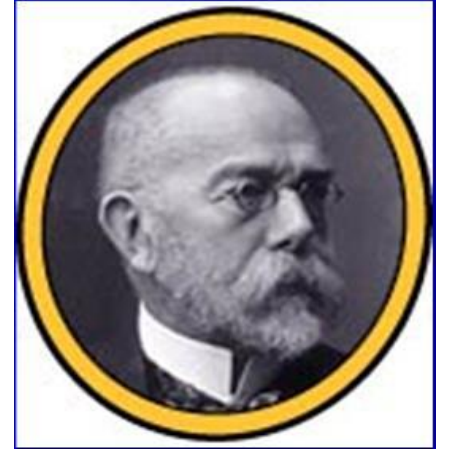




Robert Koch
BASİLİN BULUNMASI 1882

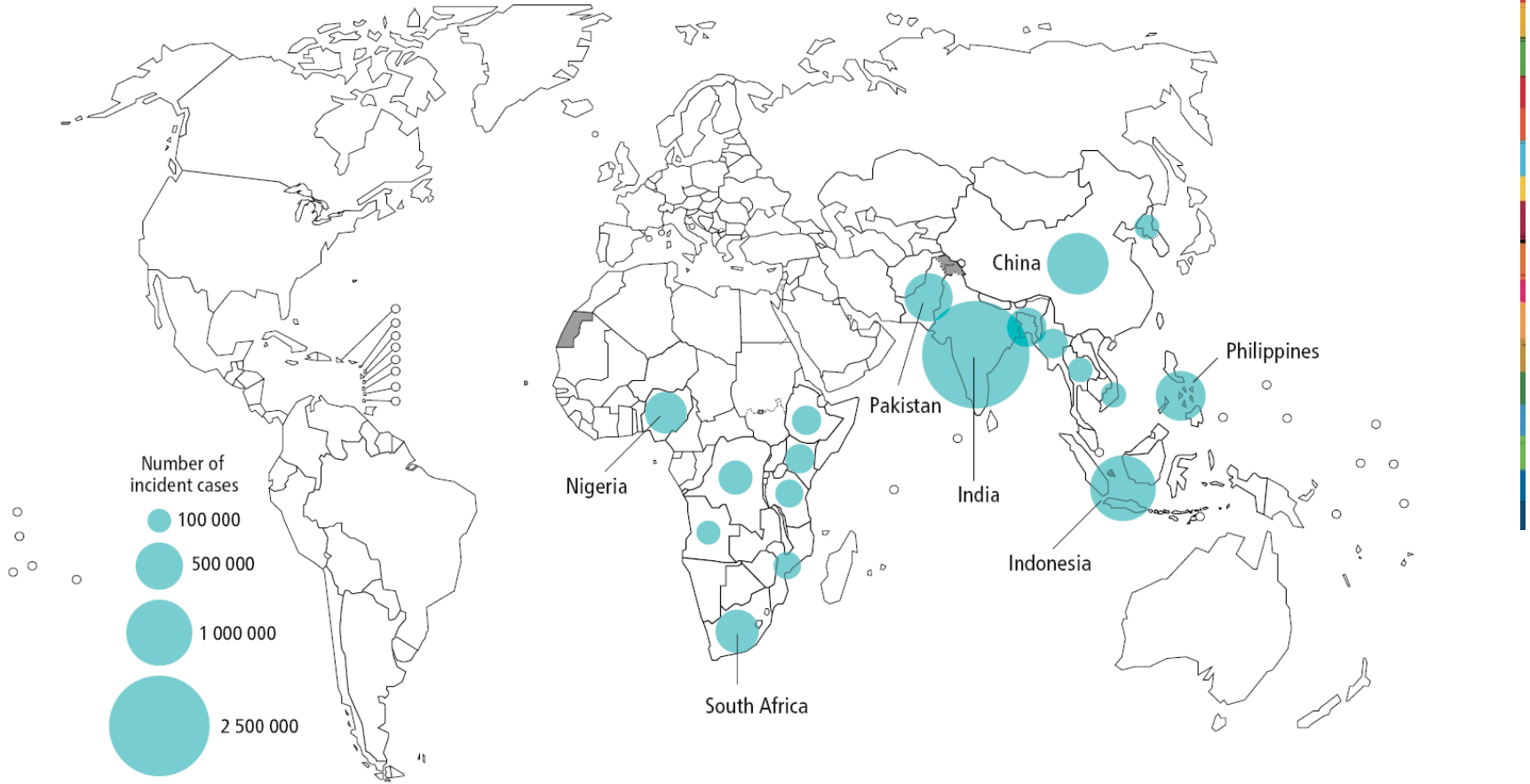
Tüberkülozda Tarama, Temaslı ve Hasta için Laboratuvar Yaklaşımları

Prof. Dr. Erdal İnce

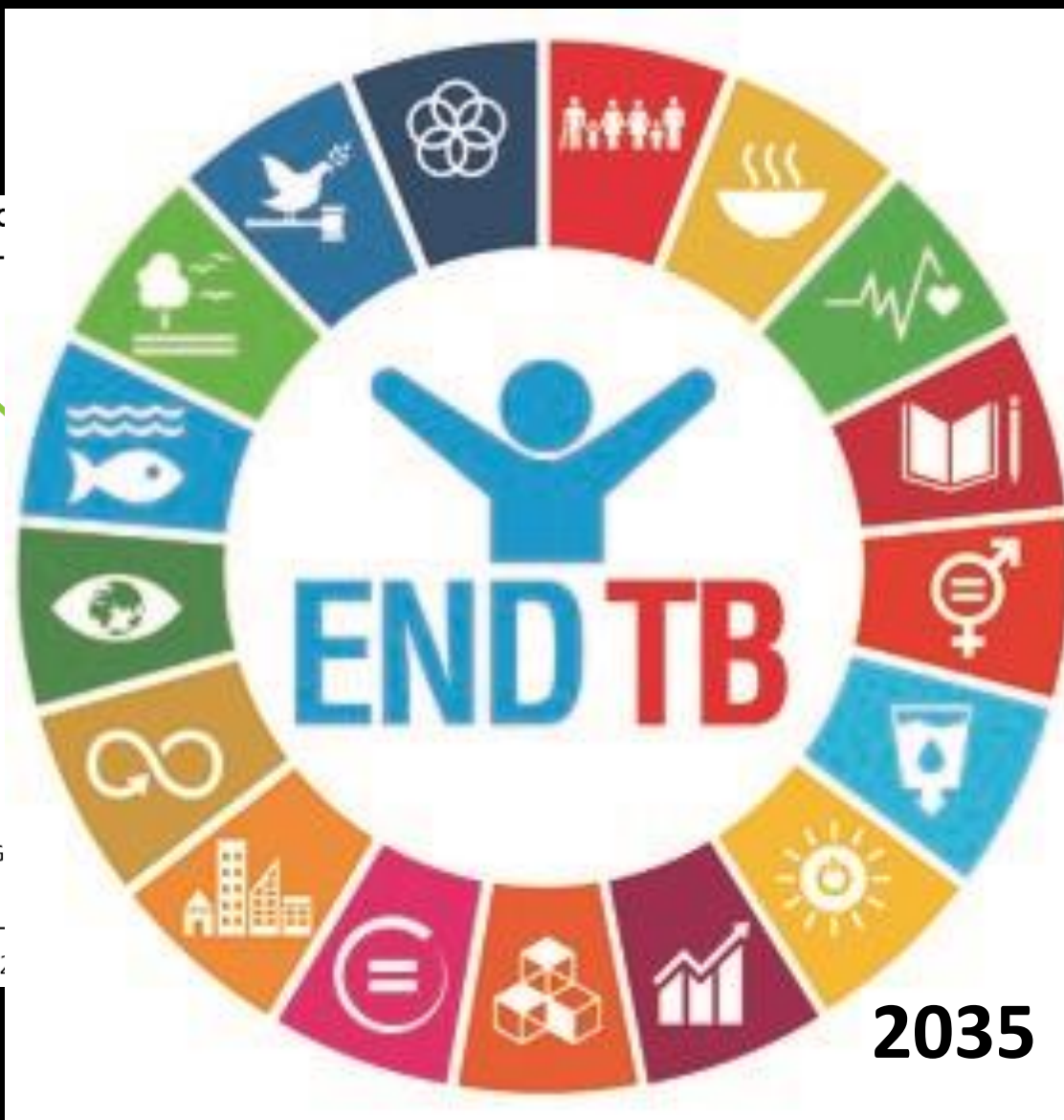
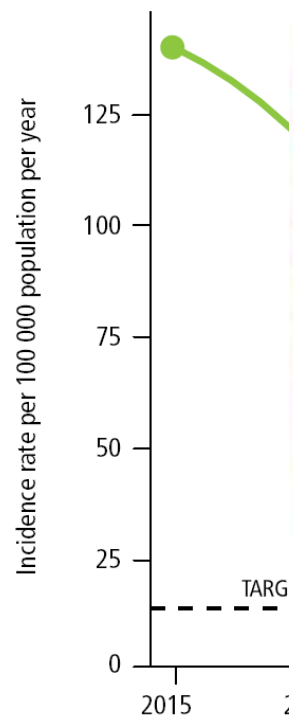
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Dünya Sağlık Örgütü Raporu 2017:

Estimated TB incidence in 2016, for countries with at least 100 000 incident cases



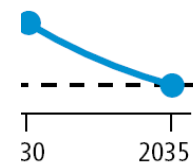
Projected incidence milestones, 2015–



2035

and

tion



Türkiye Verem Savaş Raporu 2017

YILLARA GÖRE TB OLGU HIZLARI, 2005-2015

2015 yılı;

Yeni vaka: 11.803 hasta

Toplam vaka: 12.550 hasta

MDR Tbc: %2,5

HIV(+):%0,5

Ölüm: %5,2

-**Toplam çocuk**

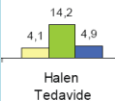
-**0-15 yaş: 637 hasta**

-**Oran: %5,2**

-**15-18 yaş: 687 hasta**

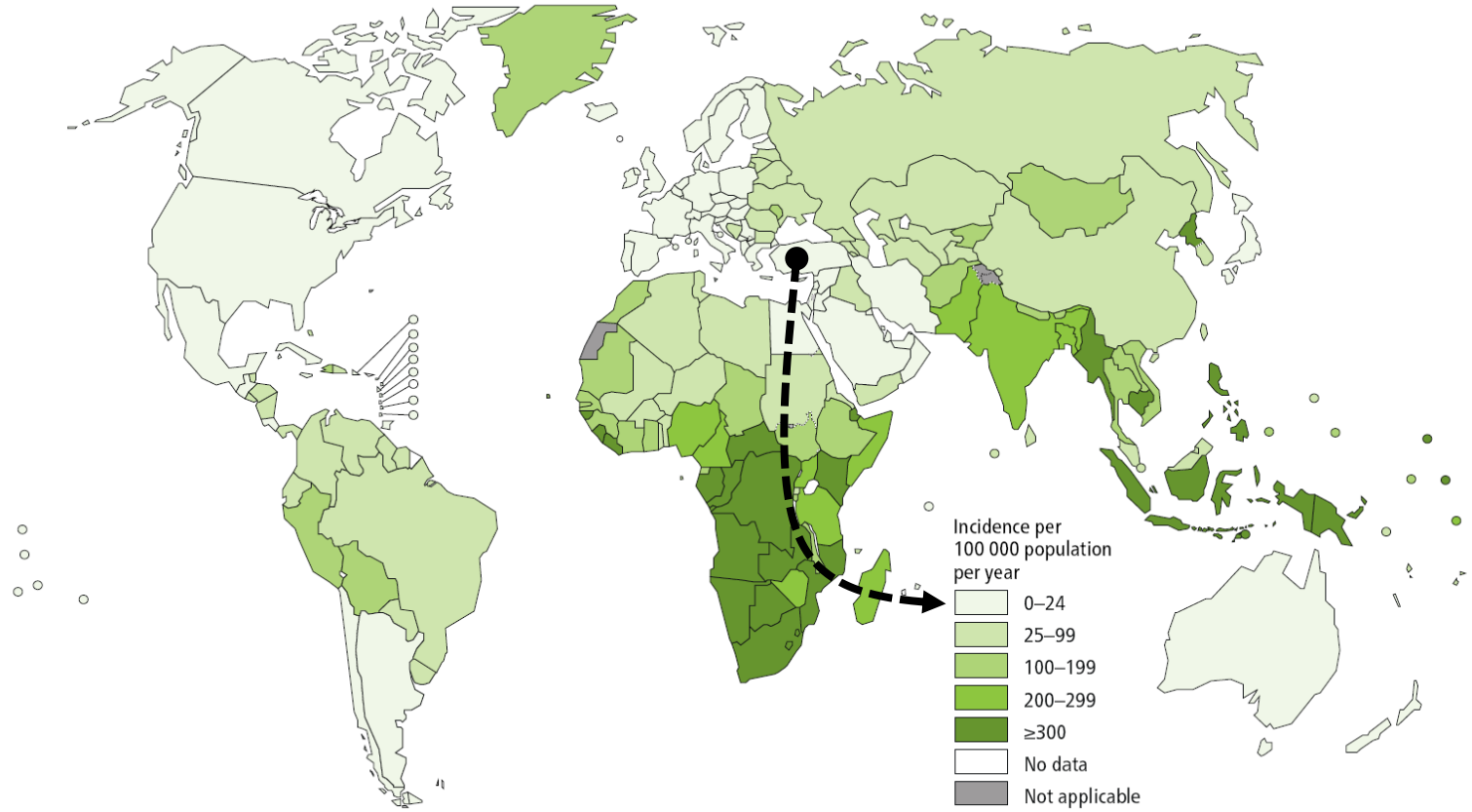
-**0-18 yaş: 1324 hasta**

TALARI



TEDAVİ SONUCU

Estimated TB incidence rates, 2016



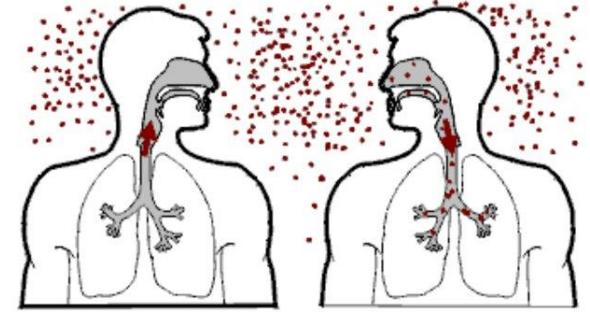
TÜRKİYE: 15/100.000 kişi

Ulusal Tanı Tedavi Rehberi



Tüberküloz tanı tedavi rehberi - 2018

Bulaşma



- Hava yolu (airborne) ile bulaşır (damlacık yolu ile değil)
 - Partikül: 1-5 mikron
- Erişkin AC tbc olan kiřiden çocuęa bulařır !!!!!!!
- Çocuktan ocuęa veya çocuktan eriřkine (genellikle) bulařmaz



Bulaşıcı ocukluk tüberkulozu

Balgam pozitif tbc
Kaviter tbc
Ağır AC tutulumu
Endobronřial tbc
Larinx tbc
10 yaş üstü tüberkuloz

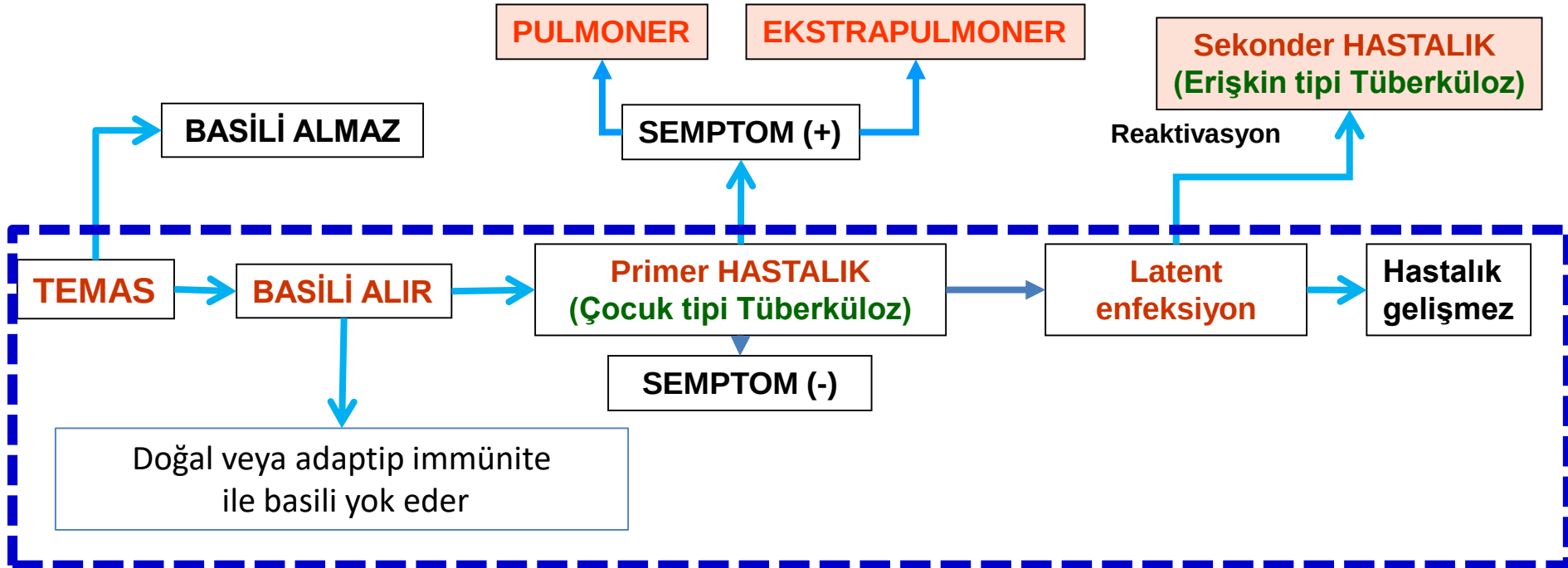
“Bulaş-basili alma”da risk faktörleri

- **Kaynağın özellikleri**
 - Balgam basil pozitif
 - Kaviter AC lezyonu
- **Çocuğun özellikleri**
 - Yaşı küçük (< 5 yaş)
- **Bulaşma ortamının özellikleri**
 - Uzun temas süresi: EV İÇİ TEMAS



Terminoloji

1. **Temas:** Akciğer tüberkülozu olan bir hasta ile temas
2. **Enfeksiyon:** basil vücutta linik ve radyolojik bulgu yok
3. **Hastalık:** primer veya sekonder: linik ve/veya radyolojik bulgu var
 - a. **Pulmoner**
 - b. **Ekstrapulmoner**



Primer AC tüberkülozu

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

Latent tbc

Reaktivasyon tbc

Lenfohematojen yayım oluşur

Enfeksiyonun hastalığa ilerleme durumuna yaşı etkisi

Primer enfeksiyonun yaşı	Hastalık gelişme riski	Pulmoner hastalık	Miliyer hastalık veya 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



Terminoloji-2018

	Temas	Enfeksiyon	Hastalık
TDT	Negatif	Pozitif	Pozitif (%50-85)
İGST	Negatif	Pozitif	Pozitif (%60-85)
Akciğer grafisi	Normal	Genellikle normal*	Genellikle bulgu vardır**
Klinik bulgular	Normal	Normal	Genellikle bulgu vardır**
Koruyucu ilaç tedavisi	Gereklidir	Gereklidir	-
Hastalık tedavisi	-	-	Gereklidir

- *Enfeksiyonda akciğer grafisinde veya BT'de, lenf nodu veya parankimde kalsifikasyonlar görülebilir.
- ** Akciğer dışı TB'li çocuklarda akciğer grafisi normal olabilir.
- ***Bazı akciğer TB'li çocuklarda fizik bulgular normal iken, akciğer grafisinde bulgu olabilir.

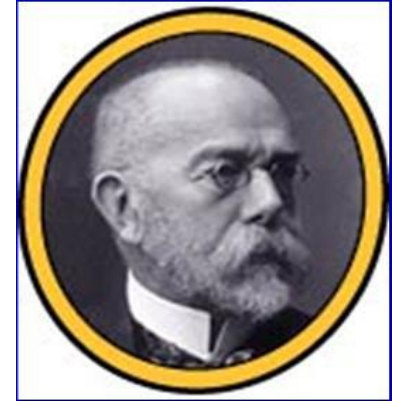
Tüberküloz taraması

- **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. **İmmunolojik incelemeler**
 - PPD
 - IGRA
4. **Radyolojik incelemeler: 2 yönlü AC grafisi**
5. **Mikrobiyolojik incelemeler**
6. **Patolojik incelemeler**
7. **Ek incelemeler: sıvı analizleri, BOS analizi, ADA, ek radyolojik incelemeler**

PPD deri testi



Robert Koch
PPD bulması: 1890
Saflaştırma ve yaygın kullanım
1940

- 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



PPD okunması: “kalem çizme yöntemi”



PPD değerlendirilmesi-2018

- **BCG aşısı olmayan ve risk faktörü taşımayan çocuklarda: ≥ 10 mm pozitif**
- **BCG aşısı bulunan çocuklarda: ≥ 15 mm pozitif**

- **Bağıışıklığı baskılayan hastalıklar ve durumlarda: ≥ 5 mm pozitif**
 - İki haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüpressif ilaç kullanımında,
 - Bağıışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda: Malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelial sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitif çocuklar, vb.

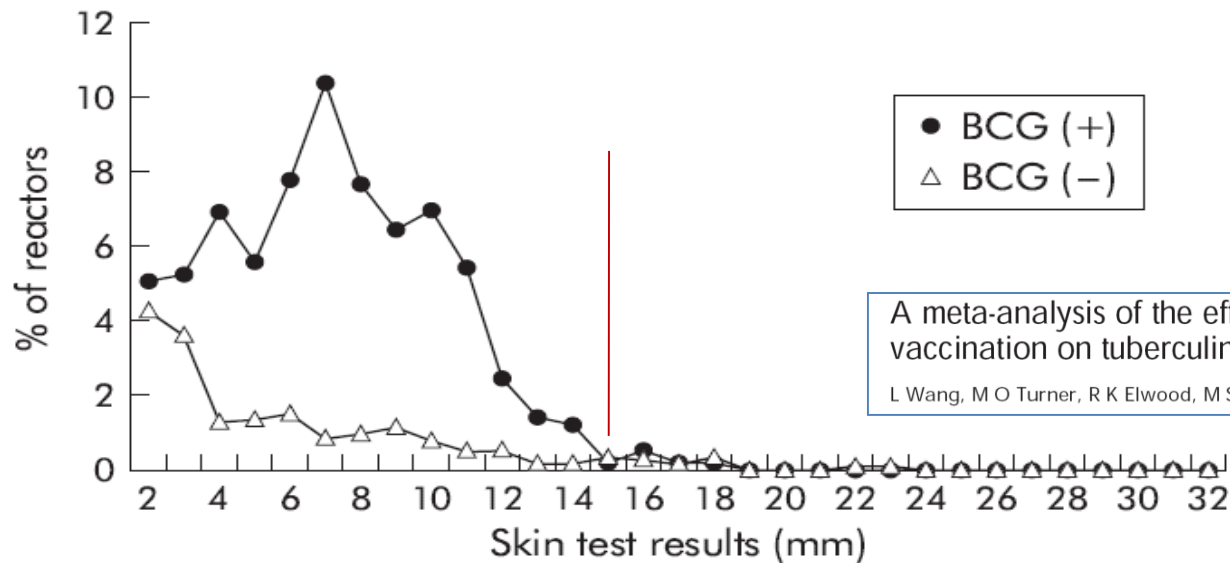
PPD testindeki yanlışlar

Yalancı negatiflik	Yalancı pozitiflik
•Teknik: saklama, yapım , okuma •Küçük yaş <3 ay •Enfeksiyon: kızamık, boğmaca, vs ... •Ağır tüberküloz •Aşı: canlı virüs aşıları •Kronik hastalık •İmmün yetersizlik: ilaç veya hastalık	•<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. Pediatr Ann 1993; 22: 612-20



A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements

L Wang, M O Turner, R K Elwood, M Schulzer, J M FitzGerald

Figure 3 Percentage reactors versus skin test results in mm with 5 TU PPD (576 BCG+, 1145 BCG-).

BCG aşısına bağlı yalancı PPD pozitifliği

- 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

PPD testine BCG aşılması etkisi

> 240.000 çocuk : erken bebeklikte BCG yapılmış

il BCG aşılması;

- ilk 10 yıl içinde: PPD cevabını yalancı pozitif yapabilir
- 10 yıldan sonra: PPD yanıtı üzerine etkisi çok çok az
- Bazı kişilerde BCG bağlı PPD pozitifliği yaşam boyu sürebilir

>10 years	5 271 (5)	15+	6 348 (3.7)	532 (2)	15+	6 348 (3.7)
		10-14	73 (1.4)		10-14	59 (11.1)
		15+	0 (0)		15+	43 (8.1)
By type of TST						
5TU PPDS	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: 15-20 mm

Acta Paediatr 86: 549, 1997

CORRESPONDENCE SECTION

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

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

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

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 , 1.169105 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 PPD testi pozitive döner**

Kronik hastalıklar ve immün bozukluklar ppd yanıtını etkiler

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

Booster – konversiyon



PPD (+)



PPD (-)

1-3hf

İmmün hatırlama



PPD (+)

Booster

- *Yıllık TBC taraması yapılacak kişilerde PPD negatif ise: HIV, biyolojik ajan, sağlık çalışanı*
- *Hastalık düşünülüyor ilk PPD testi negatif bulunursa*
- *Temaslı taramasında kullanılmaz !!!!!!!!!!!!!!!*



PPD (-)



PPD (-)

her hangi bir
zaman

Yeni enfeksiyon

• **Myc Tbc kompleks**

• BCG

• NTM enfeksiyonu



PPD (+)

Konversiyon

PPD (TDT) ÖZET

- Kişinin önceden mikobakteri ile karşılaştığını gösterir (M. tbc, BCG, Bovis, NTM)
- Temaslı, latent tüberküloz, aktif tüberküloz: pozitif
- **Yalancı negatiflik**
 - Teknik nedenler
 - Viral –bakteriyel hastalık –canlı virüs aşısı
 - Ağır hastalık
- **Negatif olması karşılaşmadığı anlamına gelmez**
- **Pozitiflik değerlendirmesi riske göre değişir**
 - Aşılıda: ≥ 15 mm
 - Aşısızda: ≥ 10 mm
 - Temaslıda: ≥ 5 mm
- **Yalancı pozitiflik: BCG**
 - BCG ilk 10 yılda belirgin, ama ömür boyu sürebilir

interferon gamma salınım testleri (IGRA), 2002

İnterferon gamma salınım testleri (IGRA)

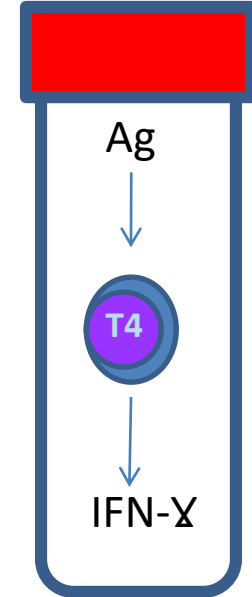
Ag içeren mikobakteri türleri

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

- **Kullanılan antijenler (RD1 gen)**

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

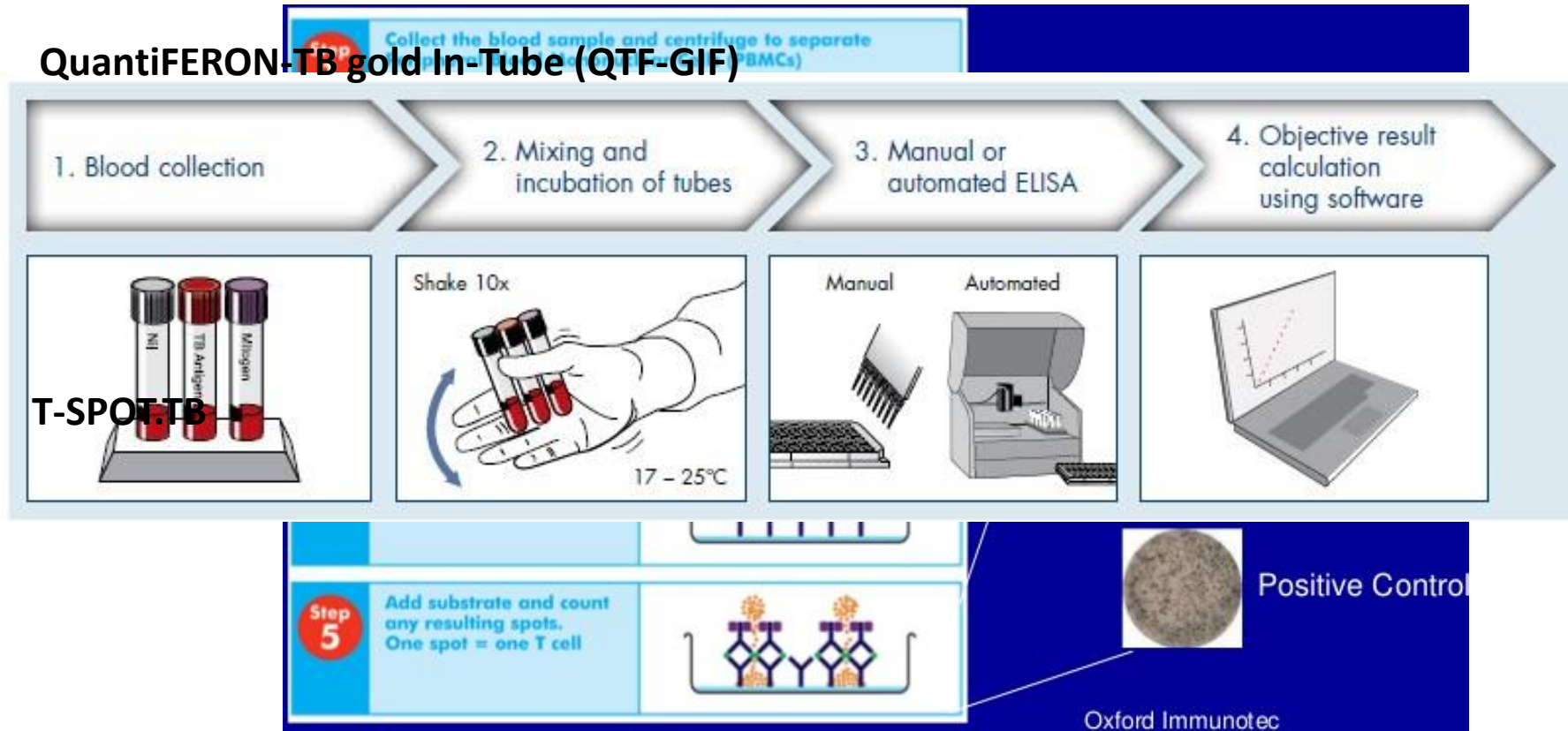
BCG aşısı içermez



IGRA testi BCG AŞISINDAN ETKİLENMEZ

IGRA testleri

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



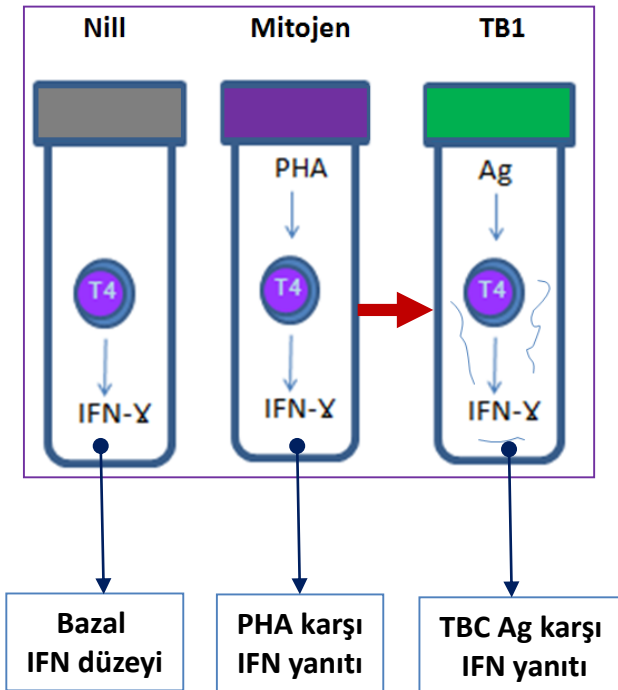
IGRA test sonuç bildirimi: Üç şekilde olabilir

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



Klinik olarak yorumlanamaz sonuç;

- Test tekrarı ve/veya
- Hastanın durumunun TDT ile değerlendirmesi gerekir

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

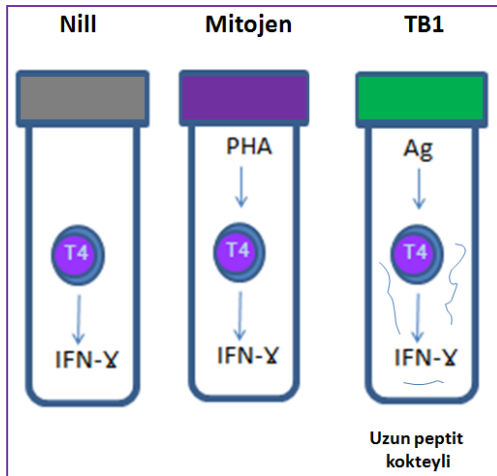
Quantiferon-TB gold Plus (Yeni Quantiferon testi)

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

•Kullanılan antijenler (RD1 gen)

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

T4 kaynaklı IFN ölçer

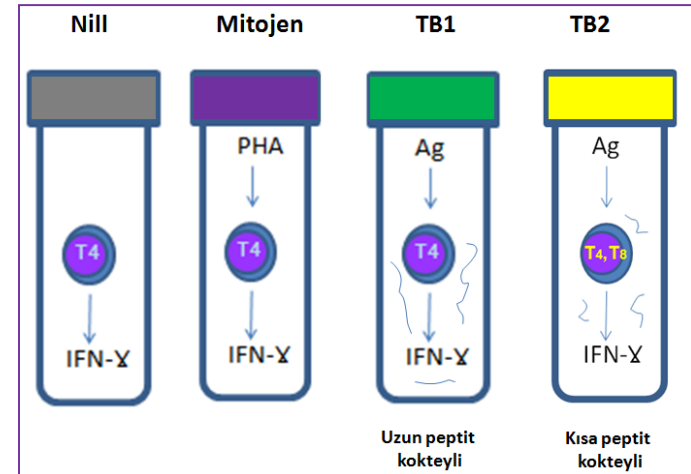


QuantiFERON-TB gold PLUS (QTF-Plus)

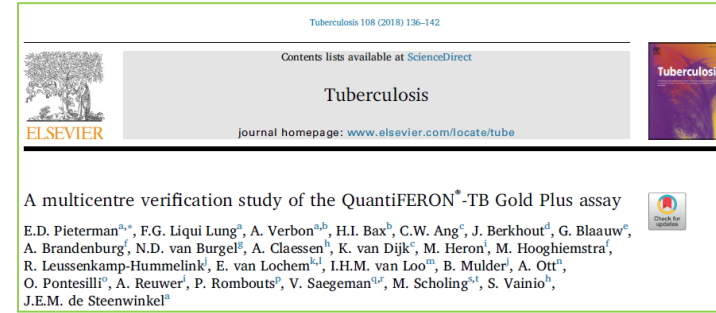
•Kullanılan antijenler (RD1 gen)

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

T4 ve T8 kaynaklı IFN ölçer



İki test arasındaki uyum oranı %95



IGRA testi yaştan etkilenir

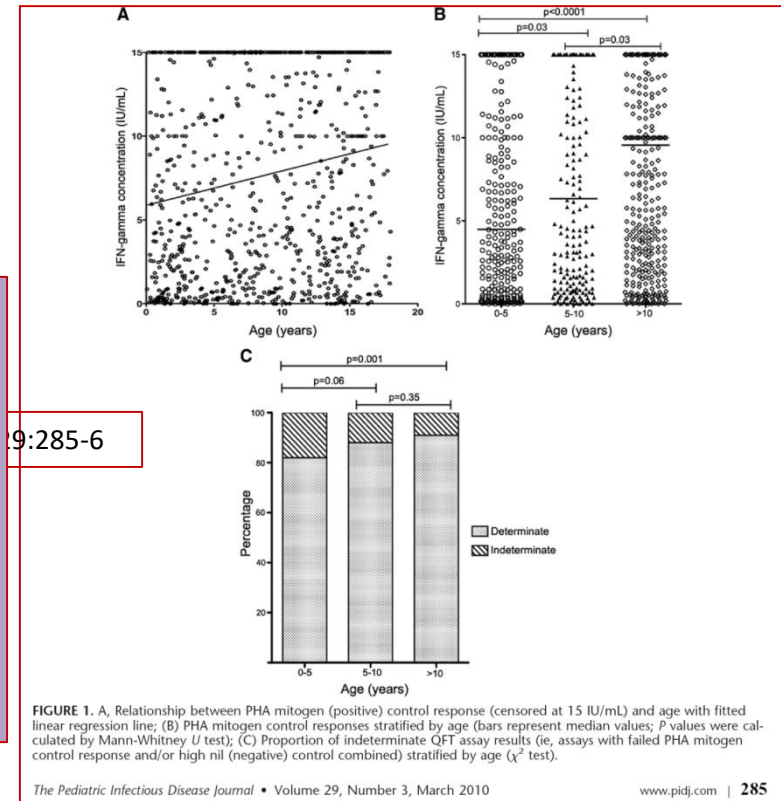
yalancı negatif

5 yaş altında tanı değeri düşer



Lenfositin uyarılmaya yanıtının
iyi olmaması ile ilgili

9:285-6



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

IGRA testi ülkedeki tüberküloz insidansından etkilenir

IGRA kullanımının en uygun olduğu ülkeler;

- BCG aşısını rutin uygulayan ve tüberküloz insidansı düşük

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

- **Kan örneği uygun koşullarda gönderilmez ise test iyi çalışmaz**
 - QTF: 16 saat
 - TSPOT 8 saat
 - 6 saatlik gecikmede %19, 12 saatlik gecikmede %22 yalancı negatiflik
- **Belirlenen sürede çalışılmaz ise T hücre koruyucu eklenmelidir**
- **Kan yüksek dış ısıya maruz kalırsa test çalışmaz**

- Herera V. J Clin Microbiol. 2010;48:2672-6
- Gaur RL. J clin Microbiaol. 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

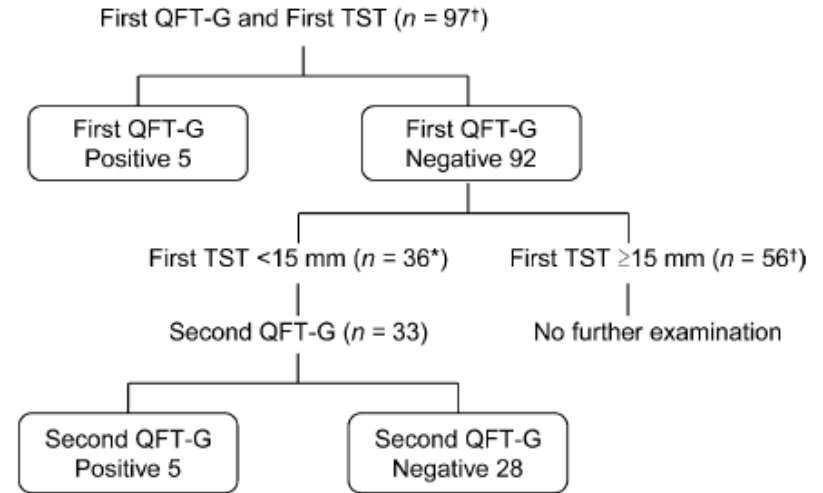


Figure 1 Flow chart of the study. Ninety-seven sixth-year university medical students underwent first QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) and first tuberculin skin test (TST). Thirty-three of the first QFT-G negative and first TST <15 mm underwent a second QFT-G one month later: 5 (15%) turned positive. *Three 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.

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

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 testinde örnek tekrarı 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, 1 yıl 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

IGRA ÖZET

- İnvitro T lenfositin TBC Ag karşı IFN salgılamasını ölçer
- BCG aşısından etkilenmez
- 2 yaş altında kullanımı ait bilgi azdır
- Yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuç verebilir
- PPD testinin yalancı negatif olduğu durumlarda IGRA testleri de yalancı negatif çıkar
- PPD testinden etkilenir: 3 gün-3 ay
- Sonuç 3 şekilde;
 - Pozitif
 - Negatif
 - Belirsiz-indetermine

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

IGRA testi kullanım önerisi, AAP, 2018

PPD	HASTALIK , TEMASLI VE LATENT TÜBERKÜLOZ ARAŞTIRILMASINDA KULLANILIR		
	Güvenilirliği az		
YAŞ	<3 ay	3 ay-2 yaş	≥ 2 yaş
IGRA	Güvenilmez	???	HASTALIK , TEMASLI VE LATENT TÜBERKÜLOZ ARAŞTIRILMASINDA KULLANILIR

- 2 yaş altında, BCG aşısı olsa da PPD tercih edilir
- 2 yaş üstünde, BCG aşısı yoksa PPD tercih edilir
- 2 yaş üstünde, BCG aşısı varsa IGRA tercih edilir

İlk kullanılan testte çıkan pozitif veya negatif sonucun ikinci bir testle kuvvetlendirilmesi gerekirse iki test bir arada kullanılabilir

CDC – IGRA kullanım önerisi

- **PPD nin kullanıldığı her endikasyonda IGRA kullanılabilir**
- PPD tercih edilir;
 - 5 yaşından küçük çocuklarda
- IGRA tercih edilir;
 - BCG aşılması yapılmış kişilerde
 - Test için geri dönüş olasılığı düşük kişilerde
- **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 (örneğin: HIV (+) veya <5 yaş bulaşıcı tüberkülozla temas etmiş çocuk)
 - Klinik ve radyolojik olarak TB hastalığından şüphe ediliyor ve etkenin Myc Tbc olduğu doğrulanmak isteniyorsa
 - 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.

T.C. Sağlık Bakanlığı VSDB

IGRA kullanım önerileri; 2018

- 1 • Temaslı taramasında
- 2 • Latent enfeksiyon taramasında
- 3 • Hastalık tanısında



4 **ÖNCELİKLE PPD KULLANILIR**

5 **5 yaş ve üzerinde IGRA da kullanılabilir**
6 **Gerekli durumlarda her iki test birlikte kullanılabilir**

PPD ve IGRA sonucunu birbirini tutmuyor

- Sonuçların birbirini tutmaması:

- PPD+/IGRA- : %10-40
- PPD-/IGRA+: nadir



- **Hastaya göre karar vermek gerekir**

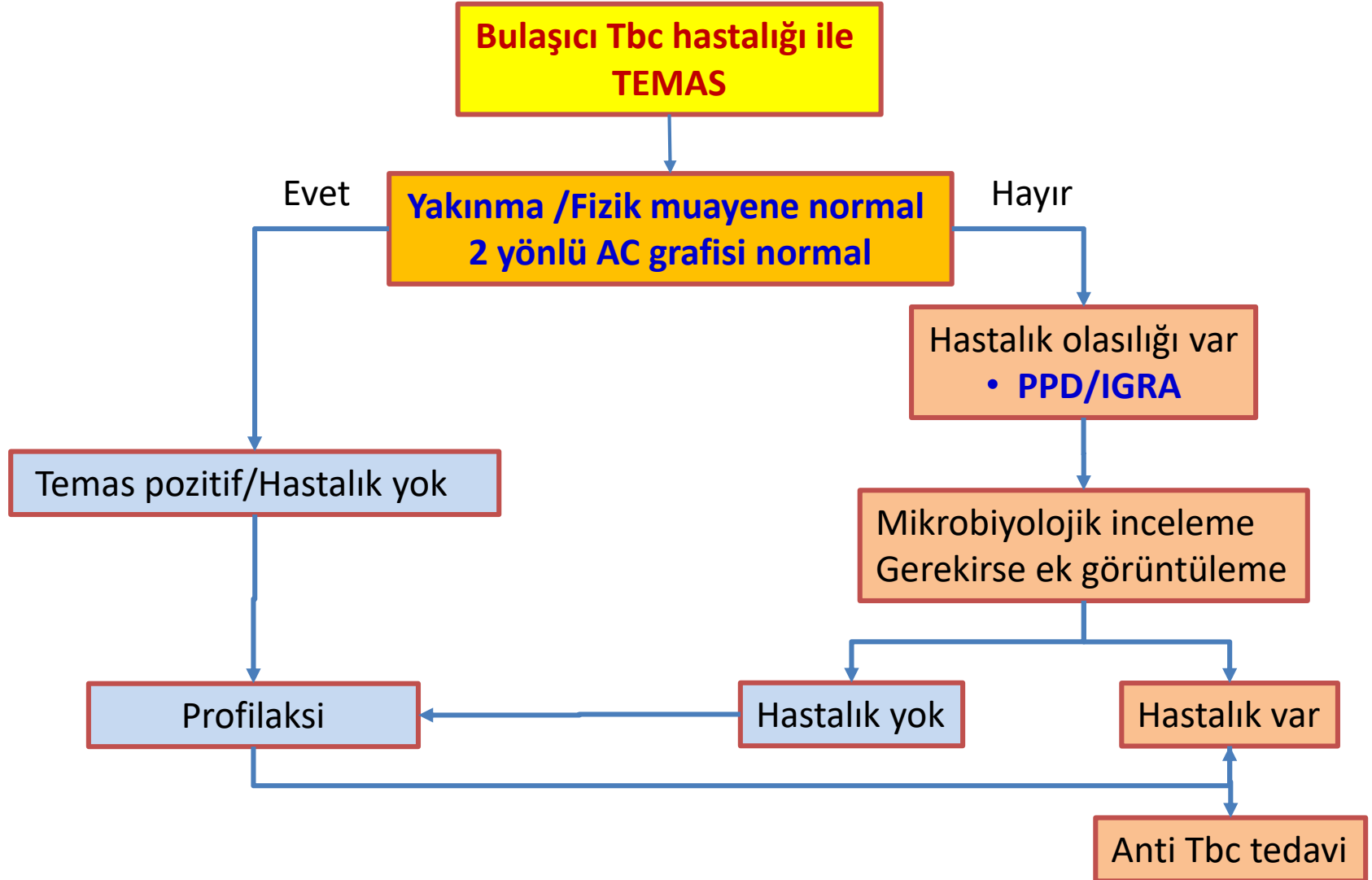
- Risk yüksek ise birinin pozitifliği yeter
- Risk düşük ise her ikisinin pozitif olması tercih edilir

PPD ve IGRA ÖZET

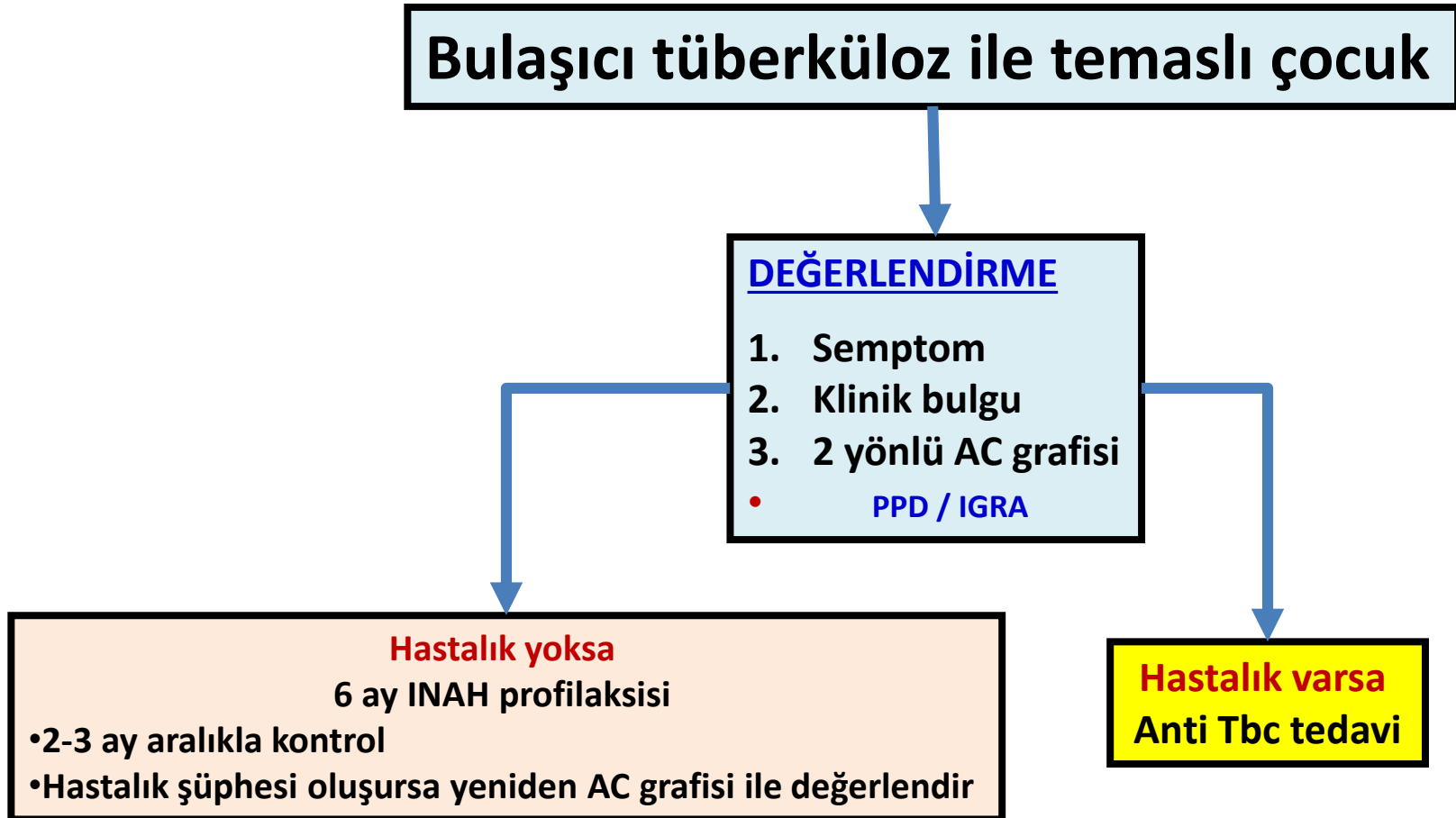
1. HER İKİ TEST BİRBİRİNİN YERİNE KULLANILABİLİR
2. PPD VE IGRA testi: ENFEKSİYON VE HASTALIK AYIRIMI YAPAMAZ
3. PPD ve IGRA testi: LATENT ENFEKSİYONUN AKTİF HASTALIĞA İLERLEMESİ İLE İLGİLİ BİLGİ VERMEZ
4. PPD testi: BCG AŞISINDAN ETKİLENİR
5. IGRA testi: BCG AŞISINDAN ETKİLENMEZ

TEMASLI DEĞERLENDİRİLMESİ

Temaslı değerlendirilmesi



Temas durumu ve temas profilaksisi (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi, 2018)



Temas durumu ve temas profilaksisi (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi, 2018)

- Bir kez profilaksi alan hastanın tekrar profilaksi alması gerekmez
- Bir kez profilaksi alan hasta yeni bir teması varsa ikinci kez profilaksi alması gerekir
- Profilaksi ile PPD veya IGRA cevabının negatifleşmesi olmaz ve bakılmamalıdır
- MDR (ÇİD) temaslılarda profilaksi için uzman görüşünün alınması gerekir

ABD/Kanada uygulaması

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

Temas
Semptom/FM
Radyoloji
PPD/IGRA

Hastalık yok

PPD/IGRA negatif

PPD /IGRA pozitif

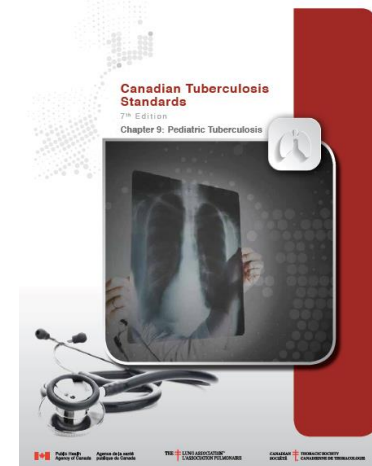
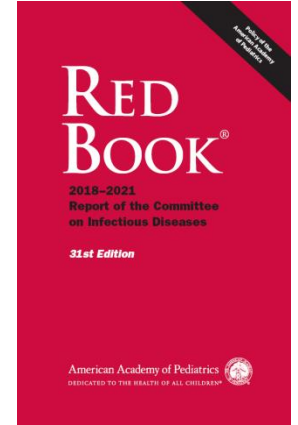
9 ay profilaksi

< 5 yaş

≥ 5 yaş

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

9 ay profilaksi

≤ 2 yaş

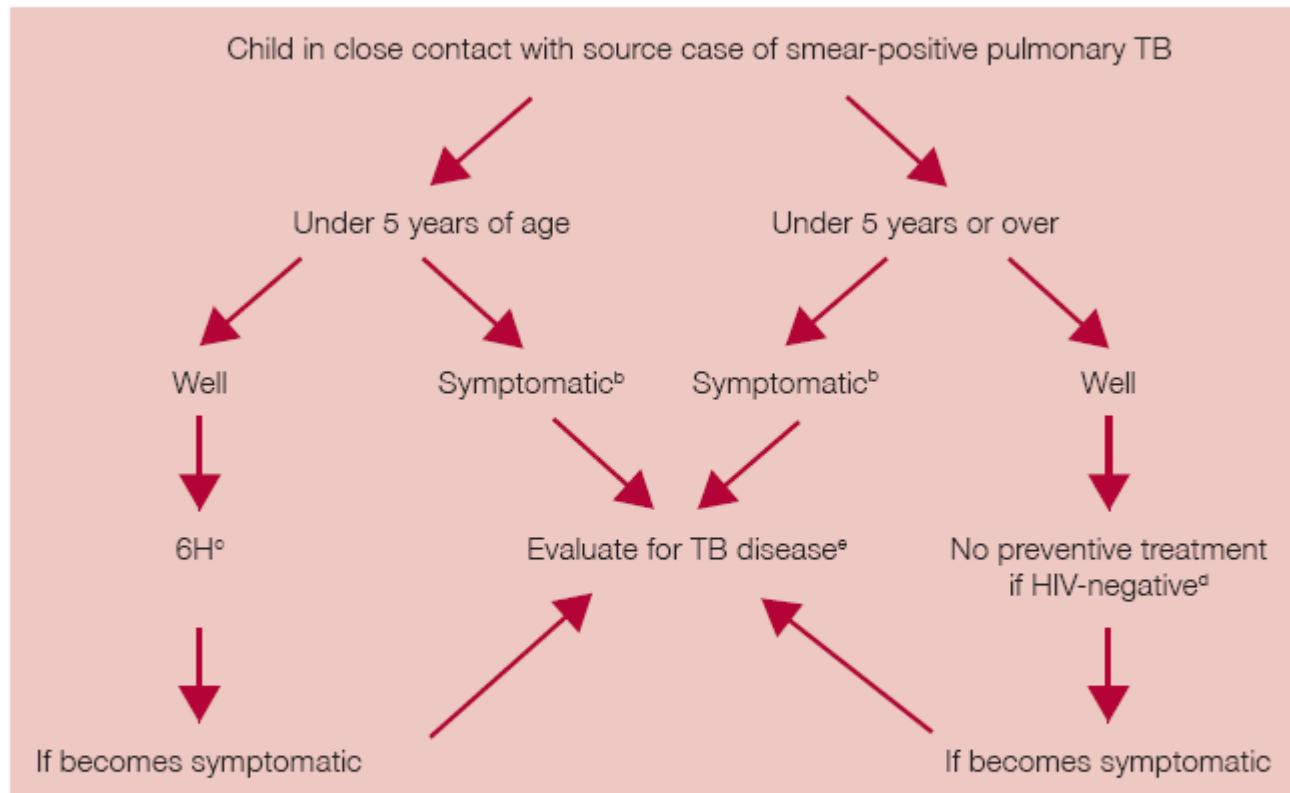
> 2 yaş

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.

Temas durumu ve temas profilaksisi (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi, 2018)

Bulaşıcı tüberküloz ile temaslı çocuk

DEĞERLENDİRME

1. Semptom
2. Klinik bulgu
3. 2 yönlü AC grafisi
 - PPD / IGRA

Hastalık yoksa

6 ay INAH profilaksisi

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

Hastalık varsa

Anti Tbc tedavi

LATENT TÜBERKÜLOZ (İNFEKSİYON) ARAŞTIRILMASI

Latent enfeksiyon tanısı



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

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

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

**Daha az latent enf tanısı konulmasını sağlar
Gereksiz profilaksi verilecek hasta sayısını azaltır**

Latent tüberküloz (tüberküloz enfeksiyonu)

DSÖ;

- Dünya nüfusunun üçte biri latent tüberküloz: tümünü tedavi edemeyiz



- **Aktif enfeksiyona dönüşme riski yüksek olanlara koruyucu tedavi**



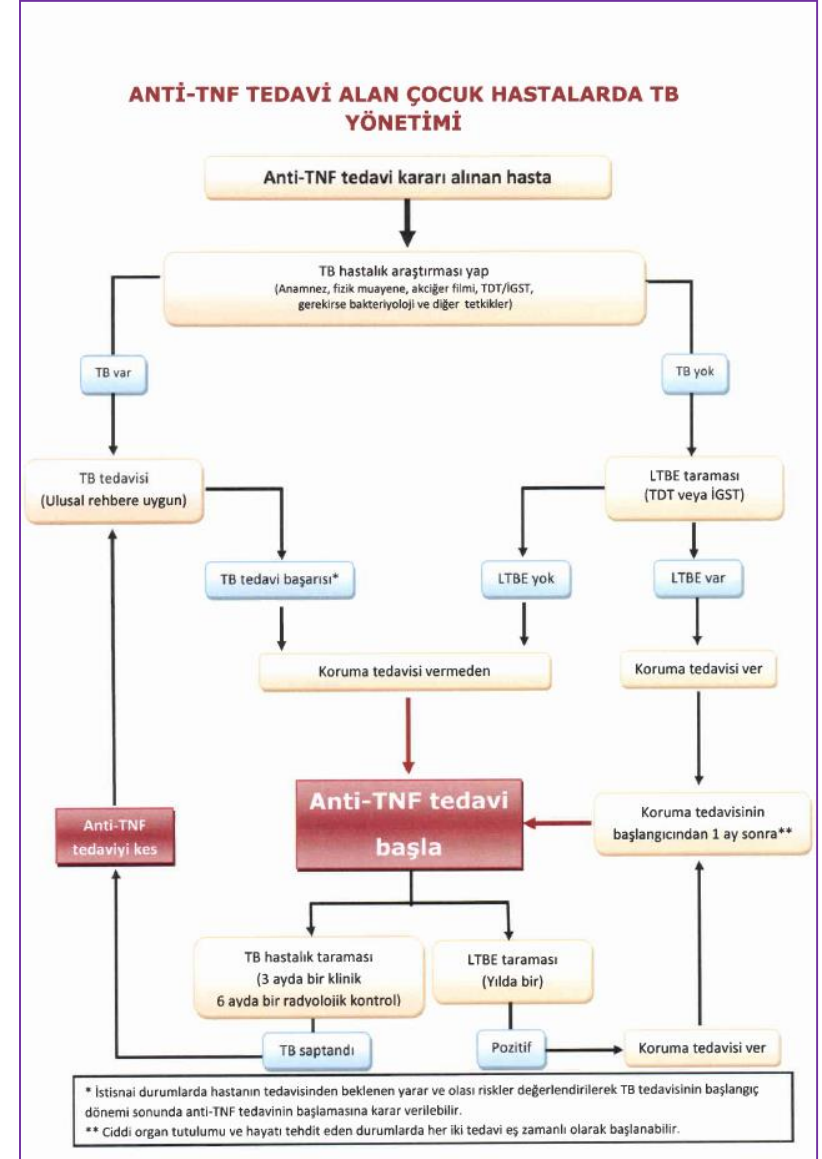
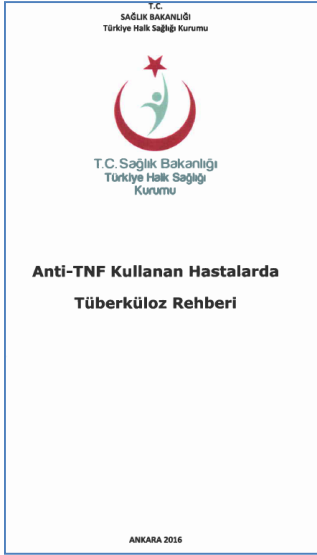
- **Aktif enfeksiyona dönüşme riski en yüksek gruplar**
 - I. Yakın zamanda temas öyküsü olanlar
 - II. Bağışıklık sisteminde sorun olanlar
 - III. BEŞ yaşından küçük çocuklar

Latent tüberküloz tanısı ve ilaç tedavisi (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi-2018)

1. **Temas:** Bulaştırıcı tüberküloz ile yakın temasta olan çocuk: aktif tüberkülozu yoksa
2. **Tbc hastalığı riski artışı:** (PPD negatif bulunursa, ikinci test olarak IGRA istenebilir)
 1. HIV hastaları : ≥ 5 mm
 2. TNF alfa antagonisti ilaç kullanılacak hastalar : (BCG yoksa ≥ 5 mm, BCG varsa ppd ≥ 10 mm)
 3. Organ nakli olacak hastalar
3. **Tüberkülozlu anneden doğan bebekler: bebekte tbc hastalığı saptanmadı ise**
4. **Temas öyküsü yok:** (her hangi bir nedenle PPD testi yapılmış ve pozitif bulunmuş)
 - 5 yaşından küçük ise profilaksi
 - 5 yaş ve üzerinde ise BCG aşısı yoksa profilaksi
 - 5 yaş ve üzerinde ise BCG varsa : IGRA istenir: IGRA (+) veya yapılamaz ise profilaksi, IGRA (-) ise profilaksi verilmeden yakın takip
5. **PPD konversiyonu:** son iki yıl içinde (BCG aşısı olmadan) PPD değeri ≥ 6 mm artış gösterenler ve PPD testi pozitifleşenler

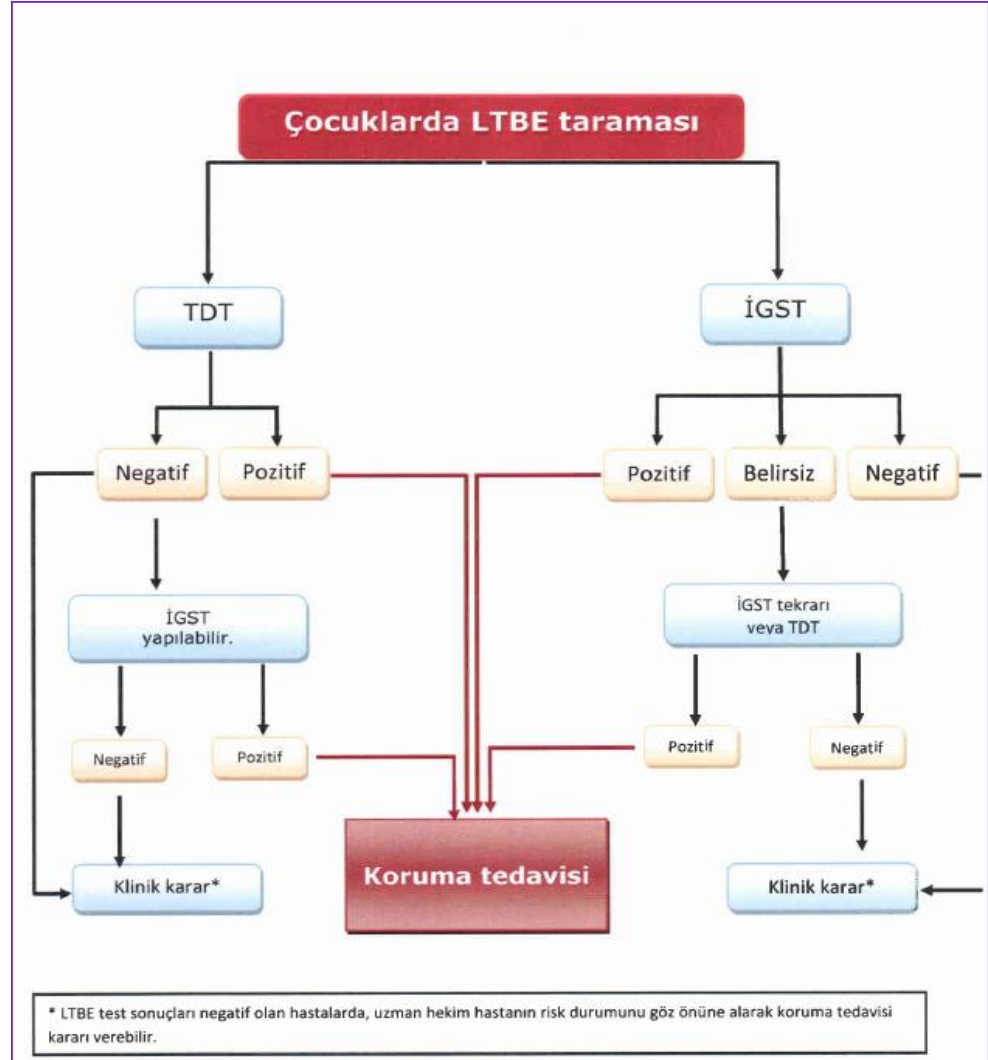
Anti TNF tedavisi ola/alacak hastalar

etanercept, infliximab, adalimumab, golimmuab, cetrolizumab
(Tüberküloz sıklığı 4-20 kat artıyor, erişkin bilgisi)



Anti TNF tedavisi ola/alacak hastalar

etanercept, **infiximab**, **adalimumab**, golimmuab, cetrolizumab
(Tüberküloz sıklığı 4-20 kat artıyor, erişkin bilgisi)



HASTALIK TANISI

Pulmoner (intratorasik) tüberküloz kimlerde düşünülür ve araştırılır?

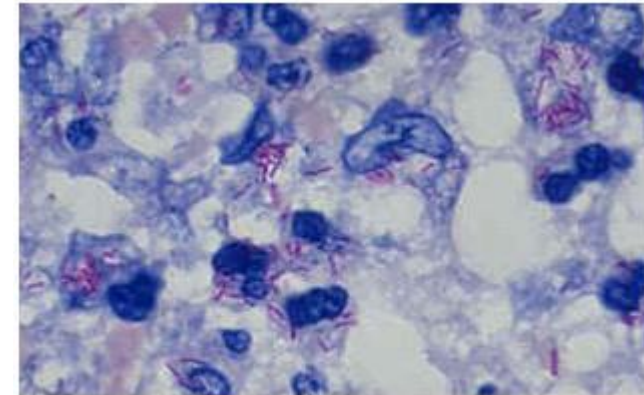
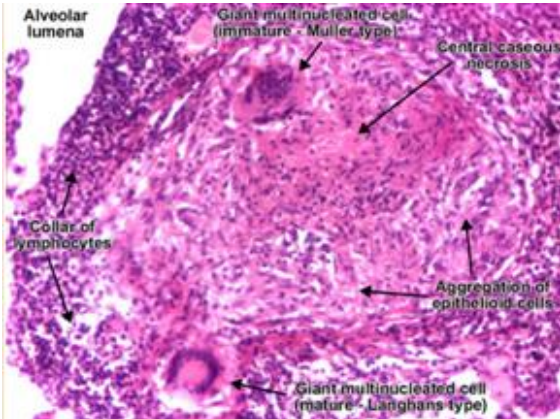
- 2-3 haftadan uzun süren öksürük ve bölgesel hışıltı/ronküs (belirgin nedeni olmadan)
- Kilo kaybı veya kilo alamama
- Nedeni bilinmeyen ateş, hepatospleneomegali
- Tedavi ile “tam” düzelmeyen AC enfeksiyonu (tam düzeliş yineleyen değil)
- Temas öyküsü olan:
 - Radyolojik bulgusu olan (semptom olmasa bile)
 - PPD/IGRA pozitif olan (semptom veya radyolojik bulgu ile birlikte)
- AC grafisinde tedavi ile düzelmeyen radyolojik infiltrasyon
- Tüberküloz ile uyumlu AC grafisi bulguları



Tanı



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



Mavi zeminde kırmızı ince çizgiler şeklinde görünen mycobacterium tuberculosis

Tarama ve tanıda kullanılan Laboratuvar incelemeleri

- **Radyoloji**

- AC grafisi
- CT
- USG

- **PPD/IGRA**

- **Mikrobiyolojik incelemeler:**

- Yayma
- PCR – ilaç duyarlılığı
- Kültür- İlaç duyarlılık testleri

- **Ek incelemeler: biyopsi, plevra sıvısı analizleri, vs...**

Radyoloji: 2 yönlü AC grafisi

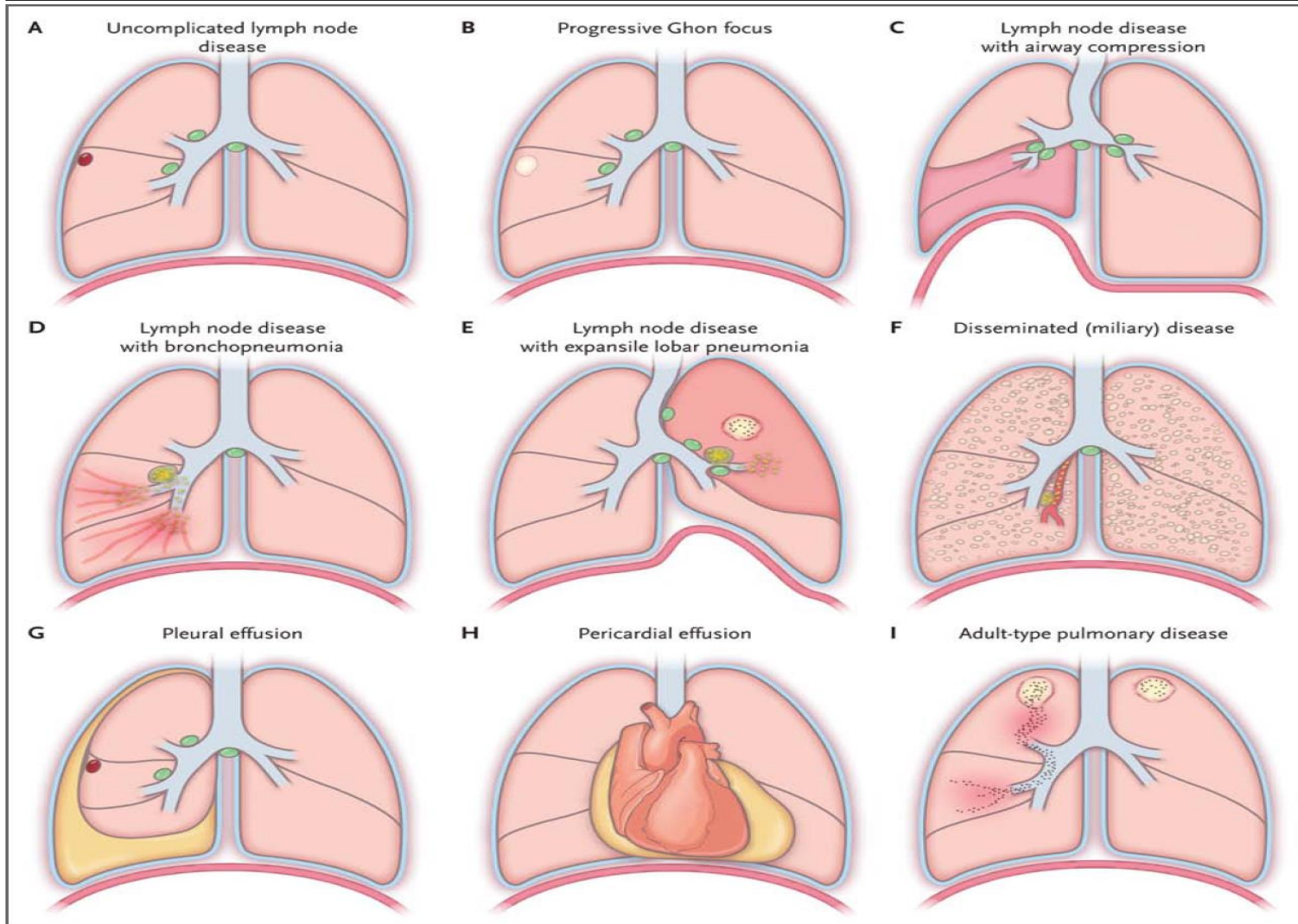
**Pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz
düşünülen her hastada**



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

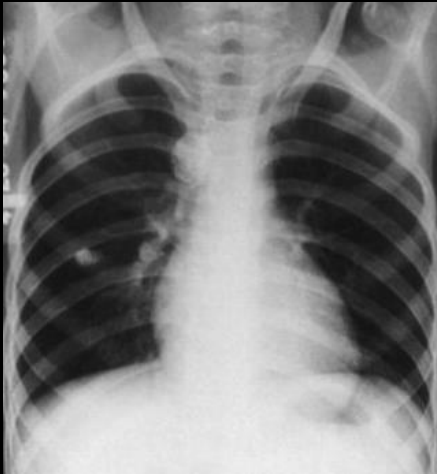
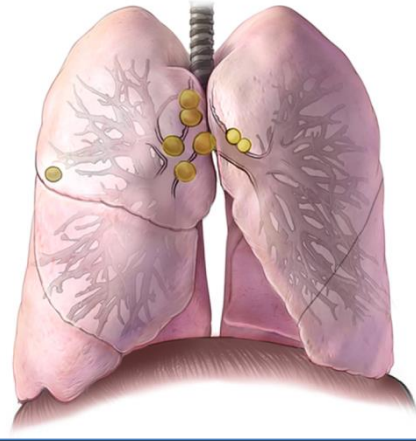
İntratorasik tüberküloz tipleri nelerdir

patoloji- radyoloji

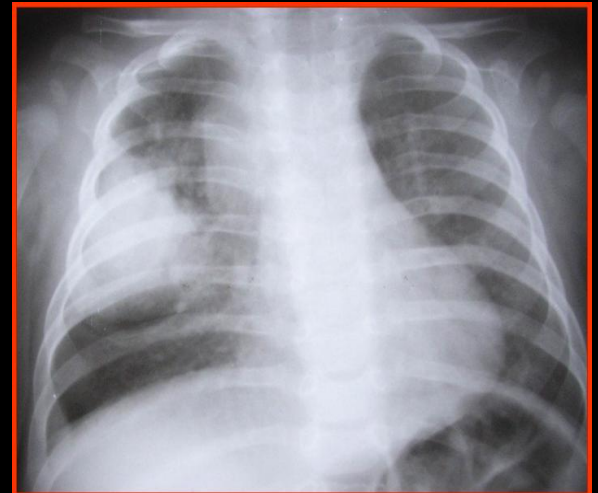
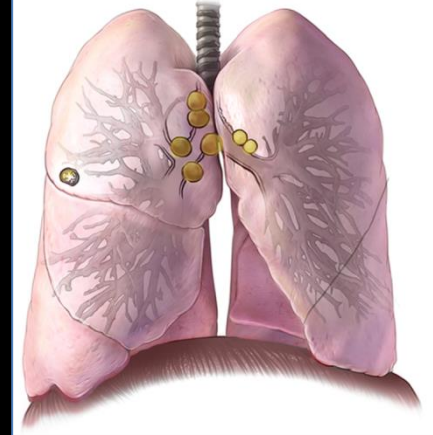


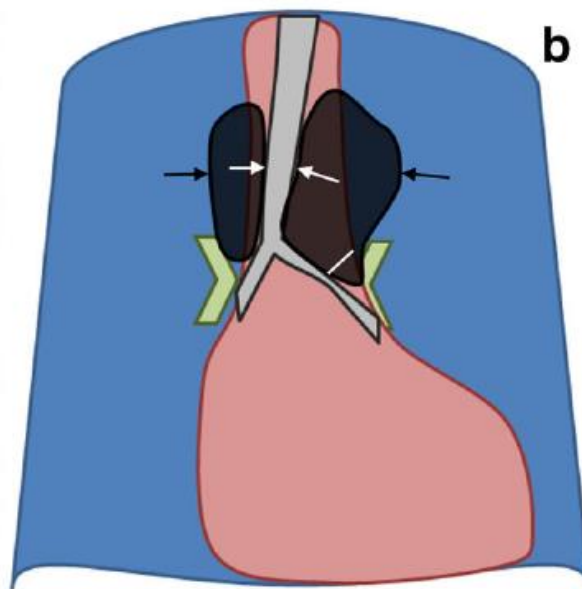
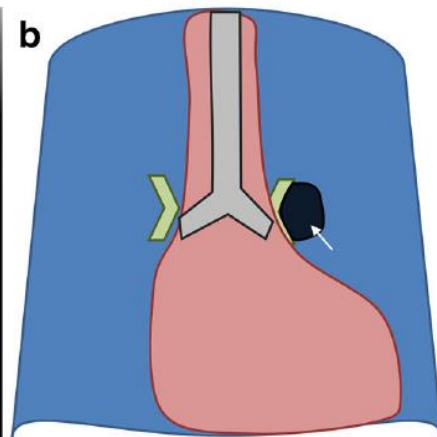
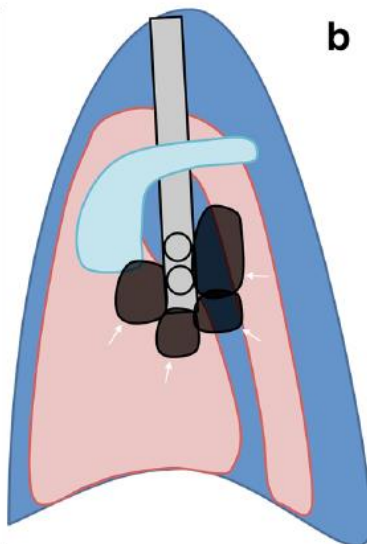
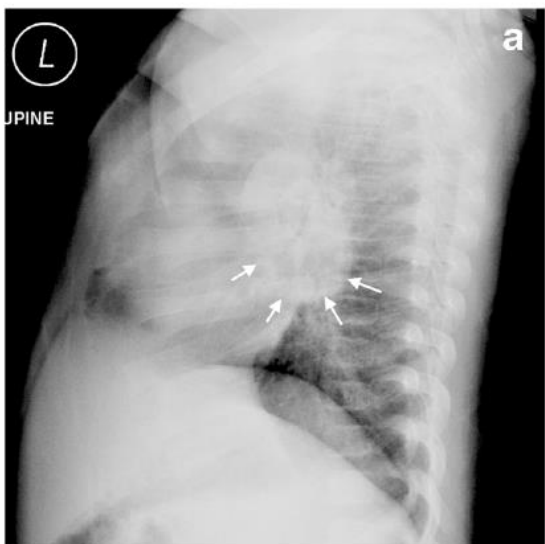
RADYOLOJİK BULGULAR

Primary Ghon focus with
uncomplicated lymph node disease

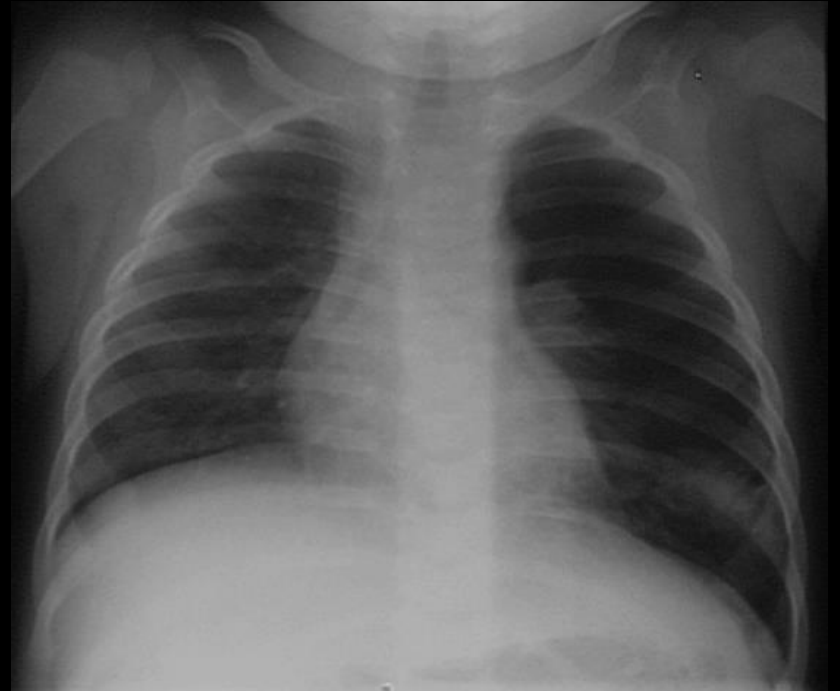


Progressive Ghon focus with
uncomplicated lymph node disease





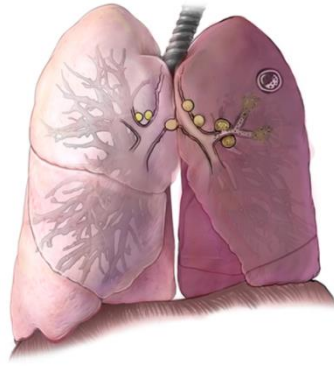
Hava yolu basısı lokal havalanma artışı



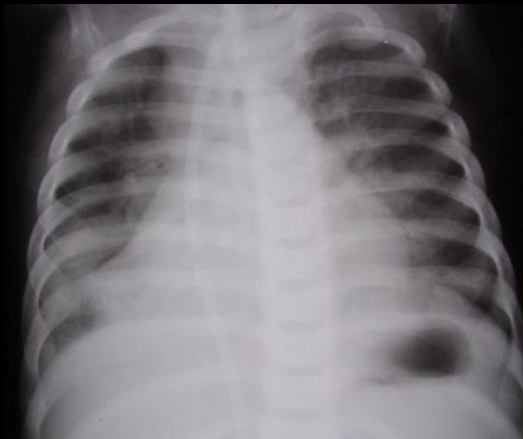
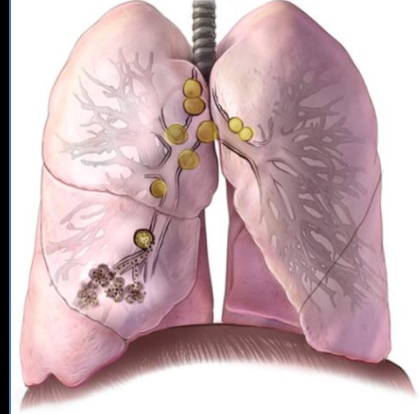
Complicated lymph node disease
with bronchial compression



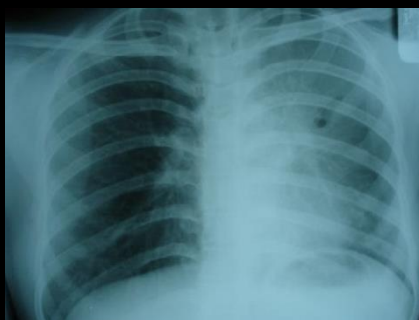
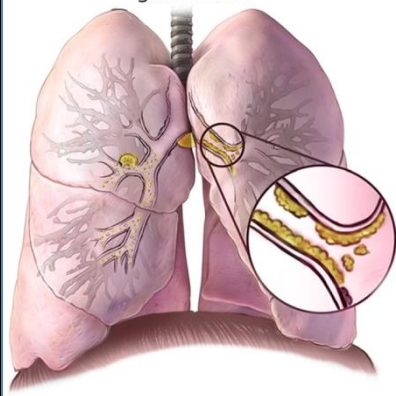
Complicated lymph node disease
with expansile lobar pneumonia



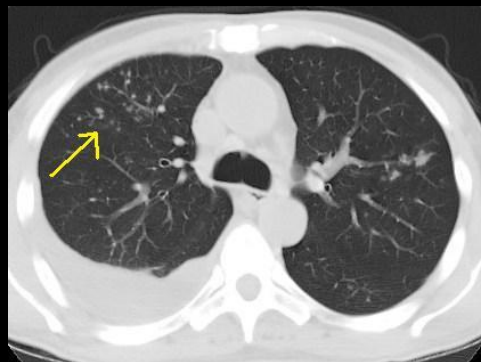
Complicated lymph node disease
with bronchopneumonia



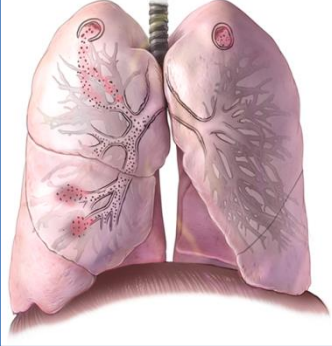
Bronchitis and endobronchial granulomas



Bronchiectasis and tree-in-bud-pattern

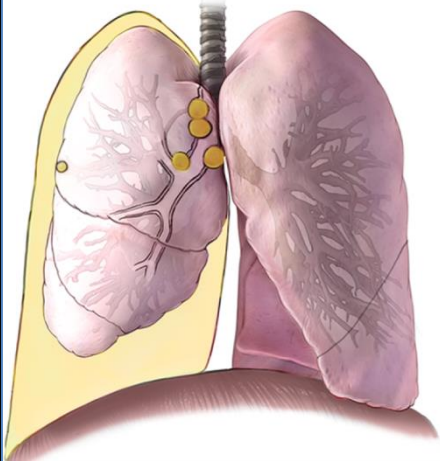


Cavitary ("adult-type")
pulmonary disease

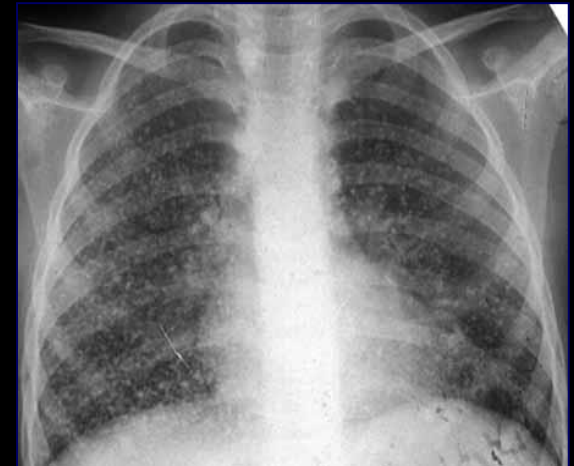
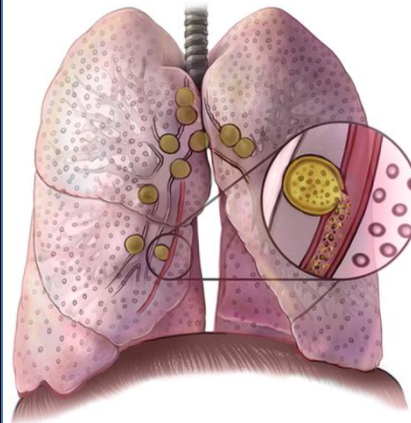


RADYOLOJİK BULGULAR

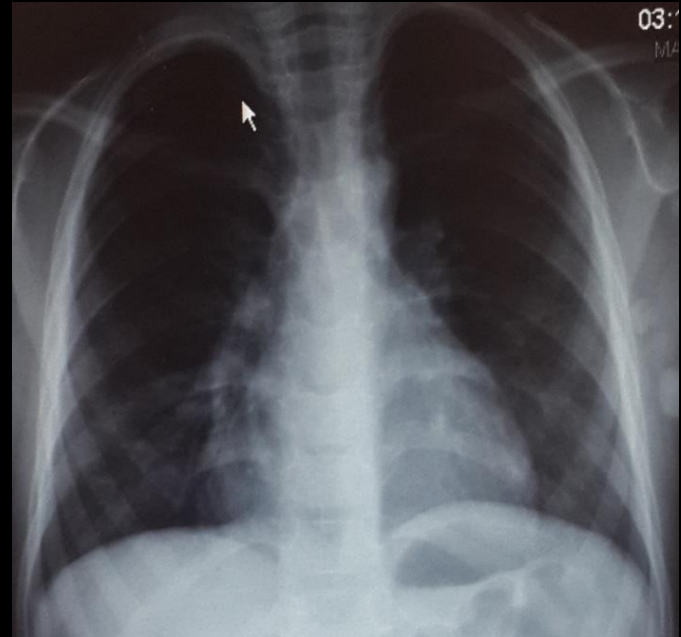
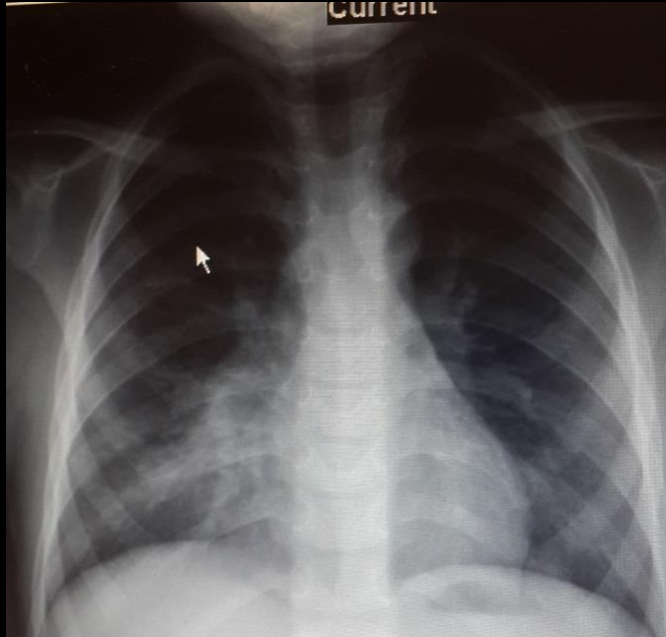
Pleural effusion



Miliary (disseminated) disease



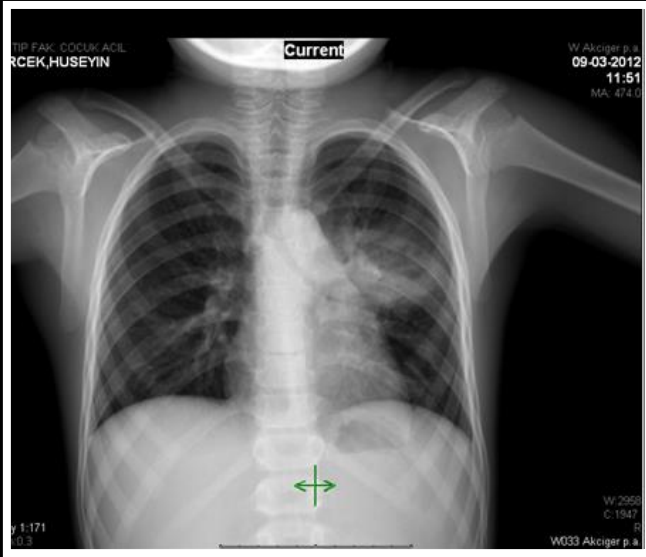
RADYOLOJİK BULGULAR



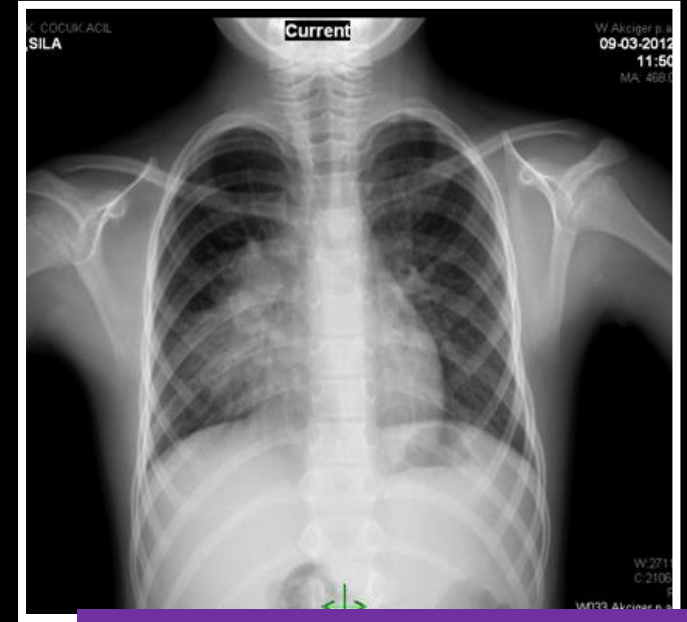
Bir aylık tedavi sonrası

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



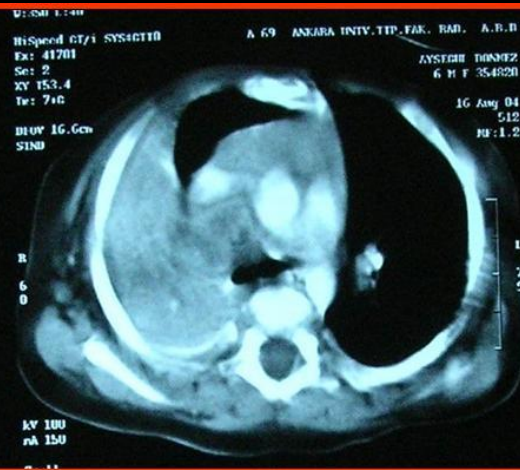
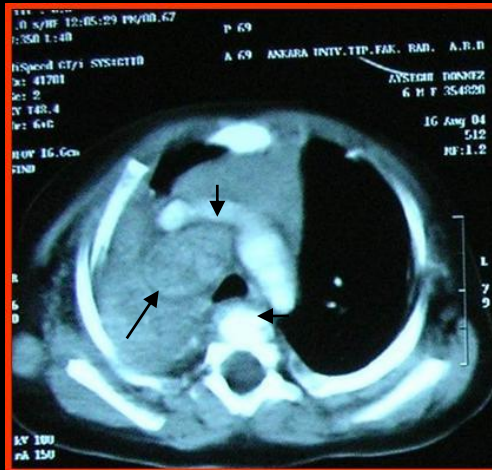
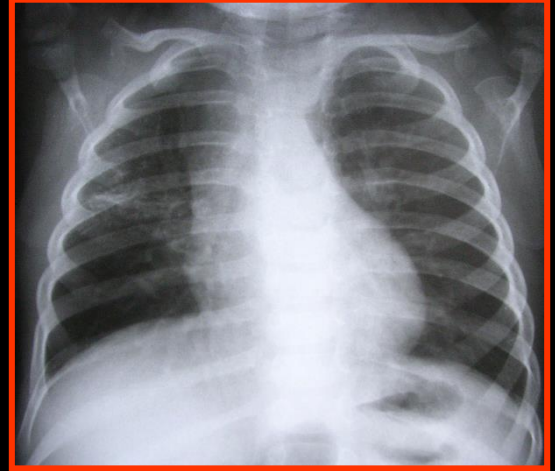
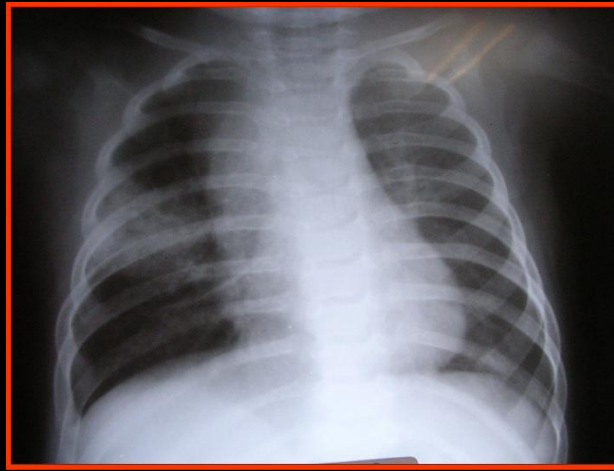
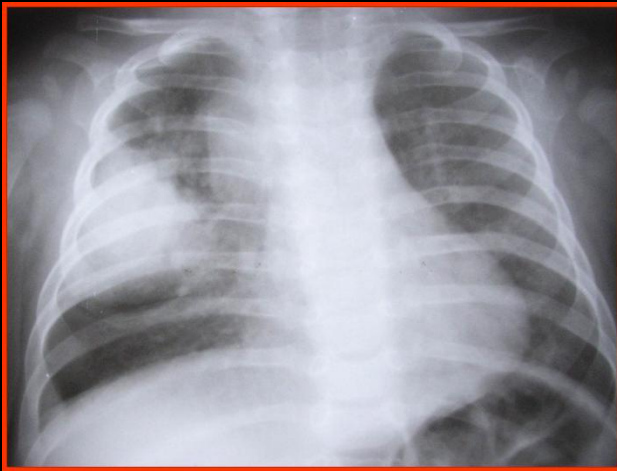
Sol hiler adenopati
Sol orta lob pnömonik infiltrasyon



Sağ hiler adenopati
Sağ orta ve alt lob pnömonik infiltrasyon

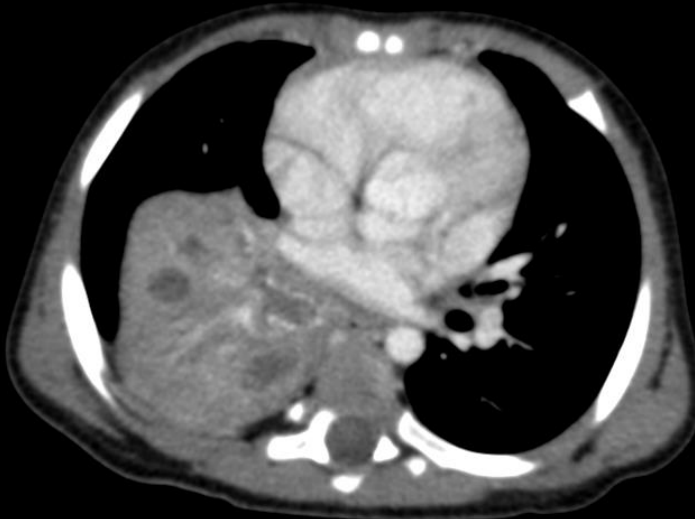
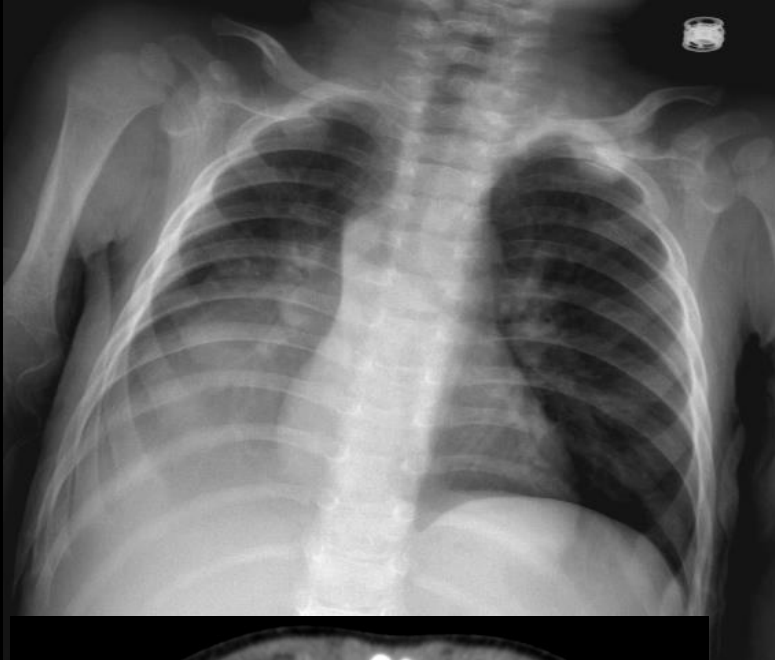
5 yaşında erkek çocuk
Dayıda aktif AC Tbc
3 aydır devam eden balgamlı öksürük
Ek yakınma yok
Temas öyküsü nedeniyle değerlendirildi
PPD: 22 mm (BCG+)
Açlık mide suyu: ARB +
Kültür: Myc Tbc

Primer Progressif AC tüberkülozu

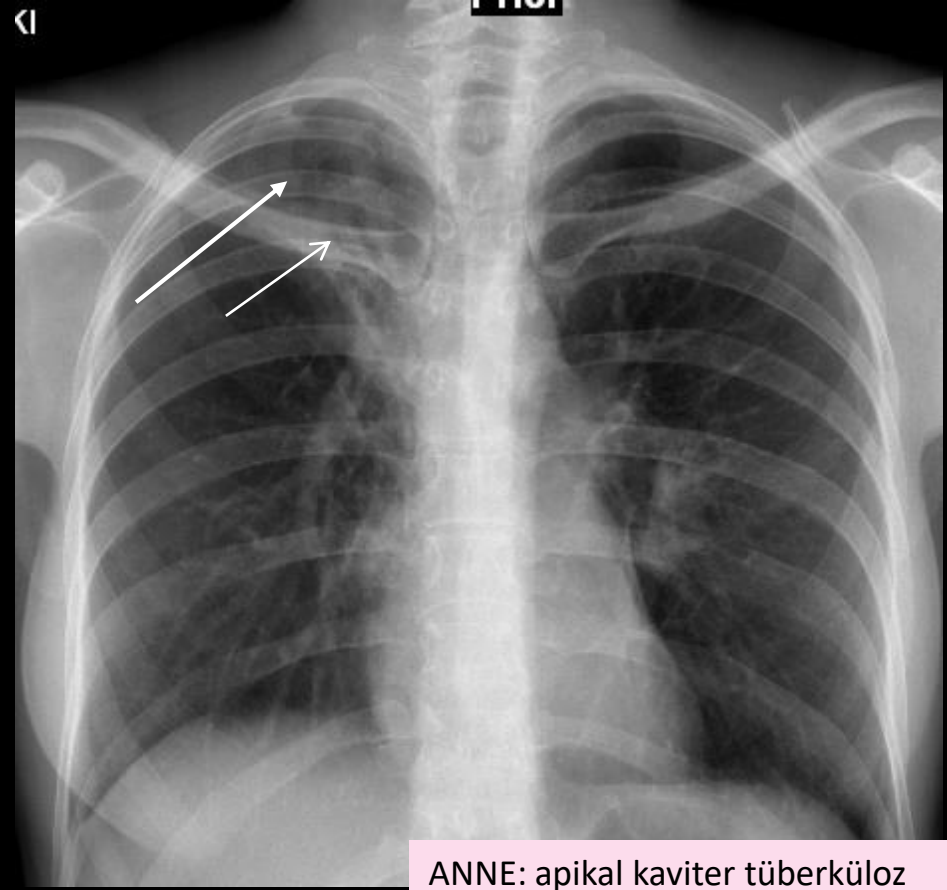


Perinatal tüberkuloz

Bebek



Anne



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 bir akciğer tüberkülozda radyoloji her zaman patolojik midir?

- Nadir haller dışında anormaldir (>%95-100)
- **Pratik anlamda;**
 - öksürük > 3 hafta, 2 yönlü AC grafisi normal



TBC HASTALIĞI olasılığı çok düşüktür

Tüberküloz var 2 yönlü AC grafisi normal

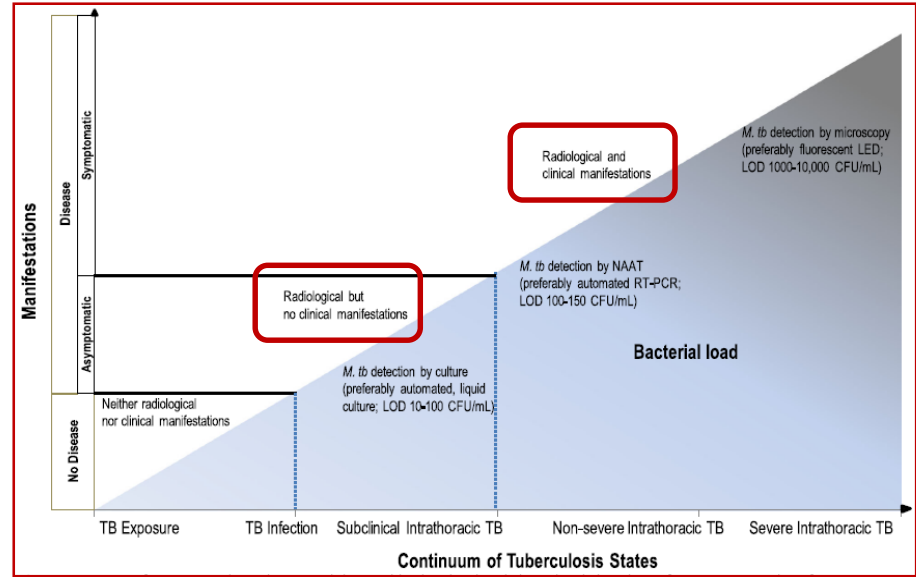
1. Değerlendirme hatası ve kötü filim: radyoloji konsültasyonu istenmelidir
2. Büyük timüs iyi değerlendirmeye izin vermiyor
3. **Belirgin parankim tutulumu olmadan izole küçük mediastinal LAP**
4. **Sadece subkarinal LAP**
5. İmmün yetmezlik

Öksürük olamadan sadece radyolojik bulgu olabilir mi?

Olabilir

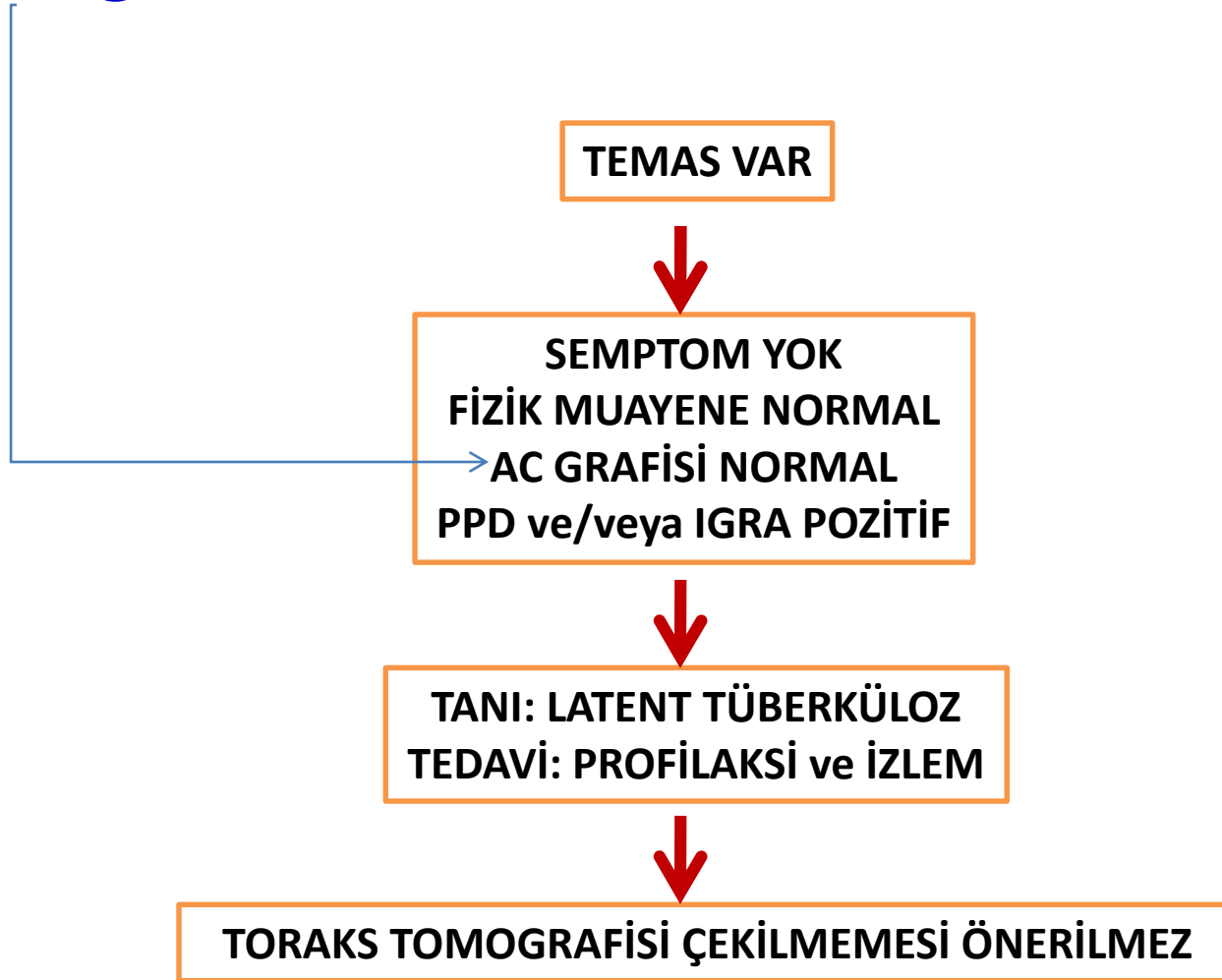
- Radyolojik bulgular daha önce çıkar**
“SUBKLİNİK TÜBERKÜLOZ”

“Film hastadan kötüdür”



- 136 temas izlemi:
 - 81 tbc tanısı var: hepsinde radyolojik bulgu var,
 - 20 (%25) semptom yok.**

Direkt grafi normal ise?



AC tüberkülozu radyolojik bulgular

- Parankimal infiltrasyon ve mediastinal LAP
- Lokal havalanma artışı
- Atelektazi (kollaps)
- Lober pnömoni
- Bronkopnömoni
- Miliyer görünüm
- Kavite
- Plevral effüzyon
- Kalsifikasyon



Tüberküloz için spesifik görünüm yoktur

Radyolojik bulgu olmasına rağmen semptom ve bulgu olmayabilir

Semptomatik AC tbc: AC filmi hemen daima anormaldir

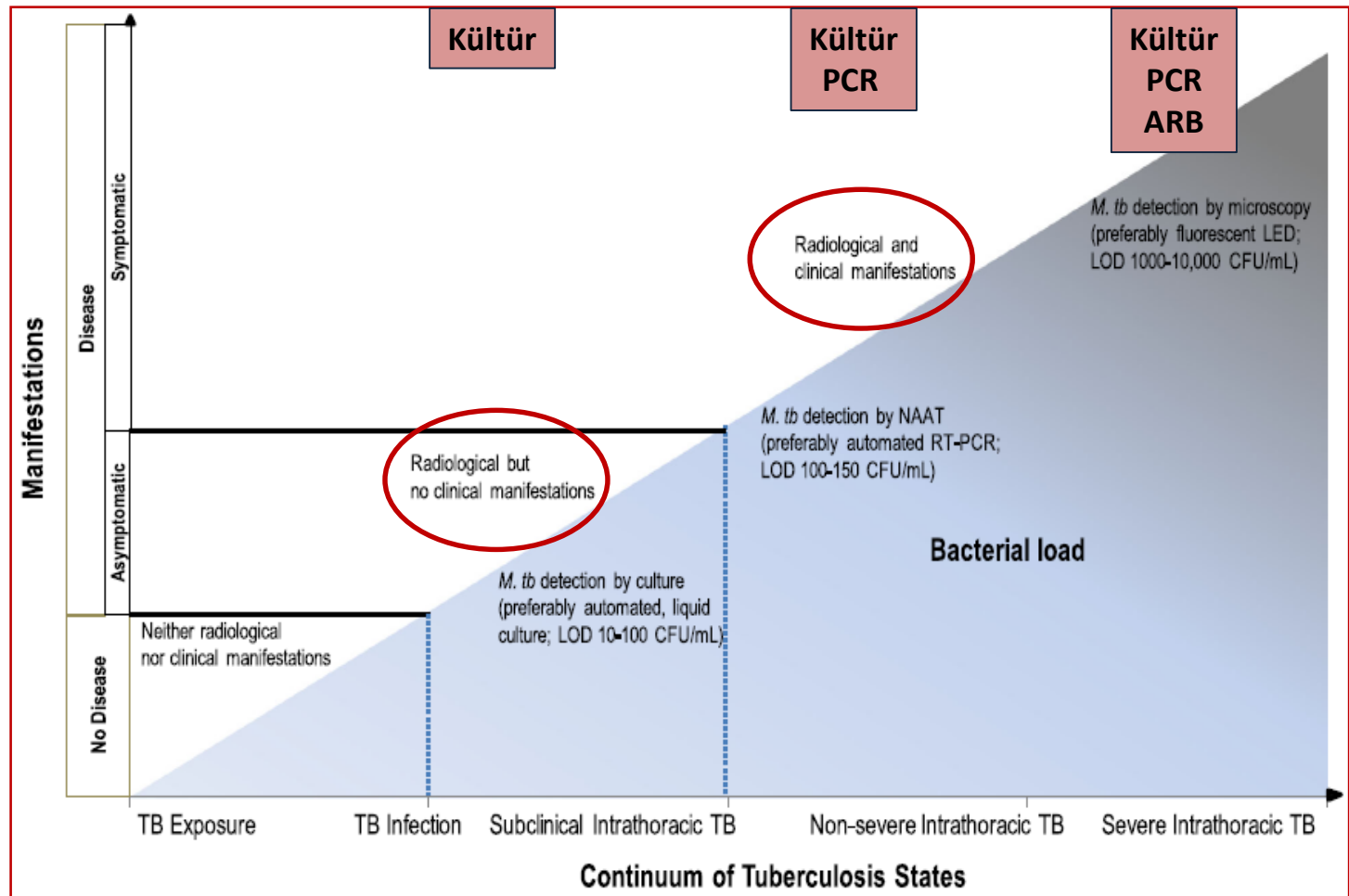


Wilhelm Roentgen
X ışını keşfi: 1895
Röntgen makinesi: 1920

Mikrobiyolojik incelemeler

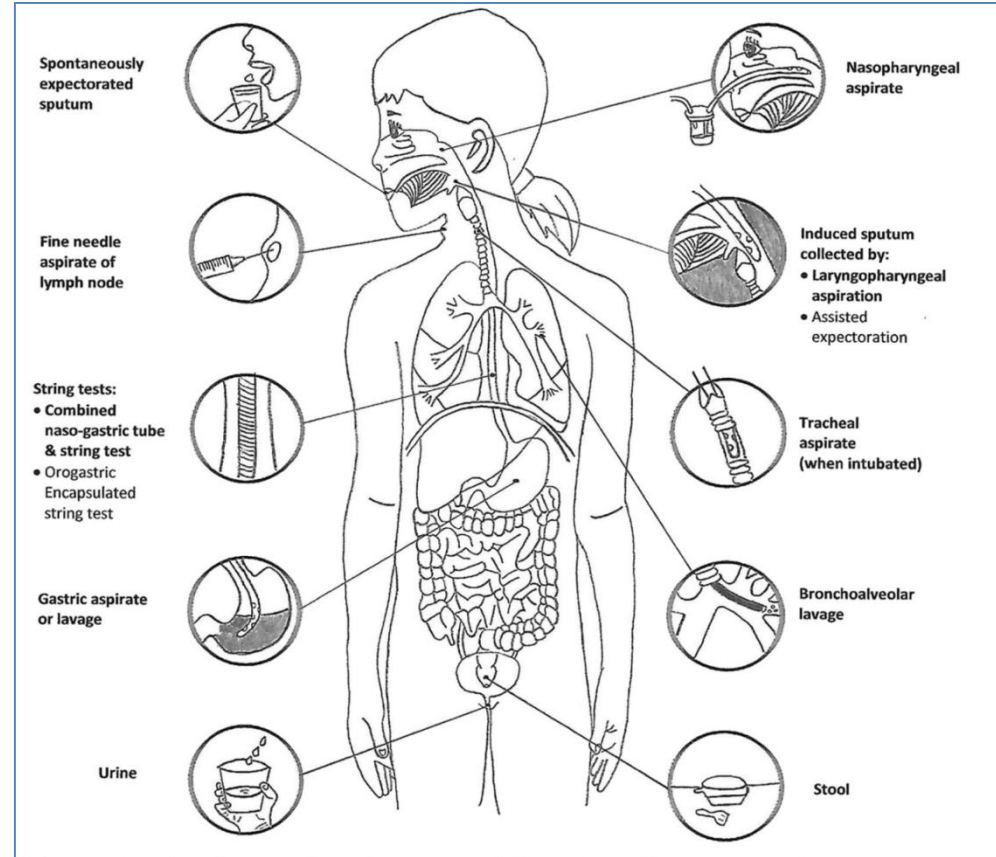
Mikrobiyolojik incelemeler

- Kültür
- PCR
- ARB



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**



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 , birbirini izleyen 3 gün

İndüklenmiş balgam: IB

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



I-Nebülüze ventolin



II-Nebülüze %3 NaCl



III-Aspirasyon



IV-Laboratuvara yollama

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 karşılatıldığında halen iyi bir örnekleme metodu olarak görülmektedir**
- İB, AMS'ye yakın oranda sonuç sağlayan gelecek vadeden örnek alma yöntemidir
- Birden fazla örneklem metodu kullanılabilir: aynı gün IB ve AMS alınabilir

2 yönlü AC grafisi normal olan hastada mikrobiyolojik inceleme?



Mikrobiyolojik tanı değeri çok çok çok düşüktür

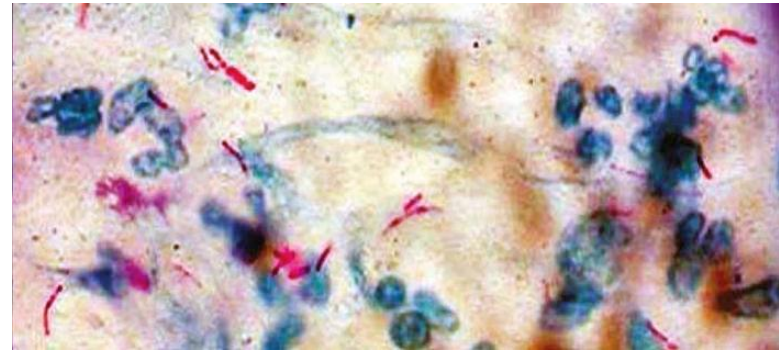
- **Semptomatik hastada direkt grafi normal** ←
 - Mikrobiyolojik inceleme
 - Kontrastlı BT çekilip radyolojik bulgu varsa mikrobiyolojik inceleme
- **Ekstrapulmoner tbc olgularında bakılabilir**
- **Bağışıklık sistem bozukluğu olan hastalarda bakılabilir**

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

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

ARB - yayma

- **Direkt boyama: <%20 (1-10)**
- **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

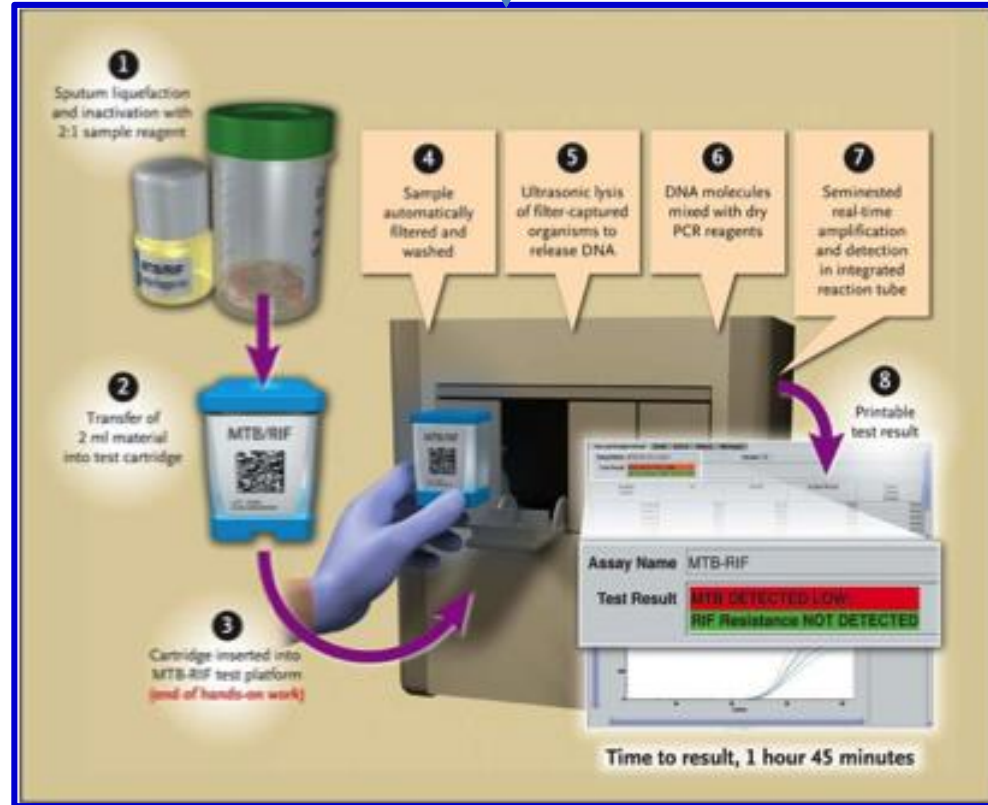
1. Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (Gen-Probe): AMDT
2. Xpert MTB/RIF assay (Cepheid)
3. ProbeTec ET Direct TB (Becton Dickinson)
4. Amplicor Mycobacterium tuberculosis test (roche)
5. SNAP M.tuberculosis complex (Syngene).
6. FluroType MTB (Hain)
7. m2000 Real Time MTB (Abbott)
8. Laboratuvarların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

Tüm testler sadece balgam için onaylıdır

İlaç direncini saptar

Hem canlı hem ölü bakteriyi saptar

Tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmazlar



Xpert MTB

**Çocuklarda p
Rifampisin diren
için Xpert MTB**

**MDR-TB veya HIV
solunum yolu örn
ol**

(güçlü öneri, çok

**TB şüphesi olan çocuk
testi**

(mevcut imkanların duru
düşük ka

Automated real-time nucleic acid
amplification technology for rapid
and simultaneous detection of tuberculosis
and rifampicin resistance:

Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis
of pulmonary and extrapulmonary TB
in adults and children

NEW DIAGNOSTIC TESTS
POLICY UPDATE
TUBERCULOSIS
DRUG-RESISTANCE
TB/HIV
RAPID TB TEST
PERFORMANCE
ACCURACY
RECOMMENDATIONS
MYCOBACTERIUM
MOLECULAR DIAGNOSTICS
TB
PULMONARY TB
RIFAMPICIN
DIAGNOSIS
RESISTANCE
ACCURACY



World Health
Organization

**trapulmoner TB
direncini teşhis
pert MTB / RIF
anımı**

**in BOS örneklerinde ilk
sti olarak**

ü öneri, düşük kanıt)

**phelenilen hastalardan
ve diğer dokuları test
ek için**

na göre şartlı öneri, çok düşük
li kanıt)

Kültür: altın standart

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

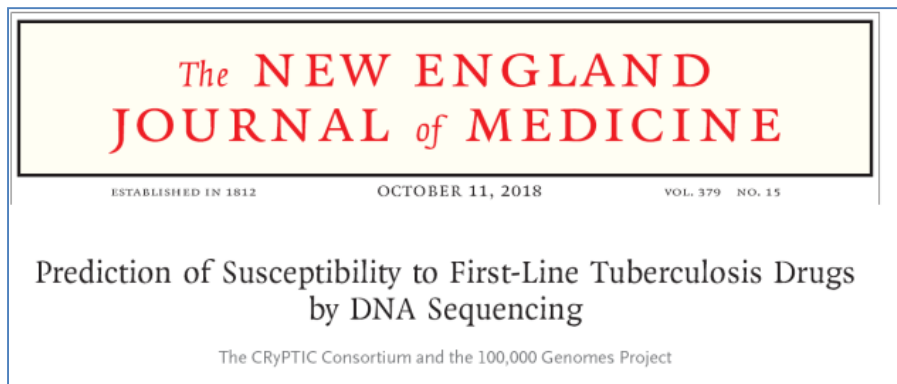
- **Zar H.** Lancet **365**:130–134.
- **Marais B.** Clin Infect Dis 2006 **42**:e69–e71.
- **Chiang S.** Infect Dis Clin North Am 2015; **29**:477–502.

- **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.

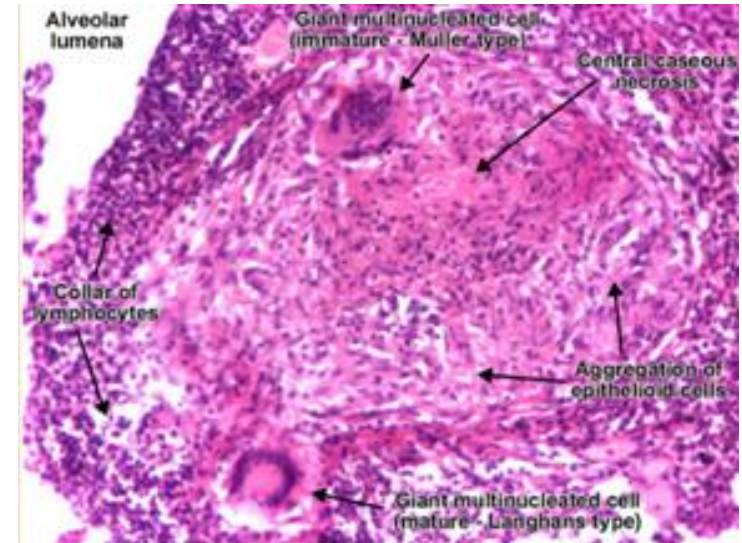
İlaç duyarlılık testleri

1. Klasik yöntem
2. Moleküler metod
 - PCR
 - Xpert MTB RFM
 - Sekans analizi
 -



Ek incelemeler

- Tüberküloz tanısı alan: <12 ay bebeklere (bazı uzmanlara göre <23 ay) 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



Paucibasiller “paucibacillary” hastalık BASİL SAYISISI AZ OLAN HASTALIK

Mikroorganizma enfeksiyona: yavaş olarak eksprese ettiği antijenler, proteinler, metabolik ürünleri,
RNA parçacıklarını, antikorları veya etkenin antijenlerini ölçmeye dayalı testler
Dünya genelinde çocuk tüberkülozunun en az %35'i latent akmıyor

YAKIN GELECEKTE Tüberkülozun son 100 yıl içinde olmuş BİLGİSİNDE CİDDİ DEĞİŞİMLER
!!! KAPIDA GİBİ !!!

Tüberküloz mu başka bir sağlık sorunu?:
Hastalık mı, Enfeksiyon mu (latent tüberkülozmu)?

Genome-wide expression for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicohort analysis

Timothy J. Sweeney, Lindsey Beal, Cristina M. Tait, Parvath Khatri

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A predictive signature gene set for discriminating active from latent tuberculosis in Warao Amerindian children

Latent hastalığın enfeksiyona dönmeden subklinik evrede saptanması

Tedaviye yanıtı var mı?
Nüks olmuş mu?

İlaç direnci nin klinikle tam korelasyonu sağlayacak testler varlığı

Bu gelişmelerin teknolojik özellikleri ve fiyatı nedeniyle kısıtlı imkanları olan ülkelerde uygulanmaya girmesi SORUN

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Diagnosis of Childhood Tuberculosis and Host RNA Expression in Africa

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Novel transcriptional signatures for sputum-independent diagnostics of tuberculosis in children

Journal: 3 February 2017
Accepted: 24 May 2017
Published online: 03 June 2017
John Edgar Green^{1,2}, Syama Jayaram^{1,2}, Chinnadurai Sivakumaran¹, Aparna Mithal¹, Rajan Masekar¹, Lush E. Kabir¹, Rajesh Lodha¹, Tami D. M. Othman¹, Manisha C. Haldar¹, Timothy Mark Dubeny¹, Christian Rissig¹, & Howard B. S. Green^{1,2}

12. QuantiferON-TB gold Plus. 2015, en yeni test. T4 ve T8 yanıtını ayrı ayrı ölçüyor

😊 Beni dinlediğiniz için teşekkür ederim 😊

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