik
- **Kan yüksek dış ısıya maruz kalırsa test çalışmaz**

- Herera V. J Clin Microbiol. 2010;48:2672-6
- Gaur RL. J Clin Microbiol. 2013;51:3521-6

IGRA testi PPD cilt testinden etkilenir mi?

Yalancı pozitiflik

INT J TUBERC LUNG DIS 11(7):788-791
© 2007 The Union

Booster phenomenon of QuantiFERON-TB Gold after prior intradermal PPD injection

H. Igari, A. Watanabe, T. Sato

Division of Control and Treatment of Infectious Diseases, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

SUMMARY

SETTING: University medical school in Japan.

OBJECTIVE: To clarify the influence of prior intradermal purified protein derivative (PPD) injection on QuantiFERON-TB Gold (QFT-G).

DESIGN: Ninety-seven sixth-year university medical students aged 20–29 years concurrently underwent QFT-G and tuberculin skin test (TST). The first negative QFT-G and the first TST <15 mm were followed by a second QFT-G one month later.

RESULTS: Five of the 97 (5%) subjects tested positive for the first QFT-G. Thirty-three underwent a second QFT-G, five of whom (15%) turned positive, demonstrating the booster phenomenon of QFT-G.

CONCLUSIONS: Prior intradermal PPD injection may boost QFT-G. Further studies of the diagnostic significance and immunological mechanisms of this phenomenon are needed. For clinical application, especially during contact screening, QFT-G should be evaluated while keeping in mind the possible influence of prior PPD intradermal injection.

KEY WORDS: QuantiFERON-TB Gold; purified protein derivative; latent tuberculosis infection; booster phenomenon

Negatif IGRA yanıtı olanların %15' de PPD aşısı sonrası IGRA yanıtı pozitif hale gelmiş

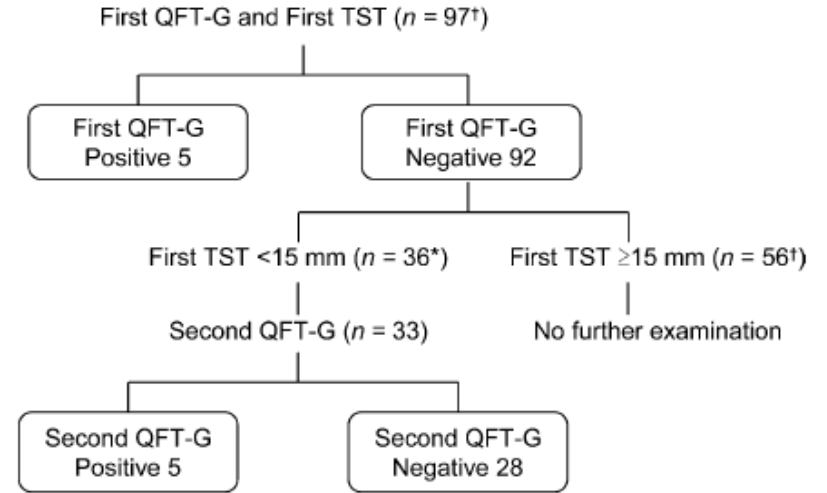


Figure 1 Flow chart of the study. Ninety-seven sixth-year university medical students underwent first QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) and first tuberculin skin test (TST). Thirty-three of the first QFT-G negative and first TST <15 mm underwent a second QFT-G one month later: 5 (15%) turned positive. *Three chose not to continue further examinations. †Two had received INH chemoprophylaxis in the past. QFT-G = QuantiFERON-TB Gold; INH = isoniazid; TST = tuberculin skin test; BCG = bacille Calmette-Guérin.

IGRA testi PPD cilt testinden etkilenir mi?

Yalancı pozitiflik

- PPD testi IGRA testi yanıtını pekiştirebilir
- Bu etki PPD testinden 3. gününden başlar ve 3 aya kadar devam eder.
- **İki test birlikte yapılacak ise; IGRA testi için kan örneği PPD testinden sonraki 3 gün içinde alınmalıdır.**
 - van Zyl-Smith RN. Plos One 2009;4:e8517

IGRA testi örnek tekrarı: sonuçların tutarlılığı nedir?

yalancı pozitiflik – yalancı negatiflik

- **Aynı örneklerin iki kez çalışılması:** 543 kişi, iki kan örneği alınıyor, aynı laboratuvarında çalışılıyor: hastaların %8'de iki test sonucu farklı bulunuyor.
 - Gaur RL. J Clin Microbiol 2013;51:3521
- **Aynı örneklerin farklı laboratuvarında çalışılması:** 97 örnek, 3 farklı laboratuvarında çalışılmış: hastaların %11,3'de birbirinden farklı sonuç.
 - Whitworth WC. PLoS One. 2012;7:e43790:
- **Pozitif çıkan kişilerde ikinci kez test tekrarı:** ABD, 9000 Sağlık Çalışanı, 1yıl sonu değerlendirme
 - PPD konversiyonu:%0,4
 - IGRA pozitifleşmesi:%4,4: çoğu (%80) yalancı pozitiflik
 - Dorman SE. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:77

PPD ve IGRA karşılaştırılması

PPD	IGRA
<u>Uzun süredir kullanılan ve yorumlanan test, 1940</u>	Daha yeni bir test, 2002
3 aydan küçüklerde iyi çalışmaz	<u>5 yaş altında iyi çalışmaz</u>
BCG aşılmasından etkilenir	<u>BCG aşılmasından etkilenmez</u>
Ucuz	Pahalı
2 aşamalı	Tek aşamalı

- Yalancı pozitiflik ve negatiflik var
- İmmün bozuklukta yalancı negatiflik artar
- Ağır hastalıkta yalancı negatiflik artar
- Enfeksiyon ve canlı aşılardan olumsuz etkilenir

PPD VE IGRA: ENFEKSİYON VE HASTALIK AYIRIMI YAPAMAZ

PPD ve IGRA kullanımı

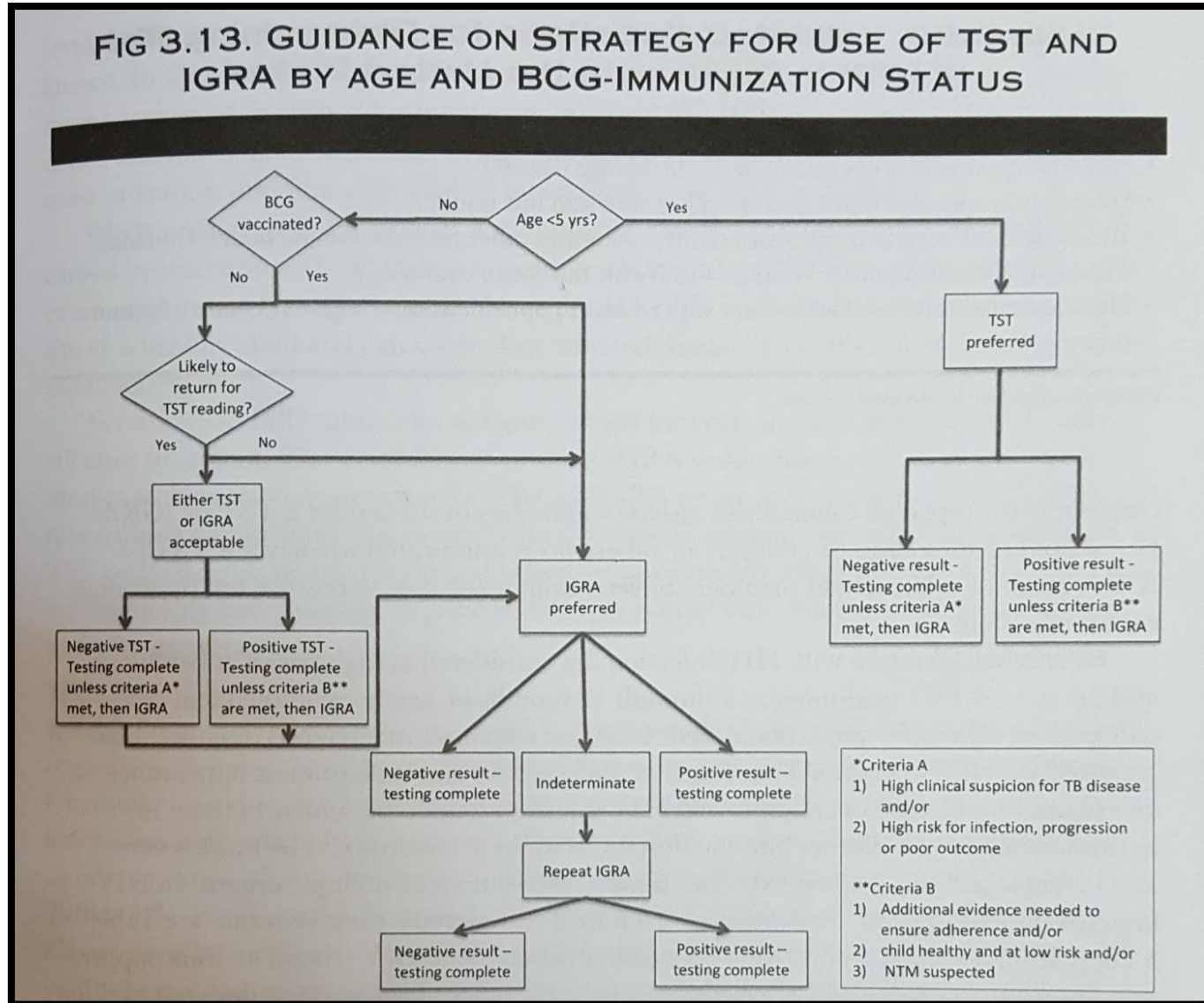
1. Temaslı taraması
2. Latent enfeksiyon araştırılması
3. Hastalık tanısı araştırması



Bu üç durumda da

Her iki test belirli endikasyonlarla kullanılır

Red Book, AAP, 2015, PPD ve IGRA kullanım önerisi



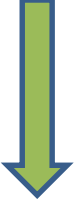
IGRA testi kullanım önerisi, AAP, 2015

PPD	ENFEKSİYON VE HASTALIK ARAŞTIRILMASINDA KULLANILIR			
	Güvenilirliği az			
YAŞ	<3 ay	3 ay-3 yaş	3-4 yaş	≥ 5 yaş
	Güvenilmez	???	Enfeksiyon ve hastalık araştırılması için kullanılabilir	ENFEKSİYON VE HASTALIK ARAŞTIRILMASI İÇİN KULLANIMI ÖNERİLİR

CDC: IGRA kullanım kriterleri

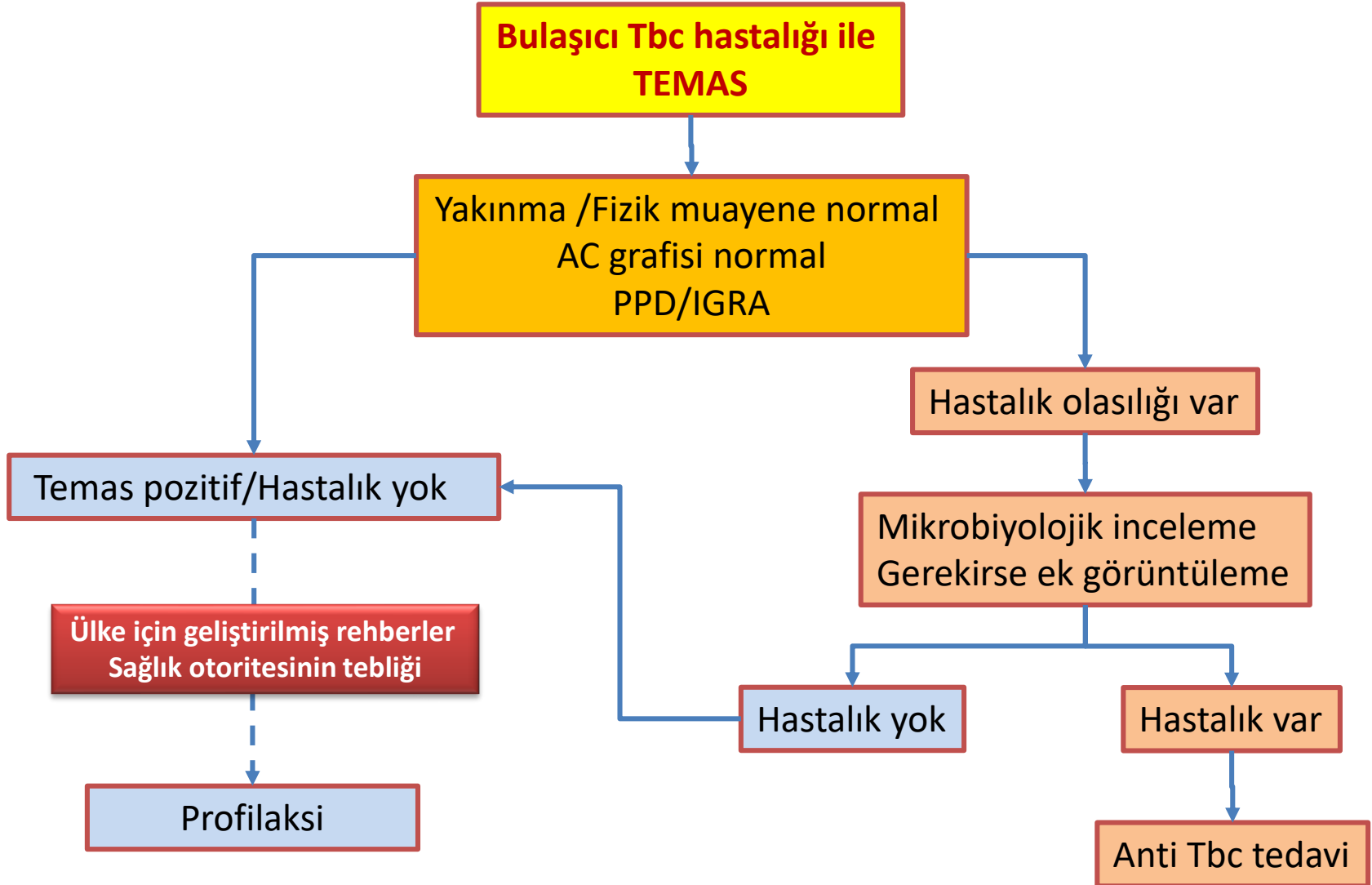
- **PPD nin kullanıldığı her endikasyonda IGRA kullanılabilir**
- **IGRA tercih edilir**
 - BCG aşılması yapılmış kişilerde
 - Test için geri dönüş olasılığı düşük kişilerde
- **PPD tercih edilir**
 - 5 yaşından küçük çocuklarda
- **Her iki testin rutin kullanımı önerilmez, ancak her iki testin belli durumlarda kullanılması yararlı olabilir:**
 - **İlk test negatif ise ve:**
 - Enfeksiyon riski yüksek, enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski yüksek veya kötü gidişli hastalık riski yüksekse (ör: HIV veya <5 yaş bulaşıcı tüberkülozla temas etmiş çocuk)
 - İkinci bir test sonucunun pozitif olması enfeksiyon kanıtını artıracığı düşünülüyorsa
 - **İlk test pozitif ise ve:**
 - Karar vermede ikinci bir kanıtın enfeksiyonu kabullenmede ve tedavi uyumunu artırıcı olduğu düşünülüyorsa (örneğin BCG aşısı olan bir kişi)
 - Enfeksiyon riski düşük, enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski düşük kişide enfeksiyon için ikinci bir kanıt aranıyorsa.
 - **İlk IGRA testi sonuç vermiyorsa IGRA tekrarlanabilir veya PPD yapılabilir.**

PPD ve IGRA sonucunu birbirini tutmuyor

- Sonuçların birbirini tutmaması:
 - PPD+/IGRA- : %10-40: sadece BCG etkisi mi ????
 - PPD-/IGRA+: nadir
- 
- **Hastaya göre karar vermek gerekir**
 - Risk yüksek ise birinin pozitifliği yeter
 - Risk düşük ise her ikisinin pozitif olması tercih edilir

TEMASLI DEĞERLENDİRİLMESİ

Temaslı değerlendirilmesi



Temas durumu ve temas profilaksisi (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi, 2014)

- PPD dikkate alınmadan
- Profilaksi süresi 6 ay INAH

Bulaşıcı tüberküloz ile temas

Semptom
Klinik bulgu
Radyolojik bulgu
PPD / ~~IGRA~~

Hastalık yoksa

Isoniazid profilaksisi

- 2-3 ay aralıkla kontrol
- Hastalık şüphesi oluşursa yeniden AC grafisi ile değerlendirir

Hastalık varsa

Anti Tbc tedavi

ABD uygulaması

- PPD pozitif: ≥ 5 mm
- Profilaksi süresi 9 ay INAH

Temas
Semptom/FM
Radyoloji
PPD/IGRA

Hastalık yok

PPD/IGRA negatif

PPD /IGRA pozitif

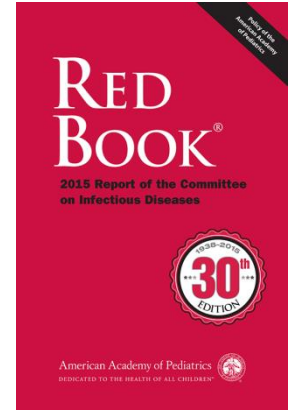
< 5 yaş

≥ 5 yaş

9 ay profilaksi

Profilaksi başla (Window profilaksi)
10 hafta sonra PPD/IGRA tekrarı
• pozitifleşirse devam et
• negatif ise profilaksiyi kes

Profilaksi başlama
10 hafta sonra PPD/IGRA tekrarı
• pozitifleşirse profilaksi başla
• negatif ise profilaksi başlama



Kanada uygulaması

- PPD pozitif: ≥ 5 mm
- Profilaksi süresi 9 ay INAH

Temas
Semptom/FM
Radyoloji
PPD

Hastalık yok

PPD negatif

PPD pozitif

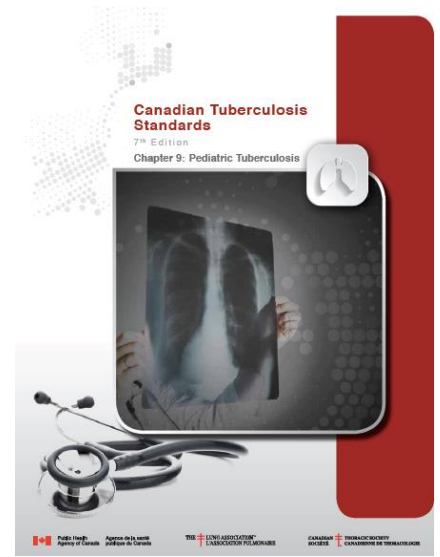
< 5 yaş

≥ 5 yaş

9 ay profilaksi

Profilaksi başla (Window profilaksi)
10 hafta sonra PPD/IGRA tekrarı
• pozitifleşirse devam et
• negatif ise profilaksiyi kes

Profilaksi başlama
10 hafta sonra PPD/IGRA tekrarı
• pozitifleşirse profilaksi başla
• negatif ise profilaksi başlama



İngiltere uygulaması

- PPD pozitif: ≥ 5 mm
- Profilaksi süresi 9 ay INAH

Temas
Semptom/FM
Radyoloji
PPD/IGRA

Hastalık yok

PPD/IGRA negatif

PPD /IGRA pozitif

≤ 2 yaş

> 2 yaş

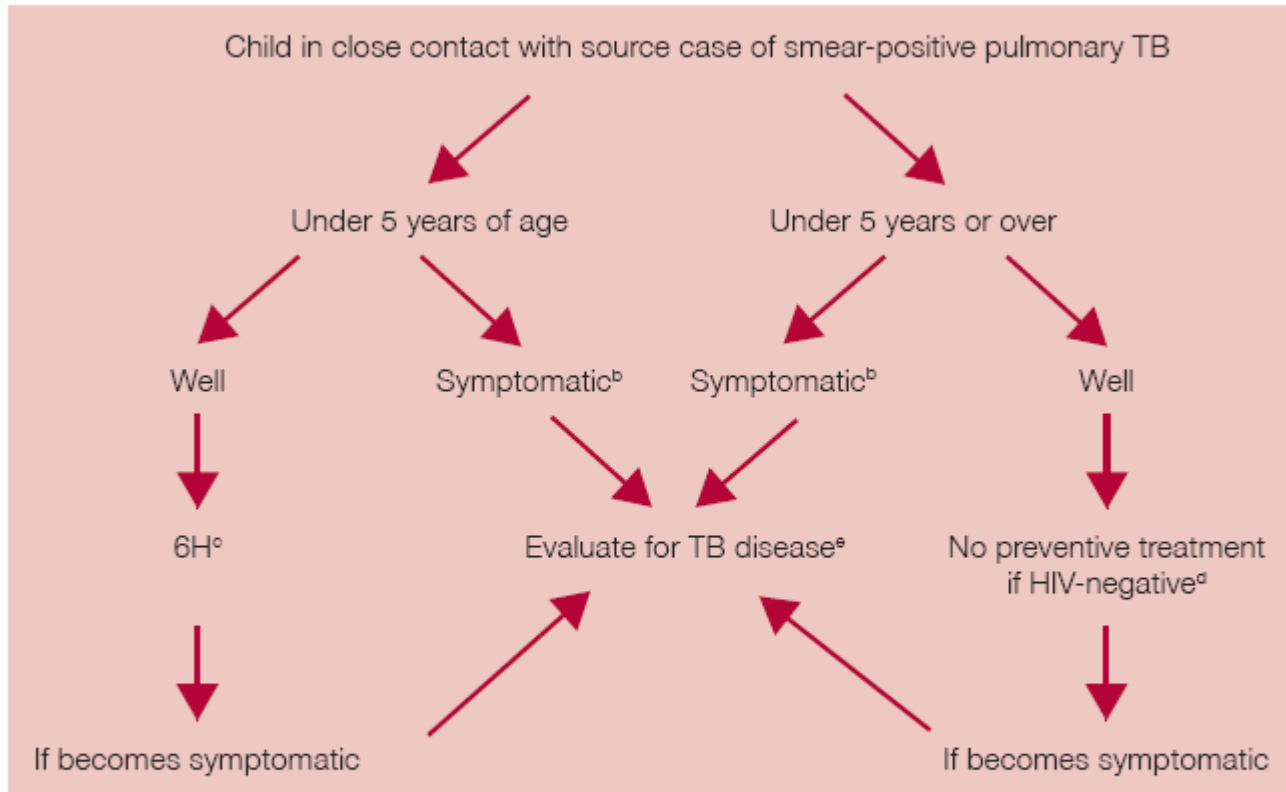
9 ay profilaksi

Profilaksi başla (Window profilaksi)
10 hafta sonra PPD/IGRA tekrarı
• pozitifleşirse devam et
• negatif ise profilaksiyi kes

Profilaksi başlama
10 hafta sonra PPD/IGRA tekrarı
• pozitifleşirse profilaksi başla
• negatif ise profilaksi başlama

WHO, temaslı değerlendirilmesinde önerisi

Figure 1. Symptom-based screening approach to child contact management^a



^a As discussed in Chapter 3, all children diagnosed with TB disease should be promptly treated and reported to the NTP.

^b If TB disease is suspected, refer to Chapter 3.

^c Isoniazid 10 mg/kg (7–15 mg/kg) daily for 6 months.

^d If HIV-positive, isoniazid daily for 6 months is indicated regardless of age.

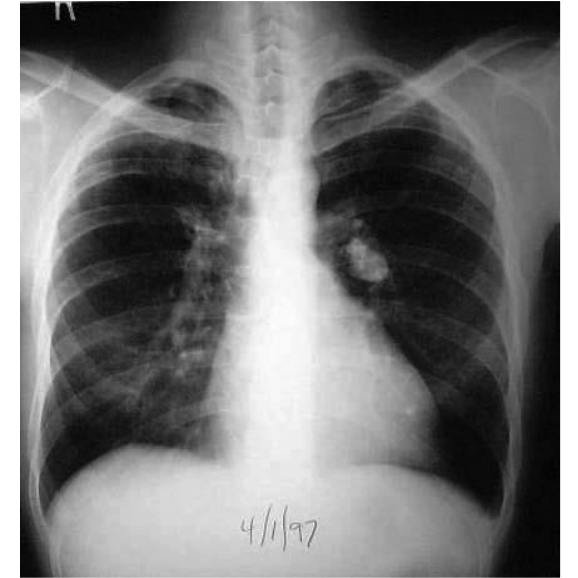
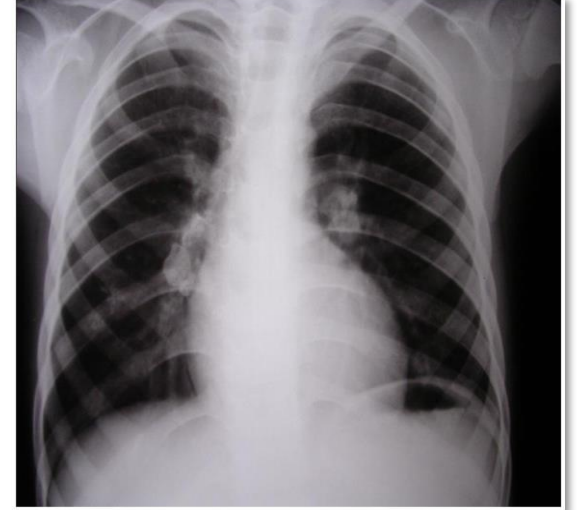
^e If the child is diagnosed with TB disease, anti-TB treatment is started and the child is registered with the NTP.

If TB disease is excluded, the child needs to be considered for eligibility for IPT.

LATENT TÜBERKÜLOZ (ENFEKSİYON) ARAŞTIRILMASI

Latent enfeksiyon tanısı

- Semptom: yok
- Fizik inceleme: normal
- Radyolojik değerlendirme: **normal/kalsifikasyon**
- PPD ve/veya IGRA: pozitif



Latent enfeksiyonu göstermede iki testin durumu nasıldır

Özellik	PPD	IGRA
BCG (-), spesifite	95-100	90-95
BCG (+), spesifite	49-65	89-100

- Bu verilerin oluşturulduğu çalışmalarda hastalar > 5 yaş
- **AŞILI çocuklarda latent enfeksiyonu göstermede IGRA testi daha spesifik**



Daha az latent enf tanısı konulmasını sağlar

Latent enfeksiyon ve koruyucu ilaç tedavisi (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi, 2011)

ERİŞKİN

ÇOCUK

Tablo 17. Türkiye'de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gereken risk grupları

15 yaşından küçük TDT pozitif çocuklar	Çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur ve yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir.
TDT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TDT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler*	Bu grup hastada TDT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.
Bulaştırıcı TB hastası teması ve 35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TDT yapılır. Negatif bulunursa ve BCG aşısı yapılmamışsa bu aşı yapılır; pozitif bulunursa birşey yapılmaz.

* **Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (72)] ve diğer bağışıklığı baskılayan tedavi verilen durumlar, retiküloendotelial sistem malignitesi olanlar.

8.3. ÇOCUKLARDA TÜBERKÜLOZ KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ (4, 76, 86, 87)

- Koruyucu tedavi, bulaştırıcı hasta teması ya da latent TB enfeksiyonu olan çocuklara verilir.
- Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90'dır ve etkisinin 19 yıla dek sürdüğü gösterilmiştir.
- Başlangıçta pozitif olan TDT koruyucu tedavi sonrası halen pozitifdir, genellikle değişiklik beklenmez ve tedavi sonrası TDT kontrolü gerekmez.

Çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları:

- Bulaştırıcı tüberkülozlu hasta ile yakın teması olan çocuklar (tüberküloz hastası değilse, TDT sonucuna bakılmaksızın koruyucu tedavi verilir).
- Tüberküloz hastalığı olmayan TDT pozitif 15 yaş altı çocuklar (latent tüberküloz enfeksiyonu)
 - ✓ BCG aşısızlarda 10 mm ve üzeri,
 - ✓ BCG aşılarında 15 mm ve üzeri,
 - ✓ Bağışıklığı baskılayan hastalığı olan ya da bağışıklığı baskılayan tedavi alanlarda 5 mm ve üzeri.
- Tüberkülozlu anneden doğan bebekler.
- TDT konversiyonu (arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TDT en az 6 mm artan ve pozitifleşenler).

Latent tüberküloz tanısı ve ilaç tedavisi (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi)

1. **Temas:** Bulaştırıcı tüberküloz ile yakın temasta olan asemptomatik çocuk
2. **15 yaş altı çocuklar**
 - **BCG aşısı yok: 10 mm ve üzeri PPD**
 - **BCG aşısı var 15 mm ve üzeri PPD**
3. **Tbc hastalığı riski artışı:** bağışıklık bozukluğu olanda ppd ≥ 5 mm
 1. Uzun süre (2-4 hafta) steroid kullanılacak hastalar: 15 günden uzun
 2. TNF alfa antagonisti ilaç kullanılacak hastalar
 3. HIV hastaları
 4. Organ nakli olacak hastalar
4. **PPD konversiyonu:** son iki yıl içinde (BCG aşısı olmadan) PPD değeri 6 mm ve üzerinde artış gösterenler ve PPD negatif iken pozitifleşenler
5. **AC grafisinde kalsifikasyon:** tedavi edilmemiş, geçirilmiş tüberküloz sekeli
6. **Tüberkülozlu anneden doğan bebekler**

Anti TNF alan hastalar-TBC

(Tüberküloz sıklığı 4-20 kat artıyor, erişkin bilgisi)

(etanercept, **infiximab**, **adalimumab**, golimmuab, cetrolizumab pegol)

1. Tedavi öncesi TBC yönünden taranmalıdır
2. Tarama amaçlı her iki test (**PPD/IGRA**) içinde öneri var
3. PPD pozitiflik derecesi: **BCG yoksa ≥ 5 mm, BCG varsa ≥ 10 mm**
4. TBC varsa tedavi edilmeli ve anti TNF tedavi, TBC tedavisinin bitiminden sonra başlanmalıdır
5. Latent TBC varsa **9 ay İNAH** uygulanmalı. Anti TNF tedavi profilaksi başladıktan 1 ay sonra başlanabilir
6. Başlangıçta latent TBC saptanmayan hastalar her yıl latent TBC açısından kontrol edilmelidir
7. Anti TNF tedavi alan hastalar periyodik izlenmeli
 - Klinik izlem: her 3 ayda bir
 - Radyolojik izlem: her 6 ayda bir





Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi

ANKARA 2016

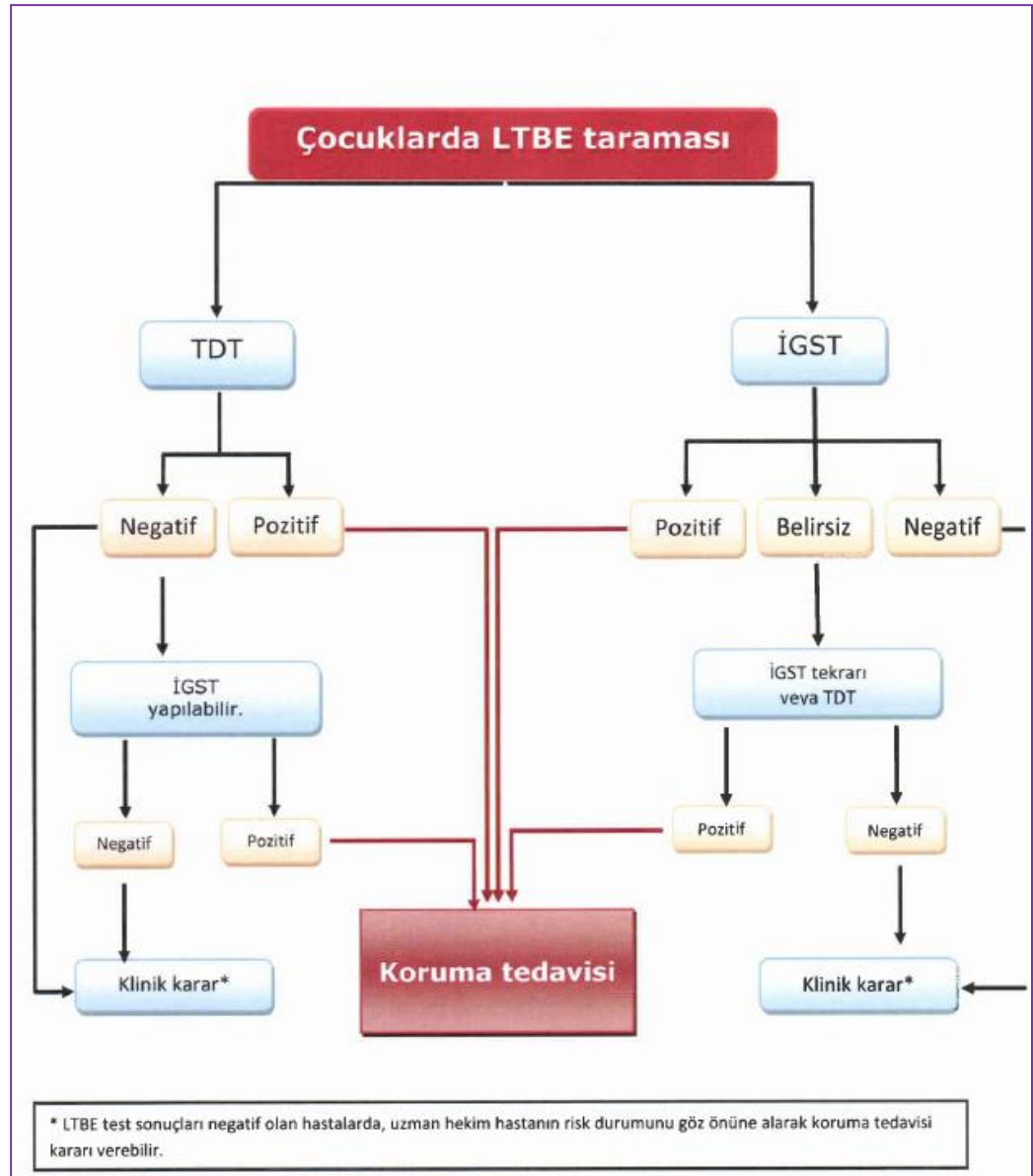
ANTI-TNF TEDAVİ ALAN ÇOCUK HASTALARDA TB YÖNETİMİ





Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi

ANKARA 2016



Anti TNF- alfa tedavisi alan çocuklarda tüberküloz enfeksiyonun değerlendirilmesi

Clin Rheumatol (2011) 30:1189–1193
DOI 10.1007/s10067-011-1724-3

ORIGINAL ARTICLE

Performance of tuberculin skin test and interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in juvenile idiopathic arthritis

Seçil Arslansoyu Çamlar · Balahan Makay ·
Özgür Appak · Yeliz Çağan Appak · Nuran Esen ·
Türkan Günay · Özden Anal · Erbil Ünsal

Clin Rheumatol (2016) 35:427–431
DOI 10.1007/s10067-014-2842-5

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of tuberculosis infection during treatment with biologic agents in a BCG-vaccinated pediatric population

Basak Yildiz Atikan · Cengiz Cavusoglu ·
Merve Dortkardesler · Betül Sozeri

Clin Rheumatol (2010) 29:389–392
DOI 10.1007/s10067-009-1334-5

ORIGINAL ARTICLE

Preventing tuberculosis in children receiving anti-tnf treatment

Nuray Aktay Ayaz · Erkan Demirkaya · Yelda Bilginer · Uğur Özçelik ·
Nazan Çobanoğlu · Nural Kiper · Nesrin Besbas · Aysin Bakkaloğlu · Seza Özen

Rheumatol Int (2012) 32:2675–2679
DOI 10.1007/s00296-011-2030-8

ORIGINAL ARTICLE

Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease?

Omer Kille · Ozgur Kasapcopur · Yildiz Camcioglu ·
Haluk Cokugras · Nil Arisoy · Necla Akcakaya

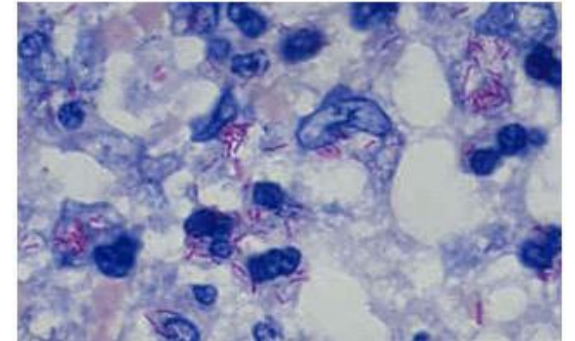
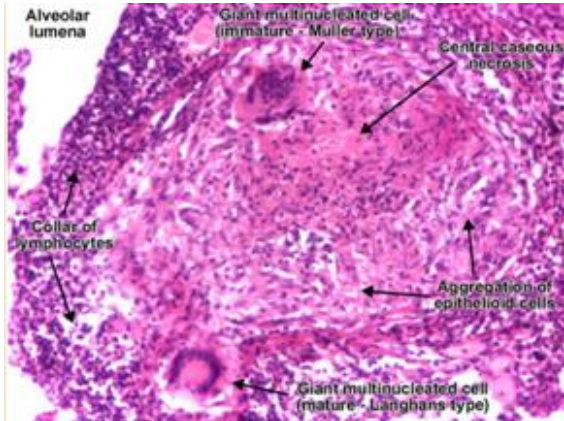
Anti TNF tedavisi sırasında tüberküloz hastalığı gelişen çocuk hasta bildirimi yok

HASTALIK TANISI

Hastalık tanısı



1. **SEMPTOM VE FİZİK MUAYENE BULGULARI**
2. **TEMAS ÖYKÜSÜ VE AİLE TARAMASI: %50 olguda pozitif !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!**
3. **PPD – IGRA TESTİ**
4. **RADYOLOJİK BULGULAR**
5. **MİKROBİYOLOJİK İNCELEMELER**
6. **BİYOPSİ**
7. **BOS incelemesi: 12 aydan küçük tüberküloz tanısı alan her hastaya**
8. **HIV testi: Tüberküloz tanısı alan her hastaya**
9. **Diğer hastalıkların ekarte edilmesi**



Intratorasik tüberküloz kimlerde düşünülür?

- 2-3 haftadan uzun süren öksürük (belirgin bir neden olmadan)
- Kilo kaybı veya kilo alamama
- Tedavi ile düzelmeyen yineleyen AC enfeksiyonu
- AC grafisinde tedavi ile düzelmeyen radyolojik infiltrasyon
- Tüberküloz ile uyumlu olabilecek AC grafisi bulguları
- Ekstrapulmoner tüberküloz hastalarında

Hastalık tanısında immün testler

Özellik	PPD	IGRA
	Kültür (+) hasta	
Sensitivite	75-85	80-85
BCG (-) spesifite	95-100	90-95
BCG (+) spesifite	49-65	89-100
	Klinik tanı	
Sensitivite	50-70	60-80

- Chiang SS. Infect Dis Clin North Am. 2015; 29:477-502

- **Hastalık tanısında her iki testin (PPD/IGRA) birbirine üstünlüğü yoktur**
- **İki testin bir arada rutin kullanılması önerilemez**
- **Tanı için ek bir kanıta ihtiyaç duyulduğunda iki test bir arada kullanılabilir**

PPD-Quantiferon karşılaştırma çalışmaları-Türkiye

Inflammation, Vol. 35, No. 4, August 2012 (© 2012)
DOI: 10.1007/s10753-012-9466-1

Comparison of Quantiferon Test with Tuberculin Skin Test for the Detection of Tuberculosis Infection in Children

Hatice Onur,¹ Sami Hatipoğlu,² Vefik Arıca,^{3,6} Nevin Hatipoğlu,⁴ and Seçil Gunher Arıca⁵

Comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube for the diagnosis of childhood tuberculosis

Ozan Uzunhan,² Selda Hançerli Törün,¹ Ayper Somer,¹ Nuran Salman¹ and Kaya Köksalan²
Departments of ¹Pediatric Infectious Disease, Istanbul University, Istanbul, Turkey, ²Pediatrics and ³Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Pediatrics International (2015) 57, 893–896

doi: 10.1111/ped.12659

Original Article

Comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube for the diagnosis of childhood tuberculosis

Ozan Uzunhan,² Selda Hançerli Törün,¹ Ayper Somer,¹ Nuran Salman¹ and Kaya Köksalan²
Departments of ¹Pediatric Infectious Disease, Istanbul University, Istanbul, Turkey, ²Pediatrics and ³Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey



doi • 10.5578/itt.3552
Tuberk Toraks 2014;62(2):116-121
Geliş Tarihi/Received: 15.03.2012 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 11.03.2014

Comparison of QuantiFERON-TB gold in-tube test with tuberculin skin test in children who had no contact with active tuberculosis case

Özge METİN TİMUR¹
Gönül TANIR¹
Fatma Nur ÖZ¹
Gülşüm İcral BAYHAN²
Türkan AYDIN TEKE³
Nilten TUYGUN²

¹ Clinic of Infectious Diseases, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

¹ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Department of Children's Health and Diseases, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

³ Clinic of Pediatric Infectious Diseases, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Radyoloji

- Pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz düşünölen her hastada



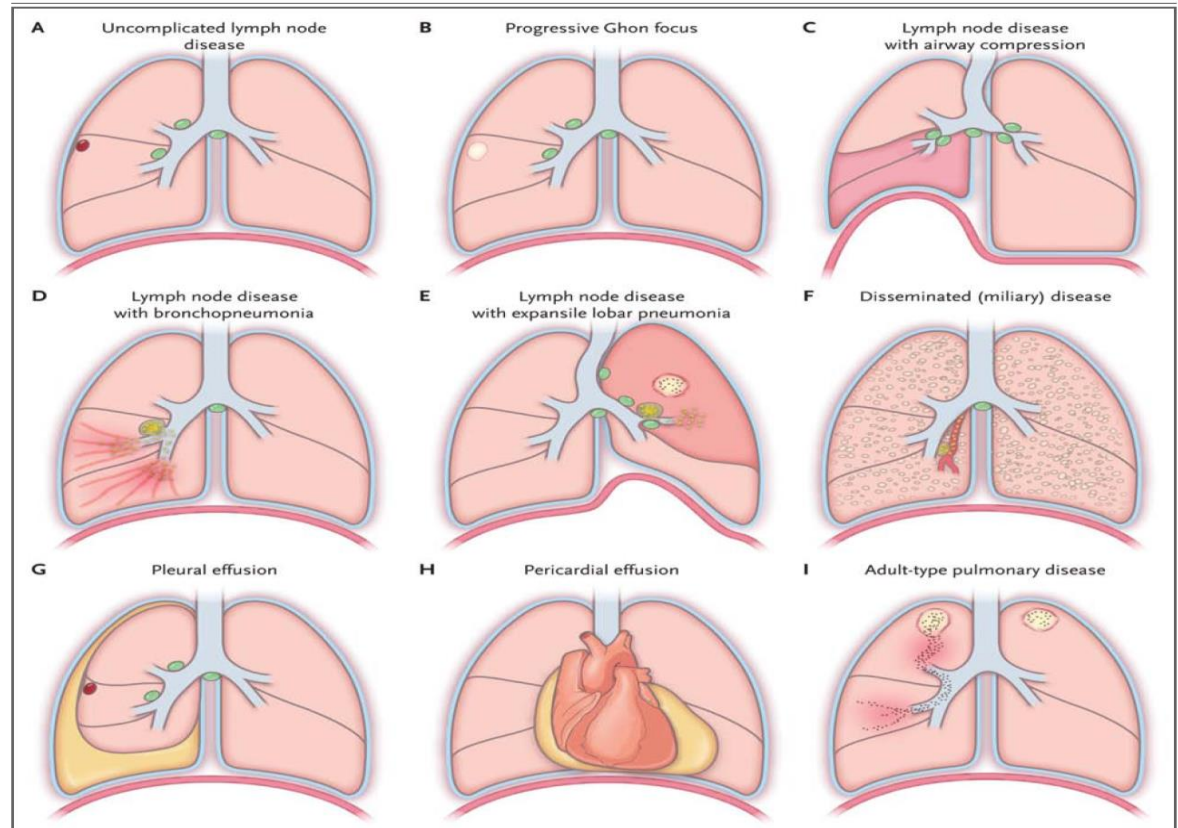
- **2 YÖNLÜ AC GRAFİSİ: Ön arka ve Sol Yan***
- **İdeal olarak grafinin radyolog tarafından değeriendirilmesi gerekir.**

- Semakula-Katende N. Pediatr Radiol 2016;46:1384-91

İntratorasik tüberküloz tipleri nelerdir

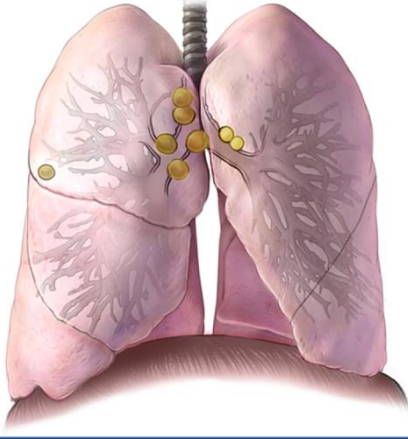
patoloji- radyoloji

- Komplike olmayan Lenf bezi büyümesi
- Komplike lenf bezi büyümesi ve Parankim hastalığı
- Endobronşial tüberküloz
- Miliyer hastalık
- Plörezi
- Perikardit

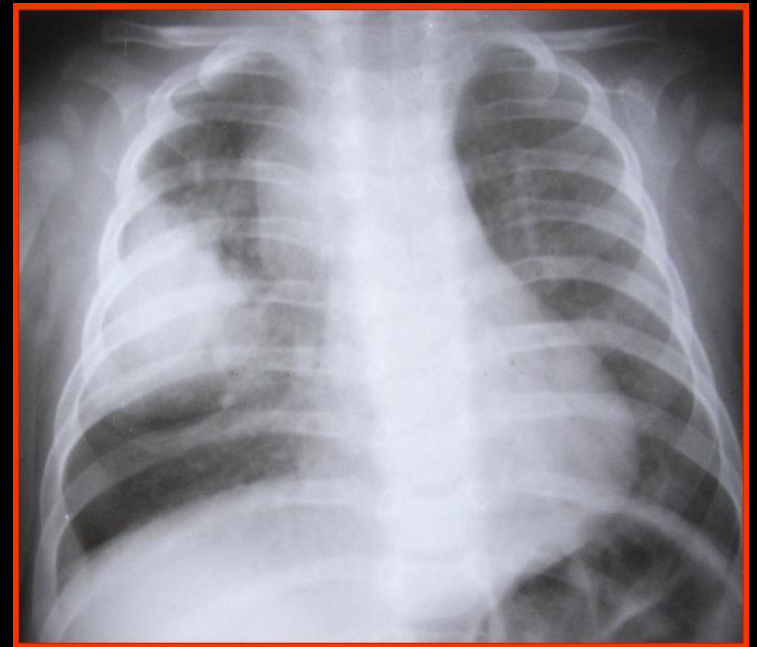
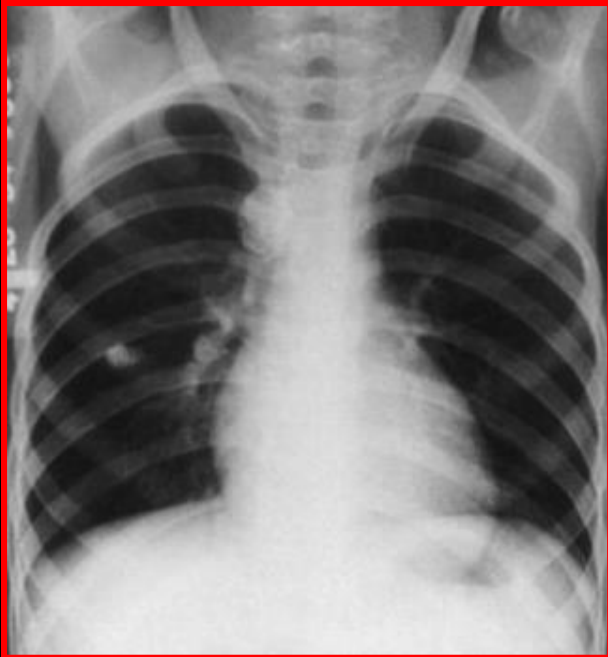
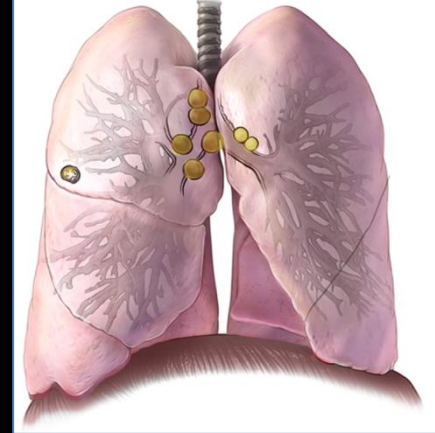


RADYOLOJİK BULGULAR

Primary Ghon focus with uncomplicated lymph node disease



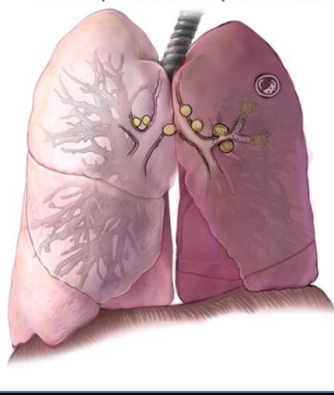
Progressive Ghon focus with uncomplicated lymph node disease



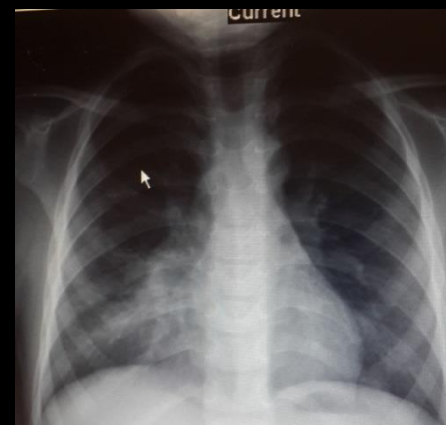
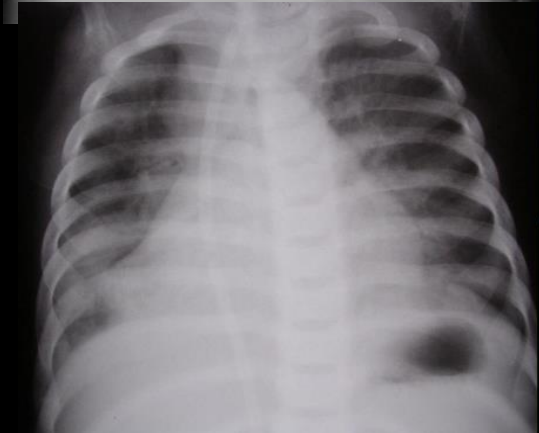
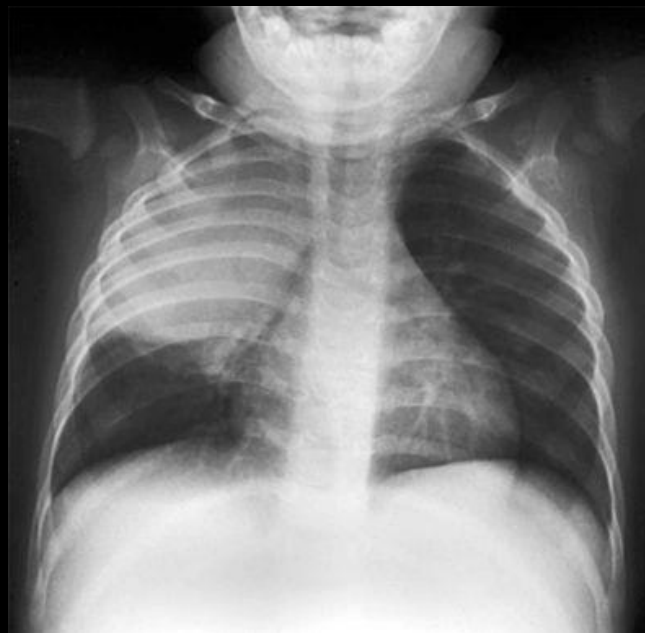
Complicated lymph node disease with bronchial compression

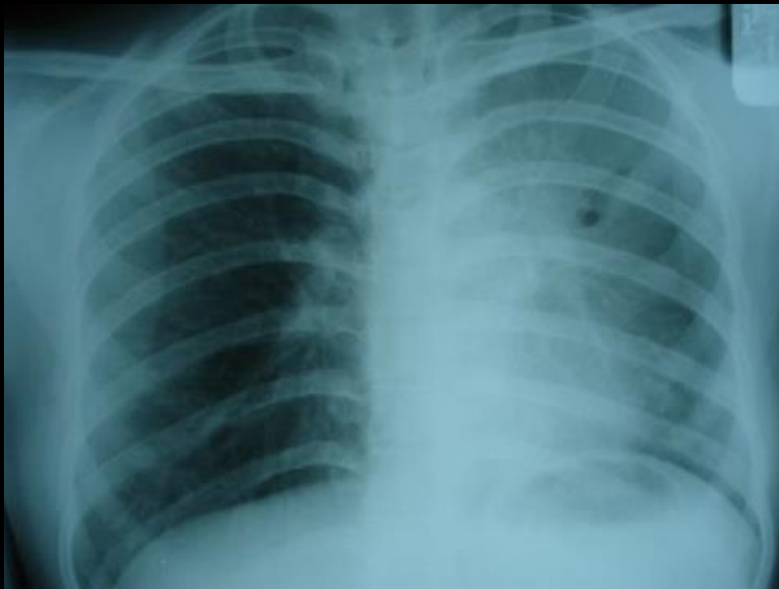
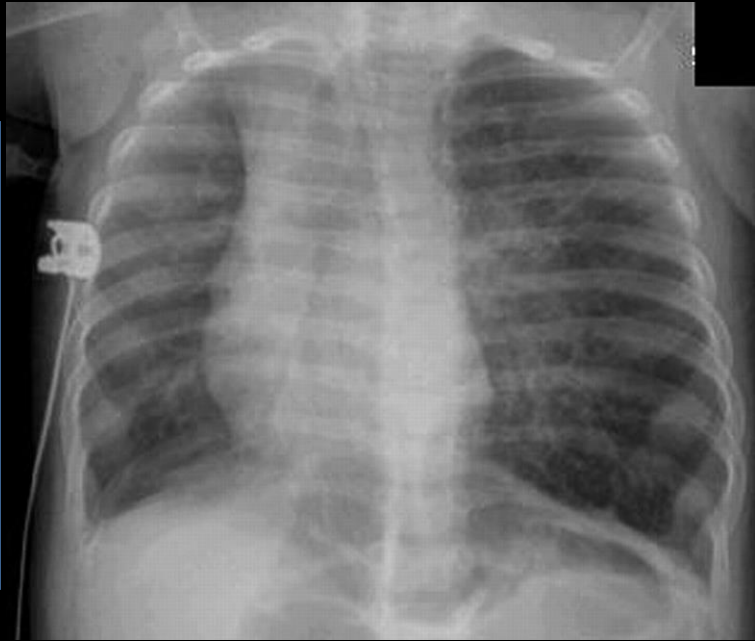
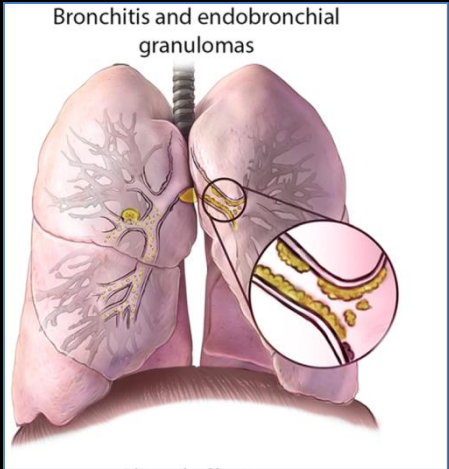


Complicated lymph node disease with expansile lobar pneumonia

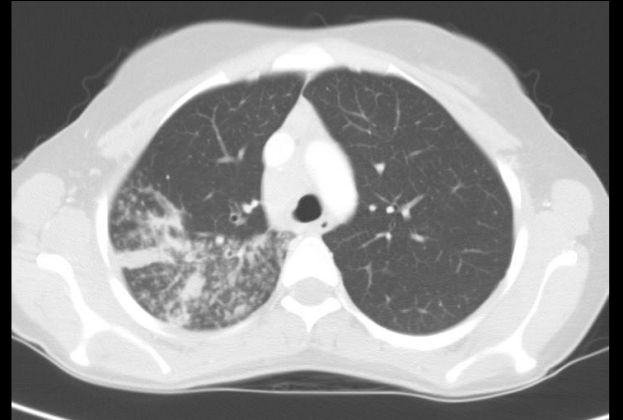
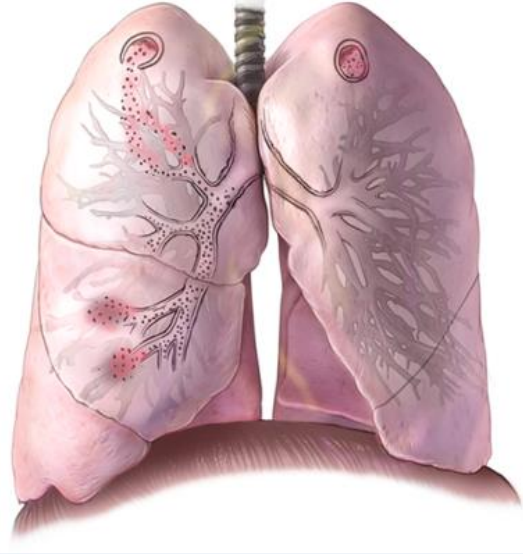


Complicated lymph node disease with bronchopneumonia

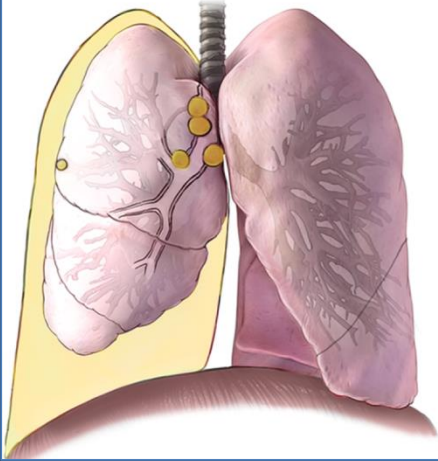




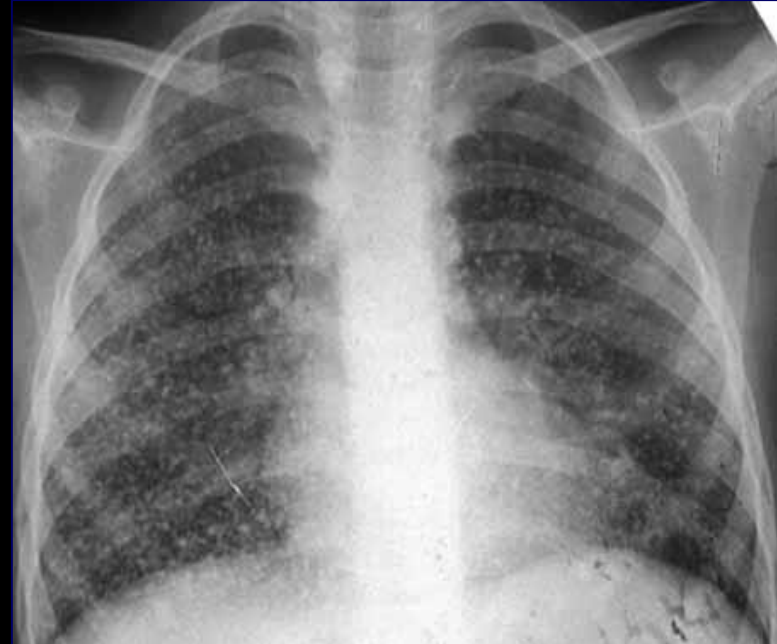
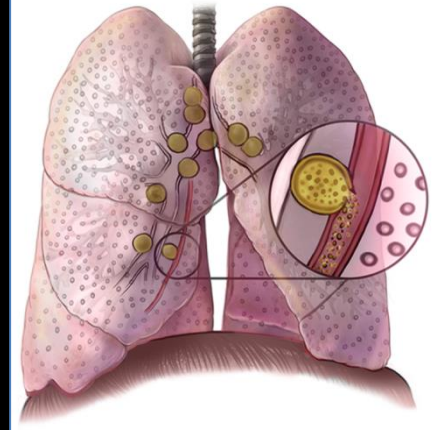
Cavitary ("adult-type")
pulmonary disease



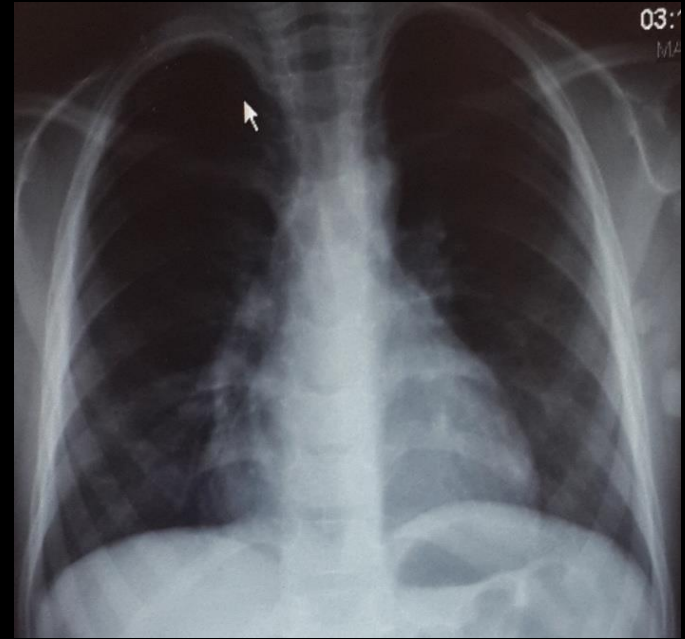
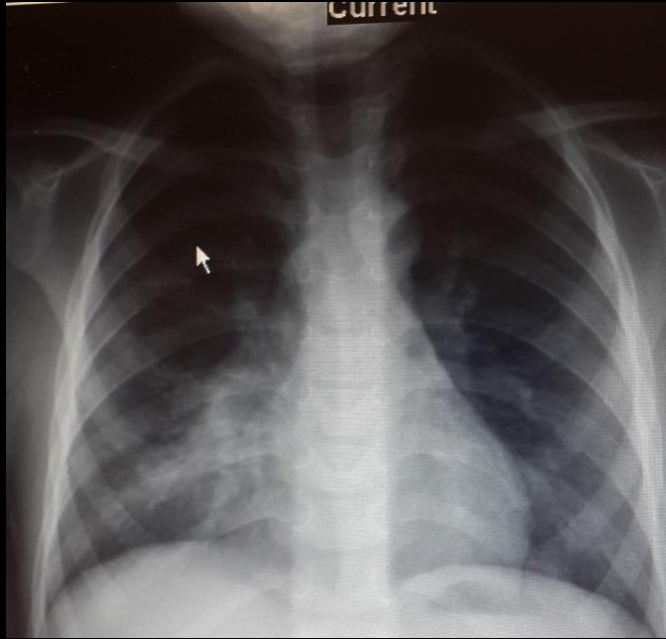
Pleural effusion



Miliary (disseminated) disease



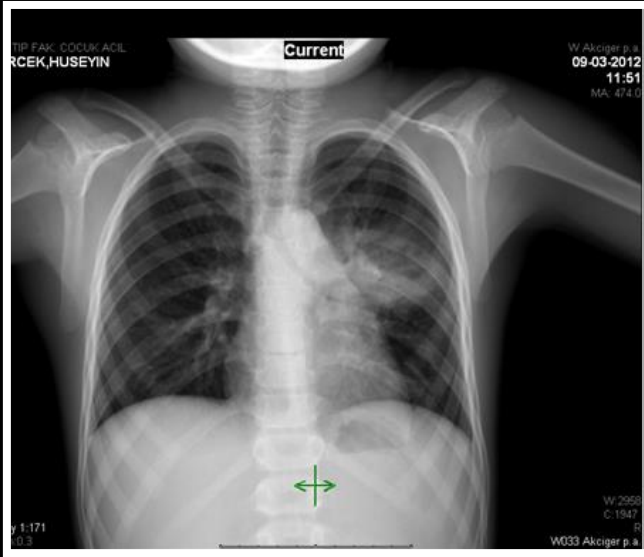
RADYOLOJİK BULGULAR



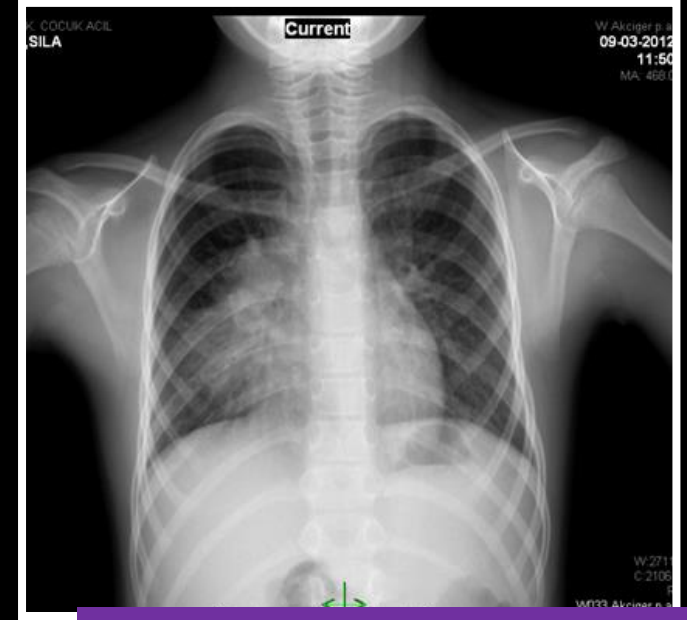
Bir aylık tedavi sonrası

5 yaşında erkek çocuk
4 aydır devam eden kuru öksürük
Temas öyküsü yok
Sağ altta krepitan raller
PPD:19 mm, Quantiferon testi pozitif
Açlık mide suyu ARB, kültür, PCR pozitif

RADYOLOJİK BULGULAR



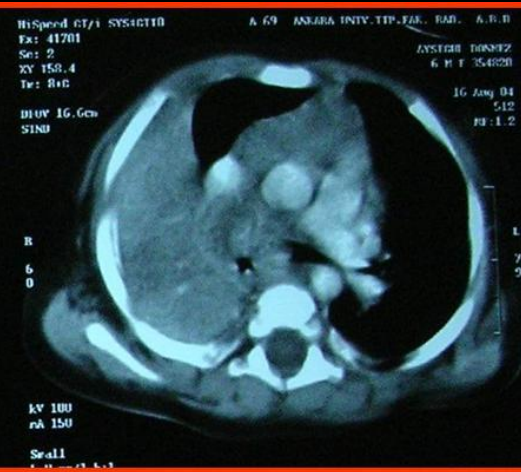
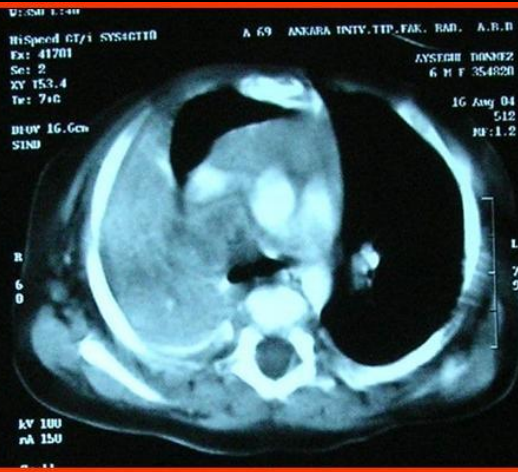
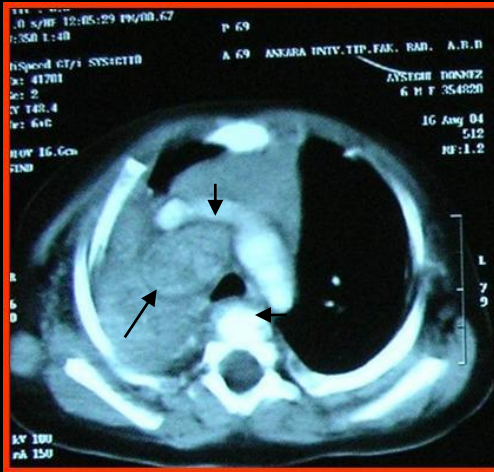
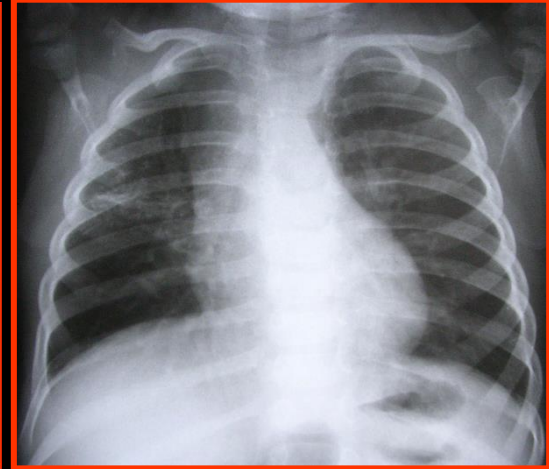
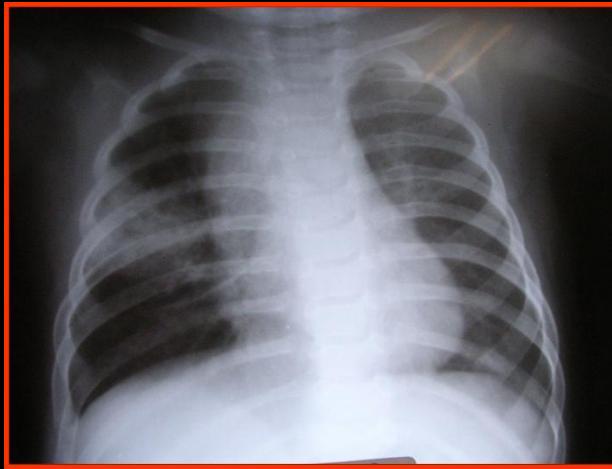
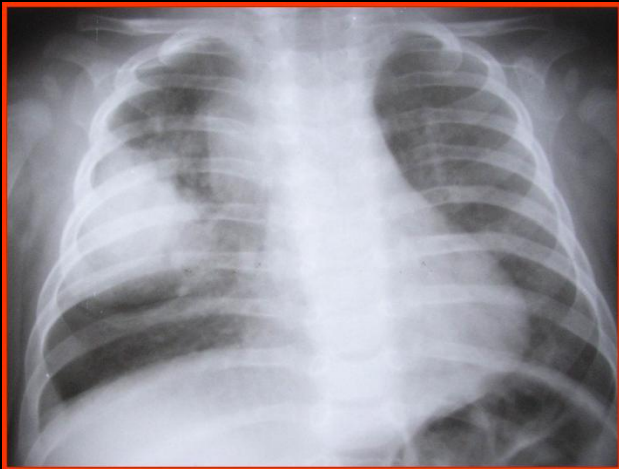
Sol hiler adenopati
Sol orta lob pnömonik infiltrasyon



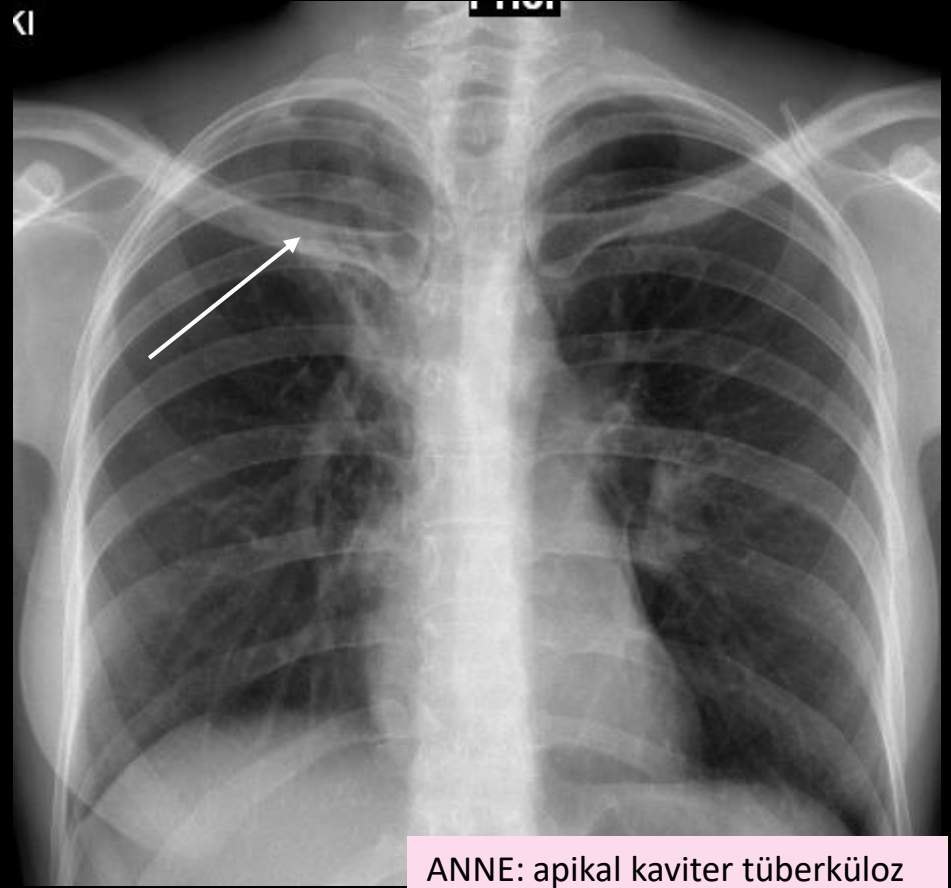
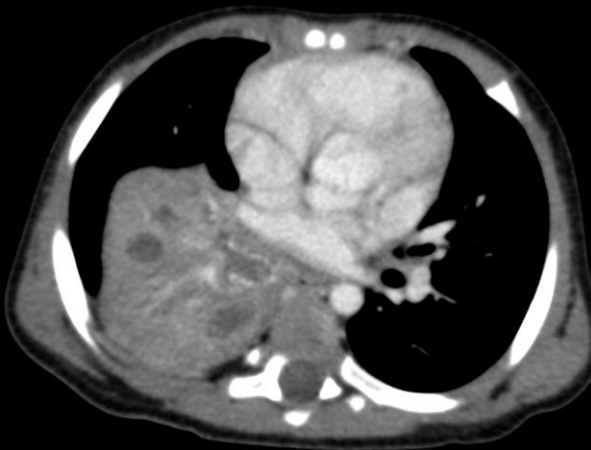
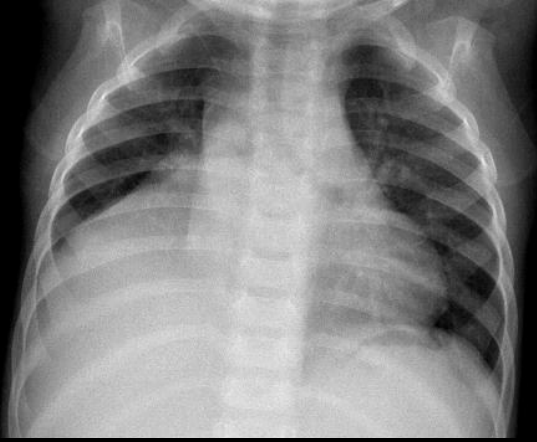
Sağ hiler adenopati
Sağ orta ve alt lob pnömonik infiltrasyon

5 yaşında erkek çocuk
Dayıda aktif AC Tbc
3 aydır devam eden balgamlı öksürük
Ek yakınma yok
Temas öyküsü nedeniyle değerlendirildi
PPD: 22 mm (BCG+)
Açlık mide suyu: ARB +
Kültür: Myc Tbc

Primer Progressif AC tüberkülozu



Perinatal tüberkuloz



ANNE: apikal kaviter tüberkuloz

8 aylık erkek hasta, 3 aydır olan kuru öksürük
Sağda solunum sesinde azalma
AMS: ARB, kültür PCR pozitif

Primer progressif AC tüberkülozu – kavitasyon Neonatal tbc

- 5 aylık
- 2 aydır prodüktif öksürük
- Sağda AC de infiltrasyon, kavite hiler paratrakeal LAP, effüzyon
- Açlık mide suyu ARB pozitif



Semptomatik pulmoner hastalıkta radyoloji her zaman patolojik midir?

- Nadir haller dışında hemen daima anormaldir (>%95-100)

- **Pratik anlamda;**

- öksürük > 2 hafta, 2 yönlü AC grafisi normal



TBC HASTALIĞI olasılığı çok düşüktür

Tüberküloz var 2 yönlü AC grafisi normal

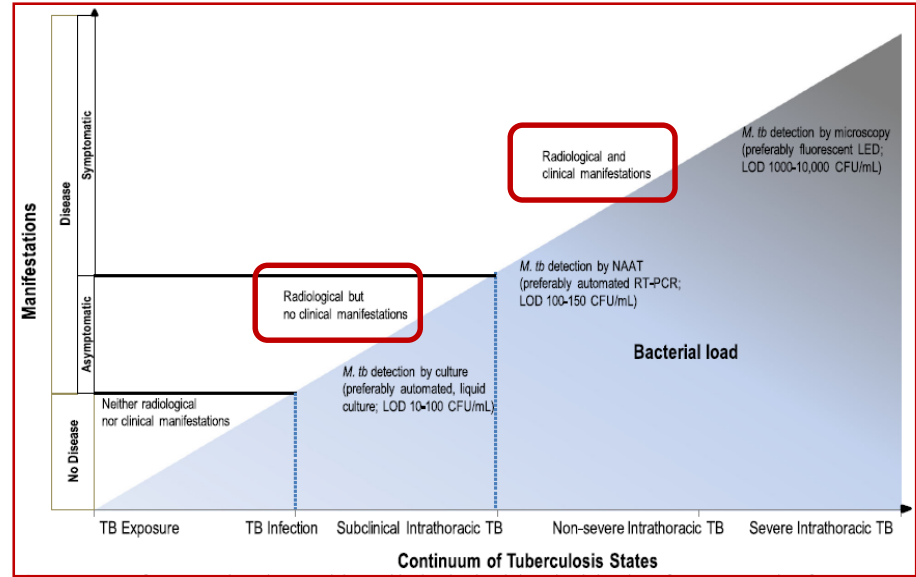
1. Değerlendirme hatası
2. Kötü film
3. Büyük timüs iyi değerlendirmeye izin vermiyor
4. **Belirgin parankim tutulumu olmadan izole küçük mediastinal LAP**
5. İmmün yetmezlik: HIV
6. Ekstrapulmoner tüberküloz: %50 pozitif

Öksürük olamadan sadece radyolojik bulgu olabilir mi?

- Olabilir
- Radyolojik bulgular daha önce çıkar

“Film hastadan kötüdür”

- 5 yaştan küçük
- 149 semptomatik: X-ray %100 pozitif
- 136 temas izlemi: 81 tbc tanısı var:
 - hepsinde radyolojik bulgu var, 20 (%25) semptom yok.



Roya-Pabon and Perez-Velez *Pneumonia* (2016) 8:23

Marais BJ. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:237-40

Direkt grafi normal ise?

Klinik ve immunolojik testler tüberküloz hastalığını düşündürüyor
2 yönlü AC grafisi normal

BU DURUMDA 2 YAKLAŞIM VAR

1. Öncelikle mikrobiyolojik inceleme yapılabilir
2. Öncelikle kontrastlı tomografi çekilmelidir

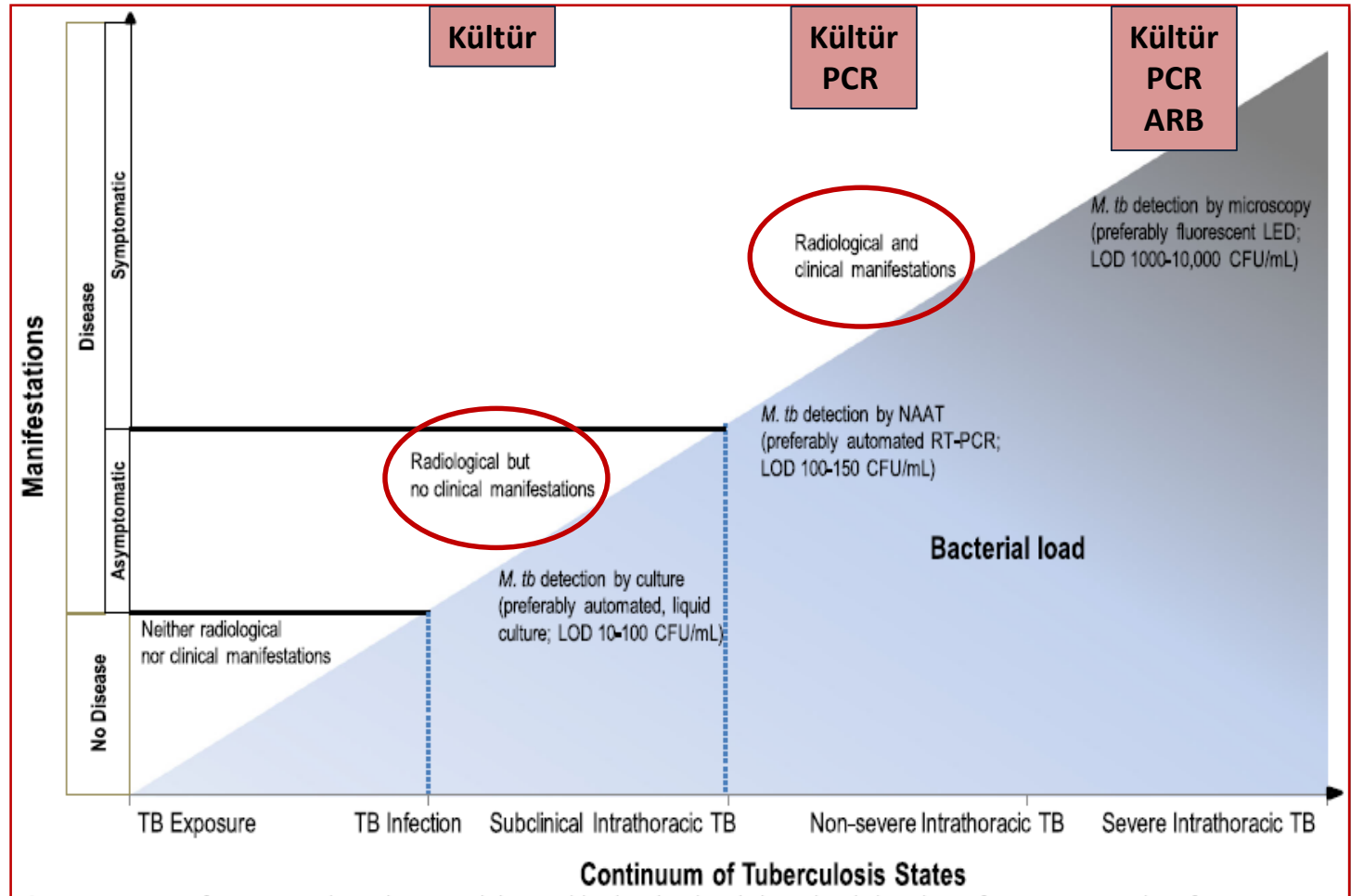
- Tomografisi normal olan hasta AC tüberkülozu olamaz,
- AC tüberkülozu için daha ileri inceleme yapılmasına gerek yoktur

Direkt grafi normal ise?

- Hastada semptom (öksürük) yok: **Tomografi çekilmemelidir**
- Hastada semptom yok, temas öyküsü var, PPD/IGRA pozitif: **latent tüberküloz** : **Tomografi çekilmemelidir**

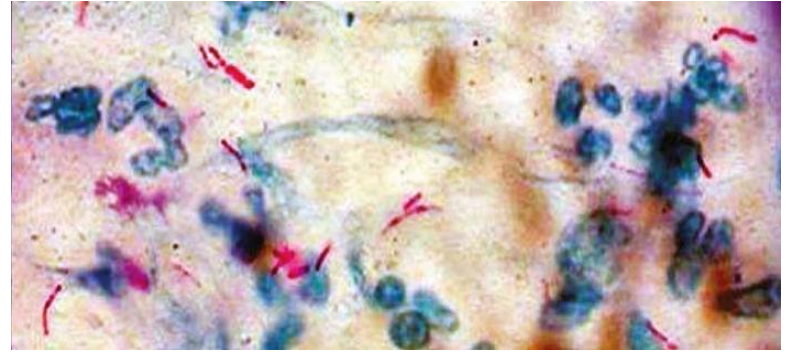
Mikrobiyolojik incelemeler

- ARB
- Kültür
- PCR



ARB - yayma

- **Direkt boyama: <%20**
- **Metanaliz: 18.316 çocuk**
 - **Toplam yayma pozitifliği: %6,8**
 - 0-4 yaş: % 0,5
 - 5-14 yaş : % 14
- **Metanaliz: 162.574 erişkin**
 - **Toplam yayma pozitifliği: %52**



- Stockdale A., J Trop Pediatr 56:291–298.
- Mukherjee A. Pediatr Infect Dis J 32:1313–1317.

- Kunkel A. BMC Infectious Disease 2016;16:282

NAAT (Nükleik Asid Amplifikasyon Test): PCR

1. **Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (Gen-Probe): AMDT**
2. **Xpert MTB/RIF assay (Cepheid)**
3. ProbeTec ET Direct TB (Becton Dickinson)
4. Amplicor Mycobacterium tuberculosis test (roche)
5. SNAP M.tuberculosis complex (Syngene)
6. FluroType MTB (Hain)
7. m2000 Real Time MTB (Abbott)
8. Laboratuvarların kendi geliştirdiği ticari olmayan testler

FDA onaylı NAAT testleri		
Xpert MTB/RIF Assay	Cepheid	K131706
BDProbetec ET Mycobacterium tuberculosis complex culture identification kit	Becton, Dickinson, & Co.	K000884
Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test	Gen-Probe, Inc.	P940034
Amplicor Mycobacterium tuberculosis test	Roche Molecular Systems, Inc.	P940040
SNAP M.tuberculosis complex	Syngene, Inc.	K900292
Accuprobe Mycobacterium tuberculosis complex Test	Gen-Probe, Inc.	K896493
Rapid Diagnostic System for Mycobacterium tuberculosis	Gen-Probe, Inc.	K871795
Rapid Identification Test for Mycobacterium tuberculosis complex	Gen-Probe, Inc.	K862614

NAAT (Nükleik Asid Amplifikasyon Test): PCR

- **AMDT** (Amplifiye Mikobakterium Direkt Test) : Myc Tbc kompleks spesifik
 - **Kültür pozitif tbc** (iki küçük çalışma, 50 hasta, 30 hasta)
 - **Sensitivite:** %96-100
 - **Spesifite:** %85-100
 - Papaventsis D. Int J Tuberc Lung Dis 16:384–390.
 - el-Sayed Zaki M. Arch Pathol Lab Med 132:244–247.
- **Xpert MTB/RIF:** Myc Tbc kompleks spesifik. 2 saat içinde sonuç verir.
 - **Kültür pozitif tbc** (iki meta analiz)
 - **Sensitivite:** % 62-66
 - **Spesifite:** %98-99
 - WHO. 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112472/1/9789241506335_eng.pdf.
 - Detjen A. Lancet Respir Med 3:451–461.

NAAT (Nükleik Asid Amplifikasyon Test): PCR

- Hem canlı hem ölü bakteriyi saptar : tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmazlar
- **Tüm testler sadece balgam için onaylıdır**

Kültür: tanıda altın standart

- Primer AC tüberkülozu, kültür pozitifliği: %30-40
- Bebeklerde <%25

- Zar H. Lancet 365:130–134.
- Marais B. Clin Infect Dis 2006 42:e69–e71.
- Chiang S. Infect Dis Clin North Am 2015; 29:477–502.

- **Sıvı besi yeri**: Bactec MGIT system, BacT/Alert, Middlebrook 7H
 - Üreme zamanı: genellikle ilk 3 hafta (1-6 hafta)
- **Katı besi yeri**: Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H11
 - Üreme zamanı: 3-10 hafta

- **DunnJJ.** J Clin Microbiol 54:1434 –1441.

Primer AC tüberkülozunda kullanılan tanı testleri

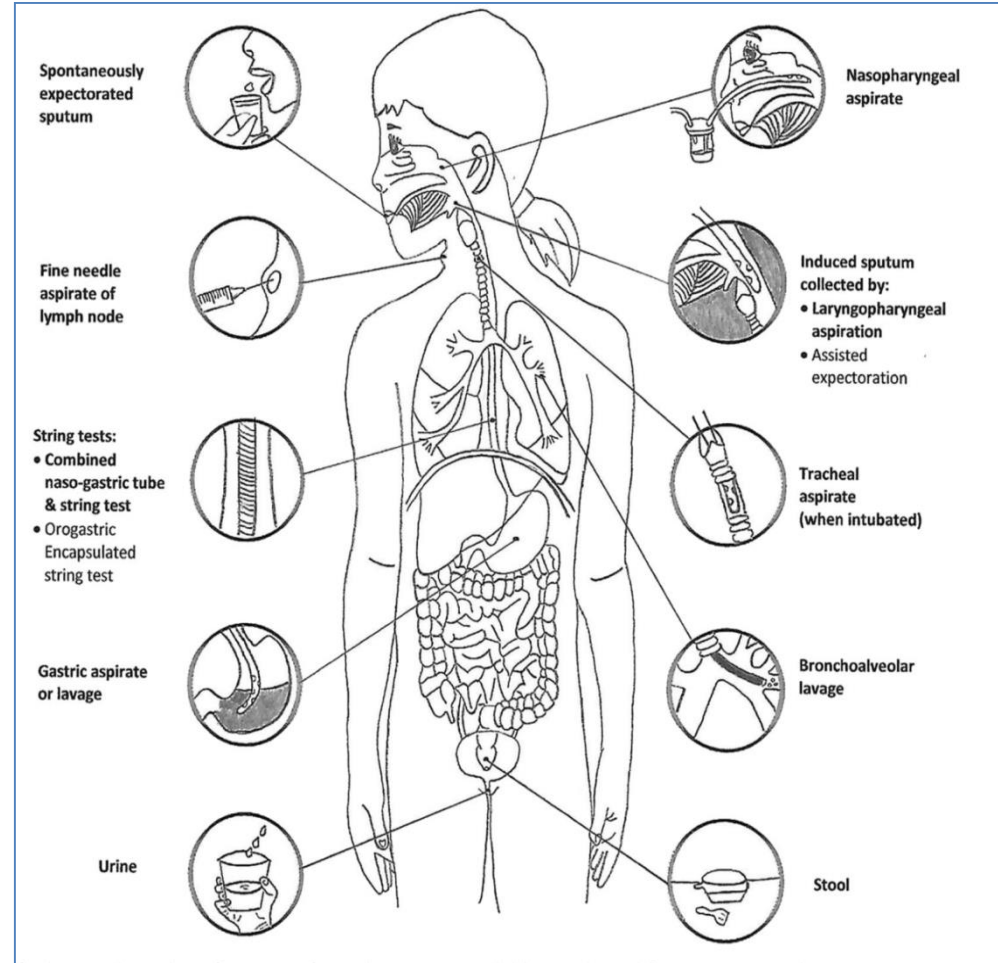
	Klinik tüberküloz	Kültür pozitif tüberküloz	GENEL
ARB	% 1-15	% 2-25	< % 20
PCR	% 20	% 30-60	<% 30
Kültür	% 25-40		< % 40
ppd	% 70-80		
IGRA	% 75-90		
Radyoloji	Hemen hemen daima anormal		

HASTALARIN % 40-60 tanı: klinik, radyoloji, PPD/IGRA, Temas öyküsü

Adolesan tip tüberküloz: mikrobiyolojik kanıt oranı çok yüksek

Örneklem tipi ve sayısı mikrobiyolojik sonuçları nasıl etkiler?

- **Balgam**
- **AMS: aspirasyon/lavaj**
- **İndüklenmiş balgam**
 - **Larengial aspirat**
 - **Nazofarengial aspirat**
- **Kombine örnek alma:**
 - İndüklenmiş balgam + mide sıvısı
- **Ayaktan açlık mide suyu**
- **BAL**
- **İplik testi**
- **Plevral sıvı**
- **Dışkı**
- **Biyopsi dokusu**



Açlık mide suyu incelemesi

- Sabah erken hasta **uyanmadan** işleme başlanmalı (nöbet tutan doktor alır)
- Hasta **uyanık ise örnek alınmamalı**
- **Üç kez** örnekleme yapılmalı, örnek miktarı 5-10 ml , 3 gün (birbirini izleyen)
- **Hızla** laboratuvara gönderilmeli
- **İlk 4** saat içinde işleme girmeli

İndüklenmiş balgam: IB

- Özel eğitimli personel
- Negatif basınçlı özel poliklinik odası
- Her yaşta alınabilir
- Tek örnek



I-Nebülüzü ventolin



II-Nebülüzü %3 NaCl



III-Aspirasyon



IV-Laboratuvara yollama

Örnek tipine göre karşılaştırılmalı sonuçlarda hangi örnek tipi daha iyi

- **AMS' da ARB pozitiflik oranı IB' den daha iyi**

- Stockdale A. J Trop Pediatr 2010 56:291-8

- **AMS kültür üreme oranları IB ve BAL' dan daha iyi**

- Oberhelman R. Lancet Infect Dis. 2010 ;10:612-20.
 - Sanchini A. Euro Surveill. 2014; 20;19.

- **AMS ile IB kültür üreme oranları benzer**

- Zar H. Lancet 2005: 365:130-4.

- **Düşük hastalık prevalansı 3 örnek AMS tanı oranını artırır**

- Kordy F PIDJ 2015;34:91-3.
 - Fiebig L. Int Tuberc Lung Dis 2014;18:925-30.
 - Cruz A. J Pediatric Infect Dis Soc. 2013;2:171-4.

Açlık Mide Suyu-Bronkoalveolar Lavaj

BRONCHOSCOPIC EVALUATION IN CHILDHOOD PULMONARY TUBERCULOSIS: RISK FACTORS OF AIRWAY INVOLVEMENT AND CONTRIBUTION TO THE BACTERIOLOGIC DIAGNOSIS

Erkan Cakir, MD, Arif Kut, MD,† Emin Ozkaya, MD,‡ Ahmet Hakan Gedik, MD,§ Levent Midyat, MD,† and Mustafa Nursoy, MD,‡*

Abstract: We aimed to describe the risk factors of airway involvement and to investigate the contribution of bronchoscopy in the bacteriologic diagnosis of tuberculosis. Airway involvement was more often present in patients with resistance to tuberculosis therapy than in the patients having bronchoscopy performed at initial presentation. Addition of bronchoalveolar lavage to the diagnostic workup increased the mycobacteriologic yield statistically.

Key Words: child, bronchoscopy, tuberculosis, airway involvement, bronchial

Accepted for publication March 04, 2013.

From the *Department of Pediatric Pulmonology, Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine; †Department of Pediatric Pulmonology, Sureyyapasa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Investigation Hospital; ‡Department of Pediatric Allergy, Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine; and §Department of Pediatrics, Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Erkan Cakir, MD, Department of Pediatric Pulmonology, Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Fatih, Istanbul, Turkey. E-mail: erkancakir1@yahoo.com.

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/INF.0b013e31829042a0

167 hasta - Bronkoskopi yapılmış

%82 primer

%18 sekonder

Kültür pozitifliği

- **AMS: %32,6**
- **BAL: %28.7**

Clinical Review

Evidence behind the WHO guidelines: Hospital Care for Children: What is the Diagnostic Accuracy of Gastric Aspiration for the Diagnosis of Tuberculosis in Children?

- **AMS diğer tekniklerle karşılaştırıldığında halen iyi bir örnekleme metodu olarak görülmektedir**
- İB, AMS'ye yakın oranda sonuç sağlayan gelecek vadeden örnek alma yöntemidir
- Birden fazla örnekleme metodu, aynı gün IB ve AMS, gelecek vadeden örnek alma yöntemidir.

2 yönlü AC grafisi normal olan hastada mikrobiyolojik inceleme?

- Tanı değeri çok çok çok düşüktür
- **Semptomatik hastada; direkt grafi normal ve kuvvetle tbc düşünülüyorsa**



kontrastlı BT çekilip radyolojik bulgu varsa mikrobiyolojik araştırma yapmak doğrudur

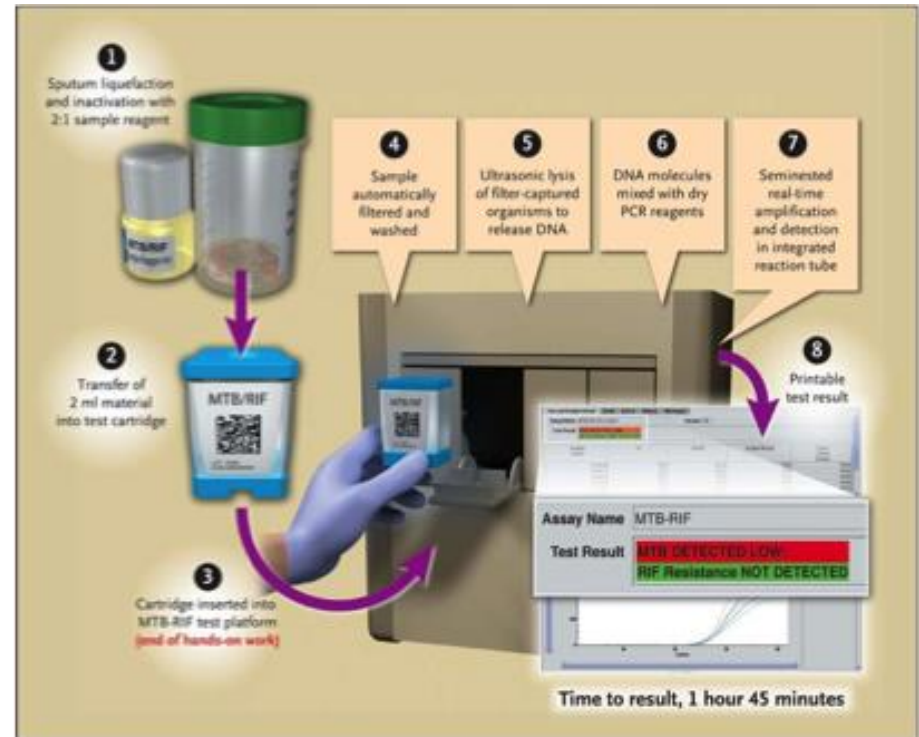
- Ekstrapulmoner tbc olgularında bakılabilir
- Bağışıklık sistem bozukluğu olan hastalarda bakılabilir

High prevalence of subclinical tuberculosis in HIV-1-infected persons without advanced immunodeficiency: implications for TB screening

Tolu Oni,^{1,2} Rachael Burke,³ Relebohile Tsekela,¹ Nonzwakazi Bangani,¹ Ronnett Seldon,¹ Hannah P Gideon,¹ Kathryn Wood,¹ Katalin A Wilkinson,^{1,4} Tom H M Ottenhoff,⁵ Robert J Wilkinson^{1,2,4}

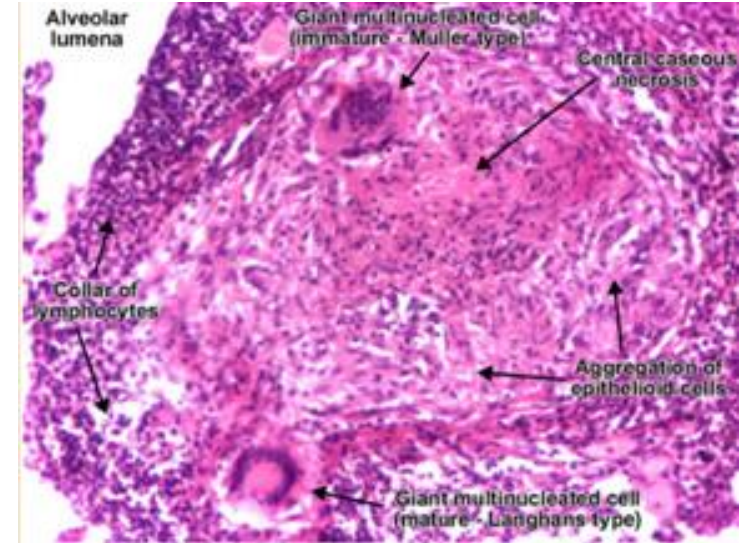
Antibiyotik direnç incelemeleri

1. Klasik metod: altın standart
2. Xpert MTB/RIF: 2 saat içinde sonuç verir



Ek incelemeler

- Tüberküloz tanısı konulan bir yaşından küçük bebeklere nörolojik bulgu olsun veya olmasın BOS incelemesi önerilir.
- Tüberküloz tanısı konulan her hastaya HIV incelemesi yapılmalıdır
- Az sayıda olguda tanı ve ayırıcı tanı için doku incelemesi gerekebilir



- Beni dinlediđiniz için teŝekkür ederim...