

# TÜBERKÜLOZDA YENİ TANI ARAÇLARININ KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİ



Şeref Özkara (ozkaraseref@yahoo.com)

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve GCEA Hastanesi

# Yeni Tanı Araçlarının Klinik Açısından Önemi

1. Hastanın erken tanısı,
2. TB - TDM ayrımının yapılması,
3. İlaç direncinin erken ve doğru saptanması,
4. Hastanın tedavisinin takibinde ve sonlandırılmasında kararların doğru verilmesi,
5. Koruyucu tedavi kararının doğru verilmesi



TANI



# TB Hastası Tanı, Tedavi ve İzlenmesinde

- Epidemiyolojik bilgileri,
- Klinik bulguları,
- Radyolojik bulguları,
- Patolojik inceleme sonuçları,
- TB latent enfeksiyon testleri kullanılır,
- **Bakteriyolojik bulgular çoğunlukla tayin edicidir.**

# 1. Hastalığın Erken ve Doğru Tanısı

- Klinik bulgular
- Radyolojik vd. görüntüleme bulguları
- Patolojik bulgular

Tanıdan şüphelenilir  $\Rightarrow$

- **Mikrobiyolojik bulgular**

**Kesin tanı konulur**

- Mikrobiyolojik testler (-) ise klinik tanı konulur ve tedavi yanıtı ile karar verilir.

# Akciğer radyolojisi

- Aktif TB taramasında kullanılır
- Duyarlılık            %87
- Özgüllük            %89
  - Aynı gün sonuç

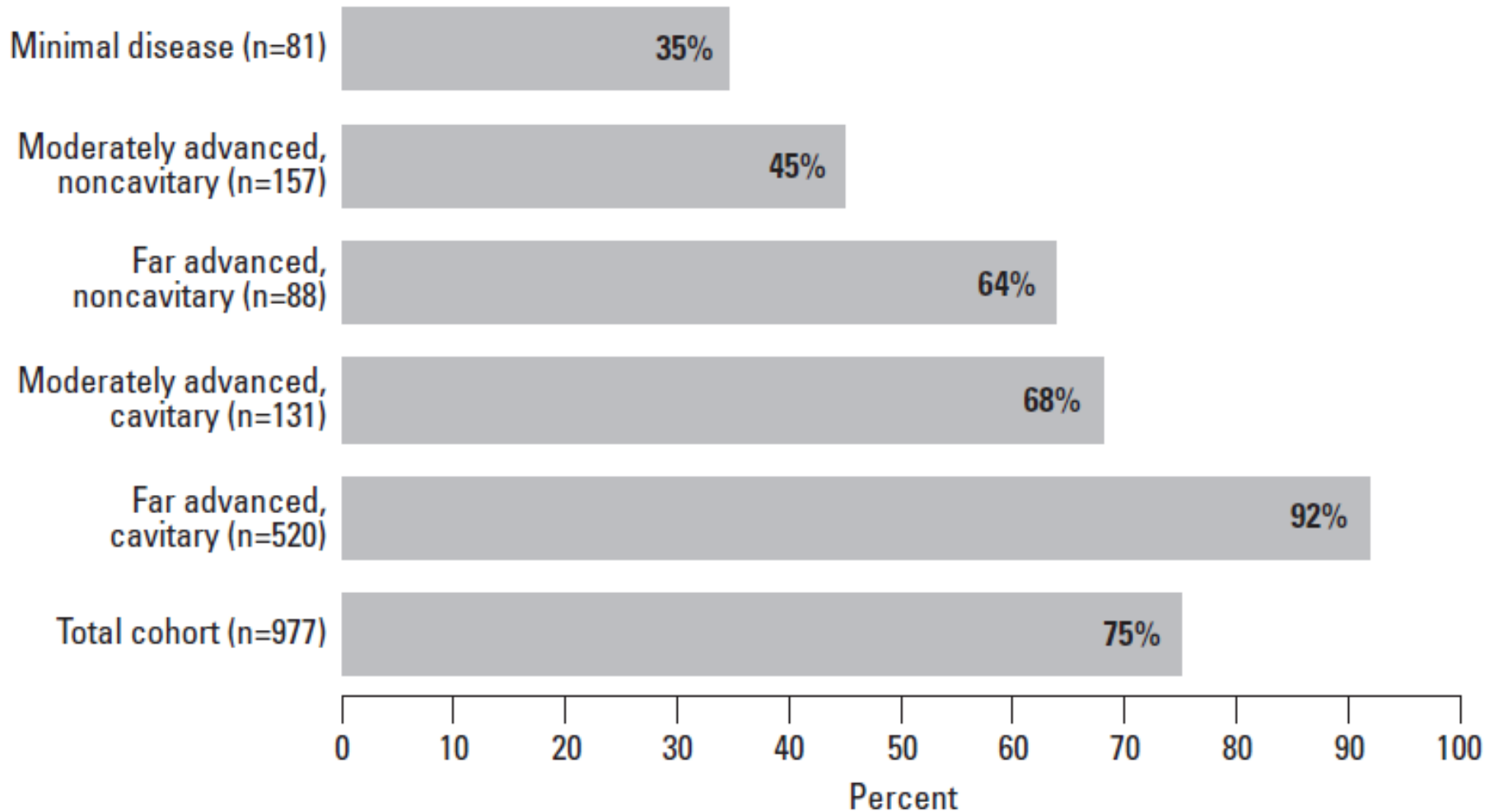
WHO. Sytematic screening for active tuberculosis.  
Principles and recommendations, (WHO, 2013)

# Aktif AC TB'de mikroskopi

- Tek balgam duyarlılığı %22–43
- 2-3 balgam, 2 günde, duyarlılık %50–70

*ATS, CDC. AJRCCM 2000, 161:1376–1395.*

# AC filmindeki hastalık derecesi ile AC TB hastaları içinde Y+/K+ yüzdesi





# Mikroskopi (direkt, teksifle)

- LED FLORESAN MİKROSKOPİ
  - 12 çalışma, kültür standart alınınca

	Duyarlılık % (%95 GA)	Özgüllük % (%95 GA)
LED FM	66,9 (60,5-72,7)	96,8 (93,1-98,6)
LED FM (HIV +'lerde)	53,0 (42,8-63,0)	96,1 (86,0-99,0)

Chang EW, et al. Eur Respir J; 2016; 47:929-37

# Mikroskopi

	Duyarlılık, %	Özgüllük, %
Mikroskopi, balgam yayması	32-94	50-99
LED floresan yayma mikroskopisi	52-97	94-100

Steingart KR, et al. Lancet Infect Dis 2006; 6:570-581

# Mikroskopi (direkt, teksifle)

- LED MİKROSKOPİ
- Aynı gün sonuç verilmesi idealdir.
  - Örnek nakli (zamanlama ve süre).
  - Sonuç, sonraki günlerde verilirse, klinisyen kararını klinik ve radyolojik bulgularla verir.
- Özgüllüğü yüksektir, fakat duyarlılığı düşüktür  
⇒ “yayma negatif olgular”

# Ankara ili olguları, 2012

Türkiye'de Verem Savaşı 2014 Raporu

- AC TB 305 olgu

– Mikroskopi yapılan:	295	%96,7
– Yayma pozitif:	175	%57,4
– Kültür yapılan:	280	%91,8
– Kültür pozitif:	201	%65,9

**Kültürün mikroskopiye katkısı 26 olgu (%8,5)**

- İsviçre'de bir çalışma

– 158 AC TB, Y+ %59, Y-K+ %37, Y-K- %4

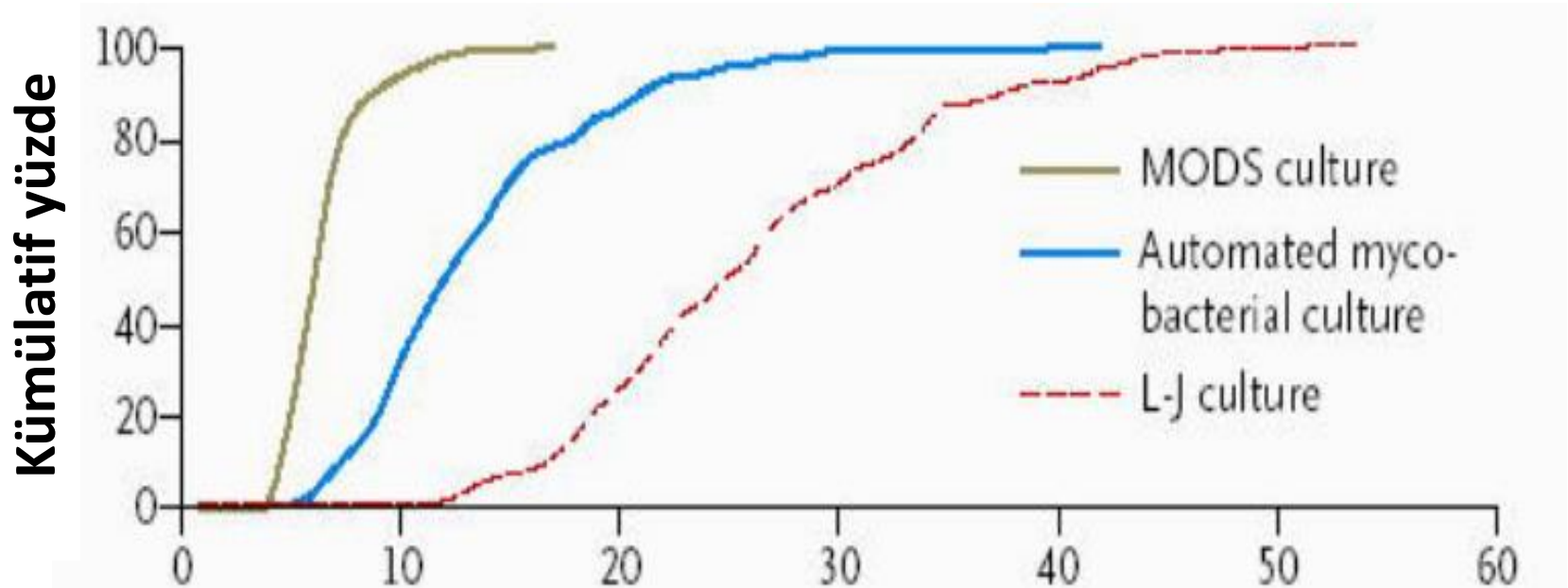
Kherad O, et al. BMC Infect Dis 2009; 31:9:217



# Kültür

- Yeni testler, tanı süresini kısaltıyor.

- 



**Kültür pozitifleşene kadar geçen günler**

# Lipoarabinomannan (LAM) yan akım testi

- Antijen saptayarak, HIV pozitiflerde TB tanısı

• Duyarlılık	Tüm hastalar	%44
	HIV+'ler	%54
• Özgüllük	Tüm hastalar	%92
	HIV+'ler	%90

– Süre: aynı gün

WHO. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnoses and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance. WHO, 2015

# Loopamp *Mycobacterium tuberculosis* complex testi (NAAT-LAMP)

- Aktif TB tanısında
  - Duyarlılık            %76-80
  - Özgüllük            %97-98
- Periferik laboratuvarıda, aynı gün sonuç verir.

WHO. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnoses of pulmonary tuberculosis: policy guidance. WHO, 2016



# Moleküler testler

- AC TB için duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir.
- Xpert MTB/RIF tanıda (tek örnek)
  - Y+ için duyarlılık %98,2 özgüllük %99,2
  - Y- için duyarlılık %72,5 özgüllük %98,2
  - RD için duyarlılık %97,6 özgüllük %98,1

Boehme CC, et al. N Engl J Med 2010;363:1005-15

- Akciğer dışı TB ve çocukluk çağı TB için de tanı duyarlılığını artırır.

# Xpert MTB/RIF Testi

- Meta analiz; 18 çalışma, 10.224 örnek

	<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>Özgüllük (%)</b>
AC TB	90	98
AD TB	80	86
RIF D	94	97

# Meta-Analiz: 85 çalışma: 2010-2013

- Erişkinlerde akciğer TB tanısı
  - İlk test, 9.558 hasta
    - Duyarlılık : %88 (%84-92)
    - Özgüllük : %99 (%98-99)
  - Y (+), K (+), 1.952 hasta
    - Duyarlılık : %98 (%97-99)
  - Y (-), K (+), 7.151 hasta
    - Duyarlılık : %68 (%61-74)

# Meta-Analiz: 85 çalışma: 2010-2013

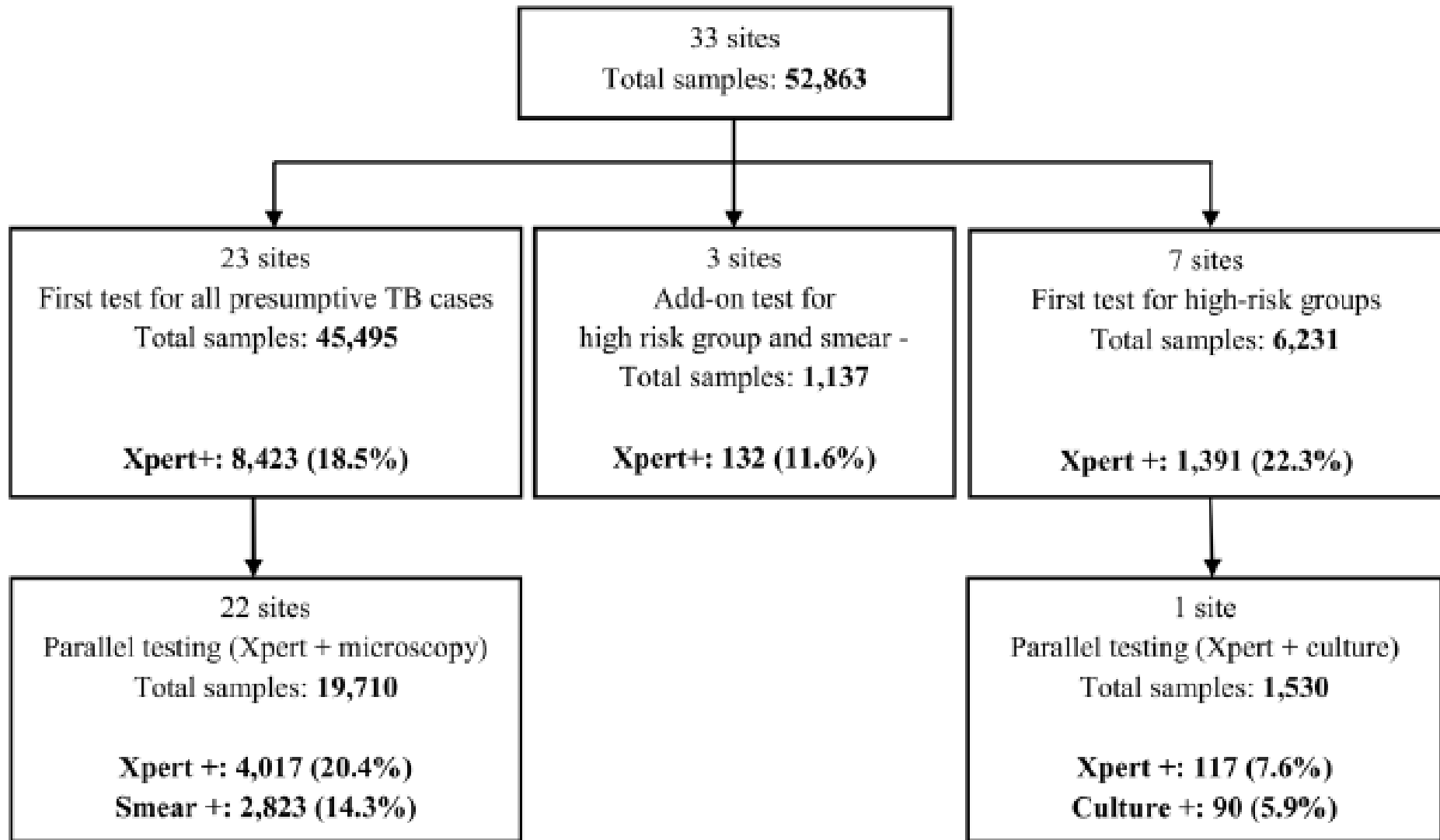
- HIV (+) hastalar (1.789 hasta)
  - Duyarlılık: %79 (%70-86)
- Çocuklarda TB tanısı (2.603 hasta)
  - Duyarlılık: %66 (%52-77), balgam ya da AMS
  - Özgüllük: %98

# Meta-Analiz: 85 çalışma: 2010-2013

	<b>Comparison (No. of studies, No. of samples)</b>	<b>Median (%) pooled sensitivity (pooled 95% CrI)</b>	<b>Median (%) pooled specificity (pooled 95% CrI)</b>
Lymph node tissue and aspirate	Xpert MTB/RIF compared against culture (14 studies, 849 samples)	84.9 (72–92)	92.5 (80–97)
	Xpert MTB/RIF compared against a composite reference standard (5 studies, 1 unpublished)	83.7 (74–90)	99.2 (88–100)
Cerebrospinal fluid	Xpert MTB/RIF compared against culture (16 studies, 709 samples)	79.5 (62–90)	98.6 (96–100)
	Xpert MTB/RIF compared against a composite reference standard (6 studies, 512 samples)	55.5 (51–81)	98.8 (95–100)
Pleural fluid	Xpert MTB/RIF compared against culture (17 studies, 1385 samples)	43.7 (25–65)	98.1 (95–99)
	Xpert MTB/RIF compared against a composite reference standard (7 studies, 698 samples)	17 (8–34)	99.9 (94–100)
Gastric lavage and aspirate	Xpert MTB/RIF compared against culture (12 studies, 1258 samples)	83.8 (66–93)	98.1 (92–100)
Other tissue samples	Xpert MTB/RIF compared against culture (12 studies, 699 samples)	81.2 (68–90)	98.1 (87–100)

CrI, credible interval; the CrI is the Bayesian equivalent of the confidence interval.

# 18 Ülke, 33proje alanı, toplam: 52.863 örnek



# DSÖ 2013, Xpert MTB/RIF

- ÇİD-TB ve HIV (+) kuşkulu erişkin ve çocuklarda
- TB kuşkulu erişkin ve çocuklarda

## Xpert MTB/RIF ilk tanı testi

- TB kuşkulu, (ÇİD-TB ya da HIV düşünülmeyen) yayma (-) olgularda
- TB menenjit şüphesinde
- AD TB kuşkulu lenf bezi vb. doku örneklerinde



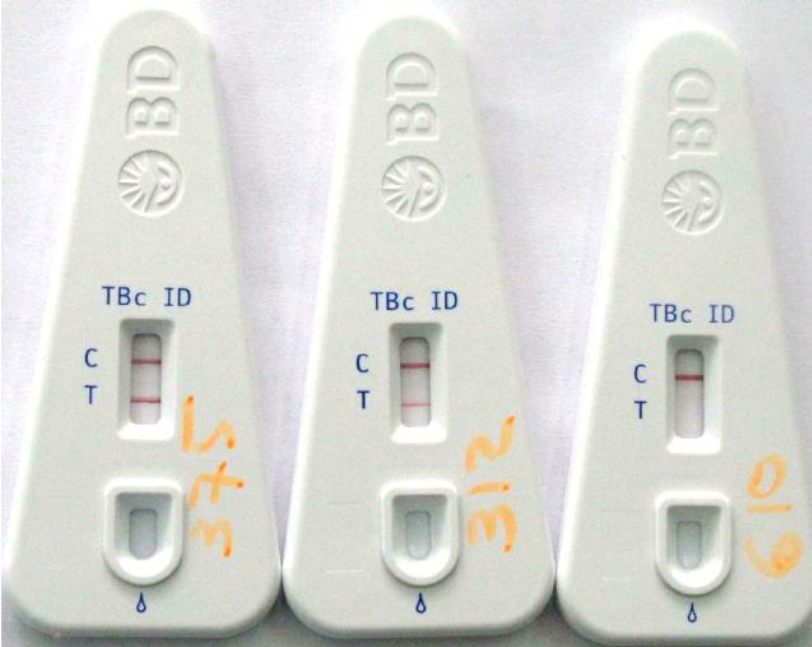
# TB DIŞI MİKOBAKTERİ (TDM)



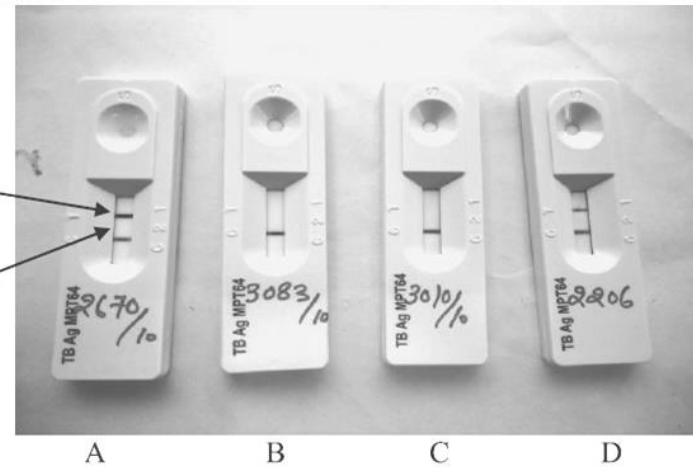


## 2. TB – TDM Ayrımı Yapılması

- “Eski” testler
  - Üreme özellikleri (üreme hızı, koloni yapısı, pigment)
  - Biyokimyasal testler (Niasin, nitrat redüktaz, katalaz, vd.)
  - HPLC
- Kromatografik test



Test Band (T)  
Control Band (C)



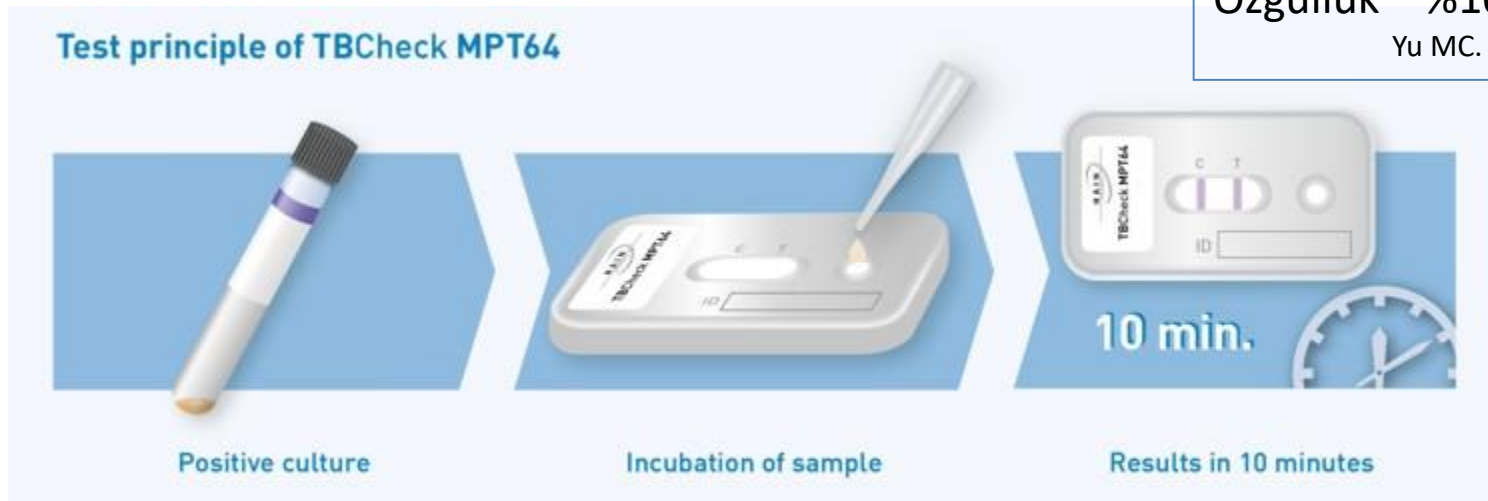
A and D; Positive Band ( *M. tuberculosis* complex )  
B and C; Negative

**MPT64 Rapid ICT Kit.** Maurya AK, et al.  
Indian J Med Res 2012; 135:901-6

## ID Tbc test.

Sol: güçlü pozitif, Orta: zayıf pozitif, Sağ: negatif sonuç.  
Barouni AS, et al. Afr J Microbiol Res 2012; 6:1065-68

Duyarlılık %98  
Özgüllük %100  
Yu MC. JCM 2011



## TBCheck MPT64

<http://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/tbcheck-mpt64.html>

# TB – TDM Ayrımında Xpert MTB/RIF

## Hasta 1

	Yayma	Xpert
Birinci örnek	+++	+
İkinci örnek	++	

## Hasta 2

	Yayma	Xpert
Birinci örnek	+++	–
İkinci örnek	++	
Üçüncü örnek	++	–

# TDM Tür Adı Belirleme

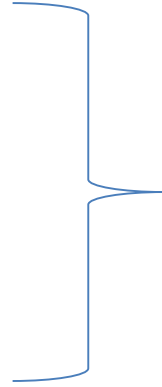
- Ters hibridizasyon testleri
- PZR-kesim enzimi analizi
- Gerçek zamanlı PZR
- DNA sekansı

## **Ticari kitleler:**

- AccuProbe system  
(Hologic Inc.),
- INNO-LiPA Mycobacteria system  
(Fujirebio Europe, Ghent, Belgium),
- GenoType Mycobacterium system  
(Hain Lifescience, Nehren, Germany).

# TDM tanısı konulunca

- Tür adı belirlenmesi
- İlaç duyarlılık testi



⇒ Tedavi kararı

- Tedavi verilmesi kararı

- Tedavi rejimi kararı

⇒ Hasta izlemi

# İL AÇ DİRENCİ



# 3. İlaç Direncinin Erken ve Doğru Tanısı

- Tanım değişikliği
  - ÇİD/RD-TB (çok ilaca dirençli/rifampisin dirençli)
- Erken tanı
  - Moleküler yöntemle Rifampisin direnci 2 saatte
  - ÇİD-TB şüphelenilen hasta
    - RİF direnci var  $\Rightarrow$  ÇİD-TB tedavisi başlanıyor.

# Klinikte uygulama, yatış

- ÇİD-TB şüpheli hasta
  - ÇİD-TB oranı yüksek yerden gelen
  - ÇİD-TB temaslısı
  - Tedavisi başarısız/ 3. ayda (+)/ iyileşmiyor/ vd.
- Sevk ile yatırılır
  - Klinik bilgileri
  - Epidemiyolojik bilgileri
  - Önceki tedavileri
  - Önceki mikrobiyolojik verileri



# Klinikte uygulama, tedavi

1. Xpert MTB/RIF (RD)  $\Rightarrow$  ÇİD-TB tedavisi (0 gün)
2. Yayma (+) örnekte  $\Rightarrow$  Ted. değişikliği (1 hafta)
  - a. İNH ve RİF direnci (ÇİD)
  - b. Kinolon+Parenteral ilaç (+EMB) direnci (YİD)
3. Fenotipik İDT sonuçları  
 $\Rightarrow$  Ted. değişikliği (1-3 ay)

# Meta-Analiz: 85 çalışma: 2010-2013

- Erişkinde RİF direnci için (2.624 örnek)
  - Duyarlılık %95 (%90-97)
  - Özgüllük: %98 (%97-99)
- Çocuklarda RİF direnci için
  - Duyarlılık: %86 (%53-98)

# Birinci grup TB ilaçlarına “line probe assay”

- GenoType MTBDRplus ve NIPRO

Rifampisin direnci	duyarlılık %98, özgüllük %99
İzoniyazid direnci	duyarlılık %84, özgüllük >%99

Süre 1-2 gün, moleküler lab. gerekir.

Ling DI, et al. Eur Respir J. 2008; 32:1165-74

# İkinci grup TB ilaçlarına “line probe assay”

- GenoType MTBDRsl

F-Kinolon direnci      duyarlılık %86, özgüllük %98

Parenteral direnci      duyarlılık %87, özgüllük %99

Süre 1-2 gün, moleküler lab. gerekir.

WHO. The use of molecular LPAs for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance. 2016

# Klinikte uygulama, tedavi

1. Xpert MTB/RIF (RD)  $\Rightarrow$  ÇİD-TB tedavisi (0 gün)
2. Yayma (+) örnekte  $\Rightarrow$  Ted. değişikliği (1 hafta)
  - a. İNH ve RİF direnci (ÇİD)
  - b. Kinolon+Parenteral ilaç (+EMB) direnci (YİD)
3. Fenotipik İDT sonuçları  
 $\Rightarrow$  Ted. değişikliği (1-3 ay)

# TEDAVİ İZLEMİ VE SONLANDIRMA



## 4. Tedavi izlemi ve sonlandırma: **İlaca duyarlı olgu**

- ilaç eksilmesi (yan etki, ilaç yokluğu, vd.)  
⇒ yeterli ted. rejimini sürdürme
- İdameye geçiş  
2 ay tedavi ve yayma (-)
- Tedavinin tamamlanması  
Standart tedavi süresi  
Yaygın hastalık ⇒ 3 ay daha uzun ted.

# Tedavi izlemi ve sonlandırma:

## ÇİD/RD olgu

- ilaç eksilmesi (yan etki, ilaç yokluğu, vd.)  
⇒ yeterli ted. rejimini sürdürme
- İdameye geçiş  
Kültürler üst üste 2 ay negatif
- Tedavinin tamamlanması  
Kültür (-) sonrası 18 ay

---

(9 ay kısa süreli ÇİD/RD-TB tedavisi)



# Bangladeş rejimi

- Mayıs 1997- Aralık 2007
- 4 yılda %85 nüks olmaksızın başarı

– Prothionamid	
– Kanamisin	<b>4 ay</b>
– İNH (yüksek doz)	

– Gatifloksasin	
– Clofazimin	
– Etambutol	
– Pirazinamid	<b>4+5 ay</b>

# Tedavi izleminde sorunlar

1. Yayma (-), kültür (+) örnekler
2. Yayma (+), Kültür (-) seyirli hasta
3. Bir kez Y+, kimi zaman Y+K+
4. ÇİD/RD-TB, birinci grup ilaç tedavisi ve hastada klinik iyileşme, Y-K- seyirli

# KORUYUCU TEDAVİ



# 5. Koruyucu tedavi kararının verilmesi

- Türkiye'de koruyucu tedavi endikasyonları
  1. Bulaştırıcı TB hastası temaslısı, <35 yaş
  2. Son 2 yıl içinde TDT ya da İGST (+) olmuş
  3. TDT ya da İGST (+), <15 yaş
  4. Bağışıklığı baskılanmış, TDT >4mm ya da İGST (+)
  5. Akciğerde sekel lezyon, TB ilacı kullanmamış ve TDT (+) ya da İGST (+)

# Koruyucu tedavi kararının verilmesi

## A. BAKTERİYOLOJİ

- Türkiye'de koruyucu tedavi endikasyonları
  - 1. Bulaştırıcı TB hastası teması, <35 yaş**
  2. Son 2 yıl içinde TDT ya da İGST (+) olmuş
  3. TDT ya da İGST (+), <15 yaş
  4. Bağışıklığı baskılanmış, TDT >4mm ya da İGST (+)
  5. Akciğerde sekel lezyon, TB ilacı kullanmamış ve TDT (+) ya da İGST (+)

# Koruyucu tedavi kararının verilmesi

## B. TDT ya da İGST

- Türkiye'de koruyucu tedavi endikasyonları
  1. Bulaştırıcı TB hastası temaslısı, <35 yaş
  2. Son 2 yıl içinde TDT ya da İGST (+) olmuş
  3. TDT ya da İGST (+), <15 yaş
  4. Bağışıklığı baskılanmış, TDT >4mm ya da İGST (+)
  5. Akciğerde sekel lezyon, TB ilacı kullanmamış ve TDT (+) ya da İGST (+)

# Koruyucu tedavi kararının verilmesi

## C. İGST

- Türkiye'de koruyucu tedavi endikasyonları
  1. Bulaştırıcı TB hastası temaslısı, <35 yaş
  2. Son 2 yıl içinde TDT ya da İGST (+) olmuş
  3. TDT ya da İGST (+), <15 yaş
  4. **Bağışıklığı baskılanmış, TDT >4mm ya da İGST (+)**
  5. Akciğerde sekel lezyon, TB ilacı kullanmamış ve TDT (+) ya da İGST (+)

# Laboratuvaradan TB Bildirimi

- Ankara Cezaevi taraması  
>10.000 kişi  
saptanan 4 TB, 2'si yeni
- Evlilik öncesi ve işe giriş başvurusu  
İstanbul'da bir VSD  
>20.000 kişi  
saptanan 3 TB olgusu



**KORSAN  
SLAYT**



# Laboratuvaradan TB Bildirimi



- Ankara Cezaevi taraması  
>10.000 kişi  
saptanan 4 TB, 2'si yeni
- Evlilik öncesi ve işe giriş başvurusu  
İstanbul'da bir VSD  
>20.000 kişi, saptanan 3 TB olgusu
- **ANKARA'DA BİR TB LAB., 2003 yılı**
  - Bir yılda 47 K+ TB olgusunun bildirimi yapılmamış
  - Ankara adresli 34 hastadan sadece 3'ü kayıtlı

# Teşekkürler

