



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ TANI VE TEDAVİ REHBERİ

2. BASKI

Ankara - 2019



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

**TÜBERKÜLOZ
TANI VE TEDAVİ
REHBERİ**

**2. Baskı
Ankara - 2019**

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı
Ankara, Mayıs 2019

ISBN: 978-975-590-717-8
Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129

Baskı: Artı6 Medya Tanıtım Matbaa Ltd. Şti.
Özveren Sokak No:13/A Demirtepe Kızılay - ANKARA
Tel:0312 229 37 41 - 42

Bu yayın; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve bastırılmıştır.

Her türlü yayın hakkı Sağlık Bakanlığı'na aittir. Kaynak gösterilmeksızın alıntı yapılamaz. Kismen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz.

Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi”, Sağlık Bakanlığı Yayın No, Ankara ve Yayın Tarihi” şeklinde olmalıdır.

Ücretsizdir. Parayla satılamaz.

EDITÖR

Doç. Dr. Fatih KARA Halk Sağlığı Genel Müdürü

YAYINA HAZIRLAYANLAR

Dr. Erhan KABASAKAL HSGM Tüberküloz Daire Başkanı

**Uzm. Dr. Ayşegül YILDIRIM
(Redaksiyon)** **HSGM Tüberküloz Dairesi Başkanlığı
Epidemiyolojik Değerlendirme ve
İstatistik Birimi Sorumlusu**

YAYIN KOMİSYONU

Uzm. Dr. Hasan IRMAK

Doç. Dr. Nazan YARDIM HSGM Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Daire Başkanı

Dr. Kanuni KEKLİK HSGM Göç Sağlığı Daire Başkanı

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL Sağlık Tehditleri Erken Uyarı ve Cevap Dairesi Başkanlığı

HAZIRLAYANLAR

(İsme göre alfabetik)

Uzm. Dr. Ahmet Görkem ER
Uzm. Dr. AsİYE İNAN SÜER
Dr. Aslı Şule T. YURTERİ
Doç. Dr. Aylin BABALIK
Uzm. Dr. Ayşegül YILDIRIM
Dr. Derya ÖZTOMURCUK
Prof. Dr. Erdal İNCE
Dr. Erhan KABASAKAL
Prof. Dr. Erkan ÇAKIR
Uzm. Dr. Fatma İLHAN
Dr. Filiz AĞCA
Prof. Dr. Füsun EYÜPOĞLU
Doç. Dr. Gönenç ORTAKÖYLÜ
Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ
Prof. Dr. H. Uğur ÖZÇELİK
Sm. Hasan ZENGİN

Dr. Kerime ALTUNAY
Prof. Dr. Mehmet KÖSE
Dr. Mert AYDIN
Prof. Dr. Nazan ÇOBANOĞLU
Prof. Dr. Nuri ÖZKÜTÜK
Doç. Dr. O. Kaya KÖKSALAN
Uzm. Dr. Rengin ŞİRANEKİ
Uzm. Dr. Sibel GÖGEN
Dr. Suha ÖZKAN
Süleyman Murat MUTLU
Dr. Şakir Hakan AKSU
Doç. Dr. Şeref ÖZKARA
Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ
Uzm. Dr. Tülay BULUT
Prof. Dr. Zeki KILIÇASLAN

TEŞEKKÜR

*Rehberin hazırlanmasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı
Doç. Dr. Şeref ÖZKARA'ya;*

*Rehberin Solid Organ Nakli ve Tüberküloz Bölümünü hazırlayan
Prof.Dr. Füsun ÖNER EYÜBOĞLU ve Prof. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ'a
teşekkür ederiz.*

Anti-TNF İlaç Kullanımı ve Tüberküloz bölümünde, Bakanlığımızca 2016
yılında yayımlanan “Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi”
aynen yer almıştır.

ÖN SÖZ

Dünya genelinde yürütülen çalışmalar sonucunda pek çok başarı elde edilmesine rağmen tüberküloz halen tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tüberkülozun küresel kontrolü amacıyla “Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi” yürütülmektedir. Bakanlığımız, uzun yillardır başarıyla yürüttüğü “Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı”ni küresel hedefler doğrultusunda güncelleyerek kararlılıkla uygulamaya devam etmektedir.



Tüberküloz kontrol hizmetleri, Bakanlığımızın “Önce İnsan” ve “Herkes İçin Sağlık” vizyonu çerçevesinde yürütülmekte olup nihai hedefimiz “Veremsiz Bir Türkiye”dir. Bu hedefimize ulaşmak için Bakanlık teşkilatımız, ülke genelindeki tüm sağlık çalışanlarımız ve tüberküloza karşı mücadele eden gönüllü kuruluşlarımızın işbirliği ve katkıları ile ulusal tüberküloz kontrol çalışmaları yürütülmektedir.

Tüberküloz kontrol programı kapsamında ülke genelinde yürütülen tanı, tedavi, takip ve diğer çalışmaların standartizasyonu ve hizmetlerin aksamadan yürütülmesi amacıyla Bakanlığımızca 2011 yılında “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi” hazırlanmış ve uygulamaya konulmuştur. Dünyadaki bilimsel gelişmeler ve tüberküloz kontrolündeki yenilikler nedeniyle rehberin güncellenmesi ihtiyacı doğmuştur. Bakanlığımızca yürütülen Bilim Kurulu çalışmaları sonucunda “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi” yenilenmiştir.

Bu yayının tüberkülozla mücadelede tüm sağlık çalışanlarına yol göstereceğine inanıyorum ve bu rehberin oluşturulmasında emeği geçen bütün bilim insanlarına ve bakanlığımız personeline teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Fahrettin KOCA
Sağlık Bakanı

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖN SÖZ	vii
KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvii
TABLOLAR DİZİNİ	xix
1. TÜRKİYE'DE TÜBERKÜLOZUN DURUMU VE TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNÜN AMAÇLARI	1
2. TÜBERKÜLOZ BULAŞMASI, ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI	9
3. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISI.....	13
3.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT)	16
3.2. İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)	22
4. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TEDAVİSİ	25
4.1. Koruyucu İlaç Tedavisi	27
4.2. Koruyucu İlaç Tedavisi Dozu ve Süresi	29
4.3. Koruyucu İlaç Tedavisi İzlemi	30
4.4. ÇİD-TB Temaslılarında Koruyucu Tedavi.....	31
5. AKÇİĞER TÜBERKÜLOZU TANISI.....	33
a. Anamnez (Tıbbi Öykü)	35
b. Fizik Muayene	37
c. Radyoloji.....	38
d. Mikrobiyoloji	40
e. Nükleik Asit Amplifikasyon (Çoğaltma) Testleri (NAAT)	44
f. Seroloji	45
g. Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)	45
h. Hücre Sayımı, Biyokimyasal Testler	46
i. Akciğer Dışı TB Olgularında Bakteriyoloji	46
j. Histopatoloji	46
5.1. Olgu Tanımları	48

6.	TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TEDAVİSİ	53
6.1.	Tüberküloz Tedavisine Başlama	55
6.2.	Tüberküloz Tedavisinin Sürdürülmesi	66
6.3.	Yan Etkilere Yaklaşım	76
6.4.	Tüberküloz Tedavisinin Sonlandırılması	81
6.5.	Tedavi Sonuçlarının Raporlanmasında Kullanılan Tanımlar	82
6.6.	Tüberkülozda Tedaviye Ek Yaklaşımlar	85
6.7.	Özel Durumlarda Tedavi	87
6.7.1.	Gebeler	87
6.7.2.	Emziren Kadınlar	87
6.7.3.	Oral Kontraseptif Kullanan Kadınlar	88
6.7.4.	Kanıtlanmış Karaciğer Hastalığı Olanlar	88
6.7.5.	Böbrek Yetmezliği Olanlar	88
6.7.6.	Silikotüberküloz	91
6.7.7.	İlaçlardan Birinin ya da Birkaçının Kullanılmadığı Durumlar.....	91
6.7.8.	Solid Organ Nakli ve Tüberküloz.....	92
6.7.9.	İyileşmenin Yavaş Olması	94
6.7.10.	Tedavisini Aksatan Hastalar.....	94
6.7.11.	Kan İlaç Düzeyi Ölçülmesi	96
7.	AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ	97
7.1.	Plevra Tüberkülozu	99
7.2.	Tüberküloz Lenfadeniti	101
7.3.	Kemik Tüberkülozu	102
7.4.	Tüberküloz Menenjit	103
7.5.	Genito-Üriner Tüberküloz.....	104
7.6.	Miliyer Tüberküloz	105
7.7.	Gastro-İntestinal Tüberküloz	105
7.8.	Periton Tüberkülozu ve Tüberküloz Asiti	106

7.9. Karaciğer Tüberkülozu	107
7.10. Perikard Tüberkülozu.....	107
8. İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ	109
8.1. İlaç Direnci Gelişimi Mekanizması ve Tanımları	113
8.2. İlaç Direncinden Şüphelenmek ve Sevk	115
8.3. Dirençli Tedavi Merkezinde Yapılacaklar.....	116
8.4. RD/ÇİD-TB Tedavisi	121
8.5. Bulaştırıcılığın Sona Ermesi.....	125
8.6. Hastanın Taburculuğu.....	125
8.7. Kontroller.....	126
8.8. Tedavinin Südürülmesinde VSD'nin Görevleri.....	127
8.9. ÇİD-TB Temaslıları.....	128
8.10. Hasta Uyumunun Sağlanması	128
8.11. Takip Dışı Kalan ya da Tedaviyi Reddeden RD/ÇİD/YİD-TB Hastasında Yapılacaklar	129
8.12. RD/ÇİD/YİD-TB Hastasının Tedavisinin Tamamlanması ve Tanımlar.....	130
9. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZU	133
9.1. Temas, Enfeksiyon, Hastalık.....	135
9.2. Çocuklarda Tüberküloz Hastalığı Tanısı.....	137
9.3. Çocuklarda Tüberküloz Koruyucu İlaç Tedavisi	143
9.4. Çocuklarda Tüberküloz Tedavisi.....	147
10. HIV ENFEKSİYONU VE TÜBERKÜLOZ BİRLİKTELİĞİ	155
11. ZOONOTİK TÜBERKÜLOZ	161
12. BİLDİRİM.....	167
13. TEMASLI MUAYENESİ, RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR	175
13.1. Temaslı Muayenesi	177
13.1.1. Temaslı Tanımları, Temaslı Muayenesinin Amacı ve Bulaşma Süresi	177

13.1.2. Bulaştırıcı Hastaların Temaslarından Tarama Yapılması Gerekenler.....	178
13.1.3. Temaslı Taraması Öncesinde ve Temaslı Taramasında Yapılacak İşlemler.....	179
13.1.4. Temaslı Tarama Yöntemi.....	181
13.1.5. Hayvan Tüberkülozunda Temaslı Taraması.....	182
13.2. Risk Gruplarına Yaklaşım ve Taramalar	183
14. SAĞLIK KURUMLARINDA VE DİĞER YERLERDE BULAŞMANIN ÖNLENMESİ VE KONTROLÜ	187
14.1. Yönetimsel Önlemler	189
14.2. Hastanede Mühendislik Önlemleri.....	192
14.3. Kişisel Koruyucu Maske Kullanımı.....	193
14.4. Evde Korunma Önlemleri.....	194
15. BCG (BACİILLE CALMETTE GUERİN) AŞISI	195
16. ANTİ-TNF İLAÇ KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ	203
17. TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBakterİLER	219
18. EKLER	225
Ek 1. End TB Stratejisi	227
Ek 2. Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartları	231
Ek 3. Tüberküloz Hasta Bakımı ve Etik	239
Ek 4. Tüberkülozun Mikrobiyolojik Tanısı	243
Ek 5. Tüberküloz ilaçları.....	261
Ek 6. Tüberkülozun Sosyal Belirleyicileri ve Hastalara Sosyo-Ekonominik Destek Uygulamaları	287
Ek 7. Tüberküloz Kontrolü ile İlgili Mevzuat.....	291
19. KAYNAKLAR.....	317

KISALTMALAR

AD TB	Akciğer Dışı Tüberküloz
ADA	Adenozin Deaminaz
AH	Aile Hekimi
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Edinsel İmmünyetmezlik Sendromu)
ALT	Alanin Amino Transferaz
AMK	Amikasin
AMS	Açlık Mide Suyu
Anti-TNF	Tümör Nekrozis Faktörü İnhibe Eden İlaçlar
ARB	Aside Rezistan Basil (Asit Alkolle Boyasını Vermeyen Basil)
AST	Aspartat Amino Transferaz
ATD	Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BCG	(Bacille Calmette-Guerin) Tüberküloz Hastalığını Önlemek için Kullanılan Aşı.
BDK	Bedakuulin
BMRC	(British Medical Research Council) İngiliz Tıbbi Araştırma Kurumu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTS	British Thoracic Society (Britanya Toraks Derneği)
Ca	Kalsiyum
CDC	(Centers for Disease Control and Prevention) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CYC	Sikloserin
ÇİD TB	Çok İlacı Dirençli Tüberküloz (H ve R direnci için kullanılır)
DGT	Doğrudan Gözetimli Tedavi
DGTS	Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (İngilizce: Directly Observed Treatment Short Course- DOTS)

DLM	Delamanid
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization- WHO)
EMB	Etambutol (E)
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETH	Etyonamid
EZN	Ehrlich Ziehl Neelsen (ARB için Boyama Yöntemidir)
FDA	ABD Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration)
HEPA Filtresi	(High-efficiency particulate air filter, HEPA filter) Yüksek Etkinlikli Partikül Hava Filtresi
HIV	(Human immunodeficiency virus) İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HSGM	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
İFN-g	Interferon Gama
İDT	İlaç Duyarlılık Testi
İGST	İnterferon Gama Salınım Testleri (Interferon Gamma Releasing Assay- IGRA)
İL	İnterlökin
İNH	İzonyazid (H)
K	Potasyum
KAN	Kanamisin
KAP	Kapreomisin
KLF	Klofazimin
KrKI	Kreatinin Klirensi
LEV	Levofloksasin
LNZ	Linezolid
LTBE	Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
MDR-TB	Bkz. ÇİD-TB.
Mg	Magnezyum

MOKS	Moksifloksasin
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTBC	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i> Kompleks
MTE	Mobil Tarama Ekibi
NAT	Nükleik Asit Testleri (Nucleic Acid Amplification Tests NAAT)
OFL	Ofloksasin
Pre YİD-TB	ÇİD-TB'ye Ek Olarak Kinolon ya da Parenteral İlaç Direncinden Sadece Birisinin Bulunması
PAS	Para-amino Salisilik Asit
PPD	Saflaştırılmış Protein Türevi (Purified Protein Derivative)
PTH	Protiyonamid
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PZA	Pirazinamid (Z)
RBT	Rifabutin
RD	Rifampisin Direnci
RİF	Rifampisin (R)
RPT	Rifapentin
SKH	Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri
SM	Streptomisin
SON	Solid Organ Nakli
TB	Tüberküloz
TBDB	Tüberküloz Daire Başkanlığı
TDM	Tüberküloz Dışı Mikobakteri (Non-Tuberculous Mycobacteria-NTM ya da Mycobacteria Other Than Tuberculosis- MOTT)
TDT	Tüberkulin Deri Testi
THI	Thiasetazon
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TRD	Terizidon

TSM	Toplum Sağlığı Merkezi
TSİM	Türkiye Sağlık İstatistikleri Modülü
TUVSDF	Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu
UNION	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
UTBS	Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartları (International Standards of Tuberculosis Care- ISTC)
UTP	Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı
UV	Ultraviyole (mor ötesi)
VSD	Verem Savaşı Dispanseri
VSDB	Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı (TB Daire Başkanlığı Olmuştur)
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü BT
YİD-TB	Yaygın İlaç Direnci Olan Tüberküloz. İzoniyazid ve Rifampisin Direncine Ek Bir Kinolon ve Bir Parenteral İlacı (Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin) Direnç Olmasını Tanımlar (Extensive Drug Resistant Tuberculosis, XDR-TB)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Türkiye'de VSD'lere Kayıtlı Yeni Tüberküloz Hastalarının Olgu Hızları (100.000 Nüfusta), 1960-2004	4
Şekil 2. Türkiye'de Yıllara Göre Kayıtlı TB İnsidansı (100.000 Nüfusta), 2005-2017	4
Şekil 3. TB Enfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi	12
Şekil 4. Tüberkülin Deri Testi Uygulaması	19
Şekil 5. Tüberkülin Deri Testi Okunuşu	19
Şekil 6a. Balgam Yaymasında ARB Görüntüsü	42
Şekil 6b. Kord Faktör	42
Şekil 7a. Kültürde Üreyen <i>M. tuberculosis</i> Kolonileri (Katı Kültür)	43
Şekil 7b. Sıvı Kültürde <i>M. tuberculosis</i> Üremesi	43
Şekil 8. Epiteloid Histiyositler, Dev Hücreler ve Lenfositlerle Çevrili Nekroz İçeren Granülom	47
Şekil 9. Başlangıç Dönemi ve İdamə Dönemi Standart Günlük İlaç Dozları	63
Şekil 10. Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) Paketi ve Günlük İlaç Poşetleri	68
Şekil 11. Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu (Form-014)	170
Şekil 12a. Cerrahi Maske	193
Şekil 12b. Solunum Maskesi	193
Şekil 13. Anti-TNF Tedavi Alan Hastalarda TB Yönetimi	215
Şekil 14. LTBE Taraması	216
Şekil 15. Anti-TNF Tedavi Alan Çocuk Hastalarda TB Yönetimi	217
Şekil 16. Çocuklarda LTBE Taraması	218
Şekil 17. 2035 Hedeflerine Ulaşmada Küresel TB İnsidans Hızlarında Arzu Edilen Düşüş	229

Şekil 18.	Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartlarının 3. Baskısının Kapağı	231
Şekil 19.	Balgam Kabı Örneği	246
Şekil 20.	Klinik Örnek İçin Üçlü Taşıma Kabı Örneği	251

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Tüberküloz Basilinin Bulaşmasını Etkileyen Faktörler	11
Tablo 2. Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri	20
Tablo 3. Tüberküline Yanıtı Azaltan Faktörler	21
Tablo 4. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) Tedavisi Endikasyonları	28
Tablo 5. Tüberküloz Enfeksiyonunun Tüberküloz Hastalığına Dönüşmesini Artıran Durumlar	36
Tablo 6. Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları	60
Tablo 7. TB Olgı Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Günlük Tedavi Şeması	62
Tablo 8. TB Tedavisinde Yapılması Gereken Değerlendirme ve Testlerin Zamanları	74
Tablo 9. İdame Tedaviye Geçiş	75
Tablo 10. TB İlaçlarına Karşı Gelişen Cilt ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sorumlu İlacı Saptamak İçin Uygulanan Yaklaşım	78
Tablo 11. AntiTB İlaçların Böbrek Yetmezliğinde Kullanımı	90
Tablo 12. İlaç Direnci Dışı Nedenlerle Kullanılamayan Birinci Seçenek İlaçlar Olursa Önerilen Tedavi Rejimleri	91
Tablo 13. İdame Döneminde İNH ve RİF Verilen HIV Negatif Hastalarda 6 Aylık Tedavi Sonrası Nüks Oranları	93
Tablo 14. Tedavisini Aksatan Yeni, Nüks ve Takip Dışı Kalıp Dönен Olgulara Yaklaşım	95
Tablo 15. İlaç Direnci İle İlgili Tanımlar	114
Tablo 16. Dirençli TB Tedavisinde İlaçların Gruplandırılması	122
Tablo 17. Uzun Süreli ÇİD-TB Tedavisinin Evreleri	123
Tablo 18. İkinci Seçenek TB İlaç Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri	123
Tablo 19. İkinci Seçenek İlaçlar Kullanılarak Tedavi Edilen RD-TB/ÇİD-TB/YİD-TB Hastalarının Tedavi Sonuç Tanımları	131

Tablo 20.	Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Evrelerin Özellikleri ve Tedavi	136
Tablo 21.	Enfekte Çocuğun Yaşına Göre Hastalanma Riski (Bağışıklığı Baskılanmamışlarda)	137
Tablo 22.	Çocuklarda TDT ve İGST Kullanımı	145
Tablo 23.	Çocuklarda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri	149
Tablo 24.	Çocukluk Çağı TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Dozları ve Yan Etkileri	149
Tablo 25.	Yeni Olguda İdame Tedaviye Geçiş	151
Tablo 26.	Kurum Dışı TB Şüpheli Hasta Örneği (Kategori B) Paketlenmesi ve Gönderme	250
Tablo 27.	Yaymaların Değerlendirme Kriterleri	253
Tablo 28.	Katı Kültürdeki Üremenin Skorlanarak Raporlanması	255
Tablo 29.	Seçilmiş Risk Faktörleriyle İlişkili TB Olguları	288

1.

TÜRKİYE'DE TÜBERKÜLOZUN DURUMU VE TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNÜN AMAÇLARI

1. TÜRKİYE'DE TÜBERKÜLOZUN DURUMU VE TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNÜN AMAÇLARI

GİRİŞ

Tüberküloz kontrolü ülkemizde yüz yıllık bir süredir verem savaşı adıyla anılmıştır. Dünyada ve ülkemizde bilimsel gelişmeleri izleyerek tüberküloz kontrol programı yenilenmektedir. Tüberküloz kontrolü uygulamaları, tanı ve tedavi standartları, kullanılacak kayıt ve raporlama sistemi için rehberler hazırlanmaktadır, ülke genelinde uyumlu ve standart bir yaklaşımı sağlamaktadır. Türkiye'de verem savaşı ile ilgili ilk "rehber" 1932 yılında basılmıştır. Bunu izleyerek, 1953, 1963, 1971-1974, 1985, 1990'da rehberler yayımlanmıştır (1). Verem Danışma Kurulu 1996 yılında ülkemize özgü bir yaklaşımı benimsemiştir (2). Sağlık Bakanlığı tarafından 1998, 2003 ve 2011 yıllarında tüberküloz tanı ve tedavisi için standartları içeren "rehberler" yayımlanmıştır (1,3,4).

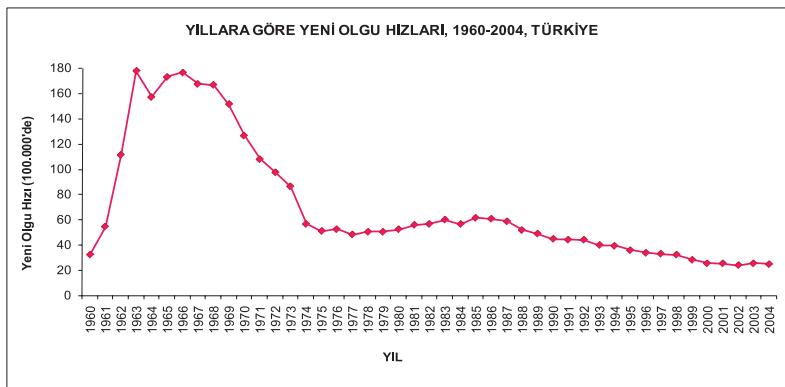
2019 yılında yayımlanan bu rehber ise 2017 ve 2018 yıllarındaki toplantırlarda gündeme gelmiş, bilim kurullarında temel konularda kararlar alınmış ve yazım çalışmalarını izleyerek bilim kurulu toplantıları ile netleştirilmiştir. Bu rehberin hazırlanlığında, ülkemizdeki ve dünyadaki diğer rehberlerden, dünyanın ve ülkemizin deneyimlerinden yararlanılmış ve bilimsel kanıtların sınırlı olduğu konularda uzman görüşü ile karar verilmiştir. Özellikle DSÖ, UNION, Amerikan Toraks Derneği, İngiliz Toraks Derneği rehberleri ve Kanada TB Standartları da yol gösterici olmuştur (5-14).

TÜRKİYE'DE TÜBERKÜLOZUN DURUMU

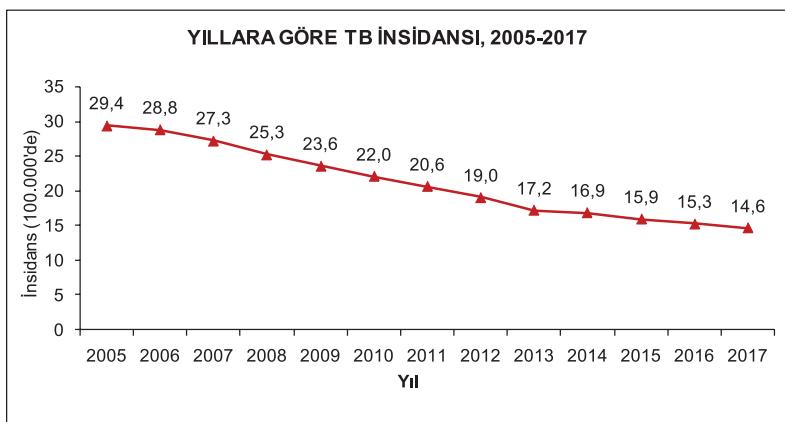
Türkiye'de tüberküloz kontrolünün ilk kurumu olarak, 100 yıl önce 1918'de İzmir'de Verem Savaşı Derneği'nin kurulduğu bilinmektedir. Verem savaşı dernekleri, verem savaşı dispanserleri, tüberküloz hastaneleri/pavyonları on yıllar içinde artmıştır. Bunların sayısı artarken, 1930 yılındaki Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, tüberküloz hastalarının izolasyonu ve bildiriminin mevzuatını oluşturmuştur. Aynı zamanda, 1947'de verem eğitim ve propaganda haftasının başlaması, 1948'de Ulusal Verem Savaşı Derneği kurulması, 1949'da verem danışma kurulları oluşturulması,

1953'te tüberküloz kongrelerinin başlatılması ve bilimsel yayınlarının artışı konunun bilimsel çerçevesini geliştirmiştir.

1950'li yıllarda başlayan BCG aşısı kampanyaları, 1960'lı yıllarda başlayanadastro usulü röntgen taramaları 1970'li yılların ortalarına kadar sürdürmüştür. 1960'larda başlayan hastaların kayda alınması, aylık verilerin toplanarak yıllık hale dönüştürülmesi, 2005 yılından itibaren hasta verilerinin bireysel olarak toplanması sisteme geçişle önemli bir nitelik sıçraması göstermiştir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Türkiye'de VSD'lere Kayıtlı Yeni Tüberküloz Hastalarının Olgı Hızları (100.000 nüfusta), 1960-2004



Şekil 2. Türkiye'de Yıllara Göre Kayıtlı TB İnsidansı (100.000 nüfusta), 2005-2017

1. Türkiye'de Tüberkülozun Durumu ve Tüberküloz Kontrolünün Amaçları

Türkiye'de tüberkülozun durumu ile ilgili veriler (TB Daire Başkanlığı verileri):

- 2017 yılında TB tanısı alan toplam hasta sayısı 12.046, bunlardan yeni olgular %92,2, önceden tedavi görmüş olgular %7,8; kadınlar %42,3, erkekler %57,7; akciğer tutulumu olanlar %66,1, sadece akciğer dışı organ tutulumu olanlar %33,9'dur.
- Ülkemizde kayıtlı tüberküloz insidansında, son 10 yıldır yıllık ortalama %5 düşüş görülmektedir. 2005 yılında toplam 20.535 hasta kayıt edilmiş ve insidans yüz binde 29,4 iken 2017 yılında insidans yüz binde 14,6'dır.
- Son 15 yıldır temaslı muayenesinde bir artış görülmektedir. 2017 yılında hasta başına 9,9 temaslı muayenesi yapılmıştır.
- Tüberküloz koruyucu ilaç tedavisi, tüm ülkede giderek daha yüksek oranda ve kalitede uygulanmaktadır. 2017 yılında TB'li hasta başına 2,7 kişiye koruyucu tedavi verilmiştir.
- TB hastalarının 2017 yılında %71,2'sine HIV testi yapılmış ve 68 olguda pozitif saptanmıştır.
- Tüm olgularda 2016 yılı hastalarında %85,4 tedavi başarısı varken, bu oran önceden tedavi görmüş olgularda %67,2; yabancı ülke doğumlularda ise %76,4'tür.
- Ülkemizde 2017 yılı hastalarında ÇİD-TB sayısı 191'dir. 2015 yılı ÇİD-TB hastalarının 24. ayda tedavi başarısı %67,8'dir.

Türkiye End TB Stratejisinin (Bakınız Ek1) hedeflerini gerçekleştirmeyi amaçlamaktadır.

TB hastalarının kayıtları VSD'lerde tutulmaktadır. Bu veriler TBDB tarafından toplanmaktadır. 2005 yılından itibaren bireysel bazlı olarak toplanan hasta verileri, hatalı/sorunlu noktaların düzeltilmesi, mükerrer hasta girişlerinin ayıklanması ve analizi ile yıllık raporlar olarak yayımlanmaktadır.

TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNÜN AMAÇLARI

Tüberküloz kontrolünün başlıca amaçları şunlardır:

1. Tüberkülozun bulaşmasını azaltmak ve yeni hastaların ortaya çıkışını önlemek.
2. Tüberküloz hastalarına erken tanı konulmasını sağlamak.
3. Hastaları iyileştirmek, yaşam kalitelerini artırmak ve üretkenliklerini sağlamak.
4. Aktif tüberküloz hastalığı ya da geç etkilerinden dolayı hastanın ölümünü önlemek.
5. İlaç direncinin gelişimini önlemek, ilaca dirençli olguları erken tanı ve etkili tedavi ile iyileştirmek ve dirençli basil bulaşmasını önlemek.

Tüberkülozdan korunma:

1. Bulaştırıcı hastaların tedavisi (basil kaynağını ortadan kaldırır)
2. Koruyucu ilaç tedavisi,
3. BCG aşısı,
4. TB bulaşmasının önlenmesi.

Bu amaçlara ulaşmak için yapılması gereken ana faaliyetler:

Ülkemizde tüberküloz kontrole DSÖ'nün benimsediği End TB Stratejisi ve Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartları (UTBS) (Bakınız Ek 2) esas alınarak, her bireyin ya da hastanın en iyi korunma önlemlerinden, tanı ve tedaviden yararlanmasını sağlayarak;

1. TB hastalarına erken tanı koymak. Tüberküloz semptomları ile başvuranlarda pasif yolla vaka bulmak ve yüksek hastalık riski taşıyan gruplarda aktif yolla vaka bulmak. Aktif vaka bulmada özellikle TB tanısı konulan hastaların temaslıklarını taramak.
2. TB hastalarına tanıyı bakteriyolojik olarak koymak. Yayma mikroskopisi yapılan her materyali katı ve sıvı kültüre ekmek ve kültürde üreyen ilk materyalde ilaç duyarlılık testini yapmak. Yayma pozitif her hastada tür ayrimı yapmak ve hızlı RIF direncini test etmek.

1. Türkiye'de Tüberkülozun Durumu ve Tüberküloz Kontrolünün Amaçları

3. Tanı konulan her TB hastasının bildirimini yapmak ve bildirimin kaydını tutmak. Yapılan bildirimleri sonuçlandırmak.
4. TB hastasının ve yakınlarının bulaşma, hastalık, tedavi, ilaçlar ve yan etkiler açısından eğitimini yapmak.
5. Standart rejimle, yeterli süre ve düzenli tedavi yapmak. Standart dışı tedavi uygulama zorunda kalınınca kür sağlayıcı ve nüksü önleyici bir rejim ve tedavi süresi belirlemek. Doğrudan gözetimli tedaviyi standart olarak uygulamak. Saptanan her bir TB hastasının kür ya da tedavi başarısı sağlanana kadar tedavisini izlemek.
6. TB hastasının tedaviye uyumunu sağlamada gerekli uygulamaları yapmak. Uyumsuz hastalarla ilgili tedbirler almak.
7. Tüberküloz ilaçlarının kesintisiz ikmalini yapmak, depolamak ve hastalara ücretsiz vermek.
8. Temaslılara, yeni enfekte olanlara ve tüberküloz hastalığı gelişme riski yüksek olan diğer topluluk ve kişilere koruyucu ilaç tedavisi vermek. Latent TB enfeksiyonundan TB hastalığı gelişme riski yüksek gruplara yönelik tarama yapmak.
9. TB hastalarının ve tedavi sonuçlarının standart kayıt ve raporlama sistemini sürdürmek. Hasta bilgilerinin elektronik sistemle gerçek zamanlı kaydını yapmak. Düzenli aralıklarla bu bilgileri analiz edip sonuçlarını tüberküloz kontrol çalışmalarının geliştirilmesinde kullanmak ve kamuoyu ile paylaşmak.
10. Çocukluk çağında BCG aşısı yapmayı sürdürmek.
11. Kurumlarda TB bulaşmasını önleyici önlemleri almak ve geliştirmek.
12. Tüberküloz kontrolünde denetim çalışmalarını programlı ve düzenli yürütmek.
13. Tüberküloz kontrolünde çalışan bütün personelin düzenli eğitimini yapmak.
14. Hekim ve diğer sağlık personelinin mezuniyet öncesi eğitim programlarında tüberkülozu ve tüberküloz kontrolünü yeterli düzeyde ele almak.
15. Topluma yönelik TB eğitimi ve bilinçlendirme (propaganda) çalışmaları yapmak.

16. TB hastalarına ve ailelerine yönelik sosyal yardım ve ekonomik destek sağlamak. Hiçbir TB hastası ve ailesinin TB nedeniyle yıkıcı ekonomik sıkıntı yaşamamasını sağlamak.
17. Burada belirtilen bütün faaliyetler için gerekiğinde kamu ile sivil toplum kuruluşlarının işbirliği yapmalarını sağlamak.

TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNDE TÜBERKÜLOZ İL KOORDİNATÖRLERİNİN YERİ

Tüberküloz il koordinatörü, Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı faaliyetlerinin il sağlık müdürlüğü nezdinde Bakanlık politikalarına uygun yürütülmesi için çalışan, izleyen ve değerlendiren Bakanlıkça görevlendirilmiş hekimdir. İl sağlık müdürlüğü tarafından TB il koordinatörü belirlenirken verem savaş dispanseri birimlerinde aktif çalışan hekimlere öncelik verilmelidir. Koordinatör, TB kontrol programının yürütülmesinde, ildeki paydaşlar arasında iletişim ve koordinasyonu sağlar. Hizmetlerin yürütülmesi ve koordinasyonunda Sağlık Müdürlüğü ve Tüberküloz Daire Başkanlığı'na karşı sorumludur.

TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNDE VEREM SAVAŞI DISPANSERLERİNİN (VSD) YERİ

Toplum Sağlığı Merkezlerine bağlı bir birim olarak çalışan VSD'ler yukarıda belirtilen ana faaliyetleri kendisi ya da diğer kurumların da katılımı ile yapar.

VSD sayısı her ilde en az bir tane olmak üzere belirlenir. İldeki ya da VSD bölgesindeki olgu hızına göre yaklaşık her 500.000 nüfusa bir adet olan VSD sayısı azaltılabilir ya da artırılabilir.

Bu rehberde tanımlanan hizmetlerin sunulabilmesi için VSD'de her 100 hasta için en az bir hekim ve en az iki hemşirenin çalışması sağlanır. Personel hareketlerini en aza indirecek önlemler alınır. VSD hekimlerinin ve hemşirelerinin sertifikalı eğitim programına katılması sağlanır.

Hızlı tanı ve etkili tedavinin halk sağlığına yaptığı etkiler nedeniyle ülkemizde verem savaşı dispanserleri bir kamu sağlık kurumu olarak çalışmaktadır.

2.

TÜBERKÜLOZ BULAŞMASI, ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI

2. TÜBERKÜLOZ BULAŞMASI, ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI(15)

Tüberküloz hastalığı, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks basilleri tarafından oluşturulur. TB hastasından hava yolu ile sağlam kişiye bulaşır (16). En bulaştırıcı hastalar; balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) pozitif, kaviti akciğer ve larinks tüberkülozu olan hastalardır. Yayma negatif tüberküloz hastalarının bulaştırıcılığı daha azdır(17). Hasta ile yakın ve uzun süreli teması olan kişilere bulaşma riski fazladır. Bunlar; aile bireyleri, aynı evi paylaştığı arkadaşları, işyeri arkadaşları olabilir. Etkili tedavi ile günler içinde basil sayısı (18) ve öksürük sıklığı hızla azalmaktadır (19). Hastaların bulaştırıcılığı, etkili tedavi ile 2-3 haftada pratik olarak sona erer. Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. Tüberküloz Basilinin Bulaşmasını Etkileyen Faktörler

Kaynak hasta

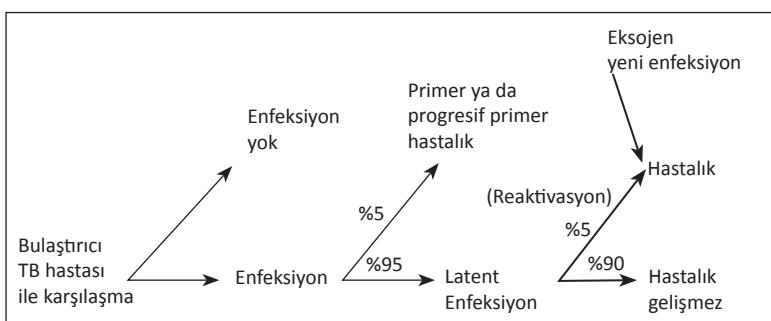
- Akciğer, bronş ya da larinks tüberkülozu bulaştırıcıdır.
- Yayma pozitifliği (balgamda basil sayısının fazla olması) bulaşmayı artırır.
- Kaynak olgunun öksürüğünün miktarı ve şiddeti artınca bulaşma artar.
- Aerosol oluşturan tıbbi işlemler (balgam çıkışma, balgam indüksiyonu, bronkoskopi gibi) bulaşmayı artırır.
- Erken tanı ve tedavi bulaşmayı azaltır. Basilin canlılığı bulaşmaya yol açar (anti-tüberküloz ilaç kullanımı ile bulaşma azalır; ilaç direnci nedeniyle tedavi etkisiz ise bulaşma sürer).
- Basilin virülansı bulaşmayı etkiler.

Ortam

- Ortamın havalandırılması basili seyreltir.
- Havalandırma sisteminin aynı havayı HEPA filtreden geçirmeden ya da UV ışın uygulamadan tekrar geri vermesi bulaşmayı artırır.
- UV ve güneş ışığı canlı basil sayısını azaltır.
- Kaynağa yakın olma karşılaşılan basili artırır (aile bireylerinde latent enfeksiyon ve hastalık, uzak temaslılara göre daha fazladır).

Hedef kişi

- Hastalığa/basile kişisel direnç (önceki hastalık, koruyucu tedavi, BCG, TB dışı mikrobakteri enfeksiyonları) bulaşmayı azaltır.
- Hastalanmayı artıran durumlar ve diğer hastalıklar bulaşmayı artırabilir.
- Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre artırınca bulaşma artar.



Şekil 3. TB Enfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi

ENFEKSİYON

Tüberküloz enfeksiyonu, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak da adlandırılır. Tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testi (IGST) pozitifliği ile tanı konulur. LTBE, hastalığın semptomları, bulguları, laboratuvar ya da radyoloji bulguları olmayan yani aktif hastalık olmayan bir durumdur.

HASTALIK

Tüberküloz hastalığı en çok akciğerleri tutmakla birlikte tüm organ ve sistemleri tutabilen bir klinik durumdur. Semptomları, fizik muayene, radyoloji ve mikrobiyoloji bulguları olabilir.

3.

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISI

3. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISI (20)

Latent tüberküloz enfeksiyonunu (LTBE) araştırmanın amacı, aktif TB gelişme riski taşıyan ve LTBE tedavisinden yarar görecek olanları saptamaktır. Bu nedenle sadece bu tedaviden yarar görecekler test edilmelidir (Bakınız: LTBE tedavisi endikasyonları, sayfa 28). Ayrıca LTBE tanı testleri çocukluk dönemi TB'si ve AD TB'si tanısında diğer tanısal testlerle birlikte gerektiğinde yardımcı bir test olarak kullanılabilir.

LTBE tanısında altın standart bir test olmamakla birlikte, iki test kullanılmaktadır. Bunlar tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salinim testidir (İGST). Bu testler tüberküloz basiline karşı gelişmiş hücresel bağışıklık yanıtını ölçer. İleride gelişecek TB hastalığını öngörmedeki performansı açısından İGST'ler ile TDT arasında belirgin bir fark yoktur (21-23). Bu testler aktif TB ve LTBE'de pozitiftir; bu nedenle aktif TB hastalığı ile LTBE ayrimı yapamazlar (Bir hastada TDT, İGST ve risk faktörleri kullanılarak hastalık gelişme riski, "tstin3d.com" web sitesinde tahmini olarak hesaplanabilmektedir).

HIV enfeksiyonu gibi hücresel bağışıklığın baskılanması durumlarında hem TDT, hem de İGST'nin duyarlılığı düşmektedir.

TDT uygulama ve okumada uzmanlığa ihtiyaç vardır. İGST için taze kan gerekmektedir, daha pahalı ve laboratuvar gerektiren testlerdir. Hangi testin bir kurumda ya da bir ülkenin TB kontrol programında kullanılacağına karar vermek için testin düzenli yapılmasının mümkün olup olmadığı, maliyeti, katkısı dikkate alınmalıdır. Bu testin yapılacağı grupların belirlenmesi de önemlidir.

Ülkemiz için test seçimi önerisi:

LTBE tanısında TDT veya İGST kullanılabilir, ancak ülkemizde öncelikle TDT yapılması tercih edilmelidir.

- TDT negatif olan (iki basamaklı test ile) ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen bazı grplarda İGST yapılması önerilir.
 - Bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde.
 - Anti TNF kullanmadan önce
 - Organ ya da hematolojik doku transplantasyonundan önce
 - Kronik böbrek yetmezliği olanlar
 - Yüksek doz (15 mg/kg, uzun süreli) steroid kullanımı öncesi
 - Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi başlanacaklar
 - Bağışıklığı baskılanmış kişilerde (HIV pozitifler)
- TDT pozitif olan ve LTBE tedavisi düşünülen bazı grplarda İGST kullanılması önerilir.
 - Sağlık çalışanlarının ilk işe giriş muayenesinde
 - Anti-TNF kullanacaklarda
- TDT pozitif veya negatif bazı grplarda, diğer tanışal testlerle birlikte yardımcı test olarak aktif TB tanısında İGST kullanılabilir;
 - Çocukluk çağı tüberkülozu
 - Akciğer dışı TB şüpheli hasta

3.1. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT) (24)

Tüberkülin deri testi tüberküloz enfeksiyonunu gösteren bir testtir. Tüberkülin deri testi (TDT), kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterir. Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olur.

TDT, geçmişte tüberkülin deri testinde büllü reaksiyonu olan kişilerde, aşırı yanıkları ya da ekzeması olanlarda yapılmamalıdır. TDT TB enfeksiyonu veya hastalığı geçiren kişilerde tedavi sonrası negatifleşmez ve tedavi başarısını değerlendirmekte kullanılmaz. Son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs enfeksiyonu geçirmiş ya da canlı virüs aşısı olanlarda,

bağılıklığı baskılanan hastalığı olanlarda ve bağılıklığı baskılanan ilaç kullananlarda TDT yanlış negatif olarak bulunabilir. Atipik mikobakteriler ile duyarlanma ve BCG aşısı TDT'nin pozitif olmasına neden olabilir.

TÜBERKÜLIN ANTİJENİ:

Tüberkülü deri testinin esası, basılın belirli antijenik bileşenlerinin, tüberkül basılı ile enfekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlık reaksiyonu yapmasıdır. PPD (saflaştırılmış protein türevi = “purified protein derivative”), tüberküloz basil kültür滤resinden protein presipitasyonu ile izole edilir. Kültür filtresinde bulunan ve “tüberkulinler” denilen antijenik öğeleri içerir. İçeriğinin çoğunuğu yaklaşık 10.000 Da molekül ağırlığı olan küçük proteinlerden oluşur, ayrıca polisakkaritler ve bazı lipidler içerir.

Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettilerleri bir parti (batch) PPD (lot 49608), PPD-S olarak adlandırılır ve bu uluslararası standart olarak kullanılmaktadır. Üretilen bütün PPD'ler, PPD-S ile eşit güçte olduklarını göstermek için biyolojik olarak test edilmelidirler (25).

PPD-S'in standart 5-tüberkulin ünitesi (TÜ) dozunun tanımı şöyledir: 0,1 mg/0,1ml dozdaki bir PPD-S'in gecikmiş deri testi aktivitesi olarak tanımlanır. Ticari PPD solüsyonlarındaki standart test dozu, PPD-S'teki 5TÜ'dekine biyolojik olarak eşdeğerde doz olarak tanımlanır. Tween 80 deterjanından küçük bir miktar eklenecek, PPD'nin cam ve plastiklere yapışması azaltılır (26). Bu yapışma nedeniyle, tüberkulin bir kaptan diğerine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. Işık ve ısiya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ila +8 °C'de saklanır, dondurulmaz. Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır. Açılan PPD solüsyonu 3 ayrı gün kullanılabilir.

TÜBERKÜLIN REAKSİYONU:

Bu reaksiyon geç tip bir aşırıduyarlılık yanıdır. Hücresel bir yanittır. Enfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkulin deri testi yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler

salarlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer enflamatuar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon (kabartı-sertlik) oluşur. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır.

UYGULAMA TEKNİĞİ:

Sol önkolun 2/3 üst kısmında iç (volar) yüzüne, deri içine yapılır. Kullanılacak alanda deri lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. PPD'nin 5 TÜ'den 0,1 ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır.

Tüberkülin deri testi 1 ml'lik diyem taksimatlı, bir kullanılmış 27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile uygulanır. Deri yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı ya da aşağı gelecek şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra 6-10 mm çaplı bir kabarcık olmalıdır. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir. Şişe ya da ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğutulmuş aşı nakil kabına konulur. Masa üzerinde bekletilmez. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez.

TESTİN OKUNMASI:

Test uygulanan kişi daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmışsa (basılı ile doğal karşılaşma veya BCG aşısı ile), 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi (kızarıklık) ve endürasyon (kabartı) oluşur. Hipereminin çapı önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan kabartının (endürasyonun) çapı önemlidir. Endürasyon (sertlik) varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptanır. Bir tükenmez kalem ucu ile de endürasyonun başladığı noktalar daha hassas olarak saptanabilir. Test yapıldıktan 48-72 saat sonra (2-3 gün) endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür. Önkolun doğrultusuna dik olan çap okunur (Özel durumlarda ölçüm 96 saatte kadar yapılabilir). Endürasyon yokluğunu not ederken “negatif” değil “0 mm” olarak yazmak doğrudur. Okunan sonucun gerçek değerini milimetre

3. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısı

cinsinden yazmak gereklidir; 5, 10, 15 mm gibi değerlere yaklaşırıp yuvarlamamak gereklidir. Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir. Ek tedavi gerektirmez. Ağrı kesiciler alınabilir. Birkaç haftada kendiliğinden geçer.

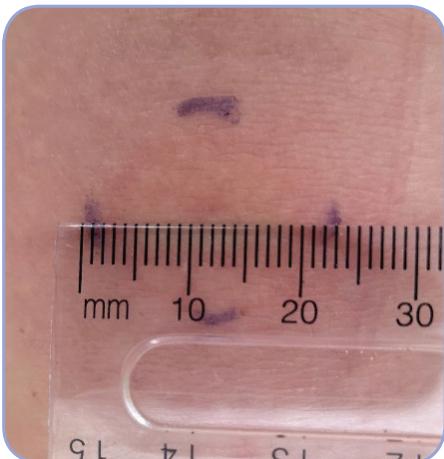
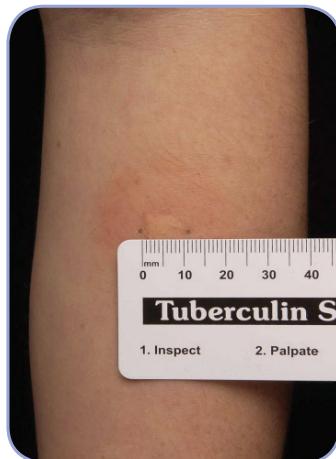


3

(Fotoğraf: Dr. Şeref ÖZKARA)

(Fotoğraf: Dr. Erhan KABASAKAL)

Şekil 4. Tüberkülin Deri Testi Uygulaması



Kaynak: Self-Study Modules on
Tuberculosis, CDC, 2010

(Fotoğraf: Dr. Erhan KABASAKAL)

Şekil 5. Tüberkülin Deri Testi Okunuşu

REAKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ:

TDT reaksiyonunun değerlendirilmesinde ülkemizde kullanılan kriterler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri

BCG'lilerde	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-14 mm*	Negatif kabul edilir (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*	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir).
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	

* **İkili TDT uygulaması:** Erişkinlerde bağışıklık yanıtının sönmesi söz konusu olabileceğinden negatif bulunan TDT durumunda 1-4 hafta içinde ikinci TDT yapılır. Sönmüş olan bağışıklık yanıtının tekrar hârlanması nedeniyle bu ikinci test güçlendirici (booster) etki yapar. İkinci test sonucu esas alınır ve kaydedilir. Bu uygulama daha çok periyodik tarama yapılacak kişilerin başlangıç testinde yapılır.

İkili TDT uygulaması temaslı muayenesinde kullanılmaz, çünkü zaten eski ve sönmüş yanıt değil yeni enfeksiyon araştırılmaktadır.

****Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, diyalizde kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış bireyler [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (27)], organ ya da hematolojik transplantasyon yapılanlar ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retikuloendotelyal sistem malignitesi olanlardır.

Aktif tüberküloz hastalarında tüberkülin deri testi %25'e varan oranlarda yalancı negatif olabilir (28). Özellikle miliyer, menenjit tüberküloz gibi tüberkülozun ağır formlarında hastalığın kendisi genel durum bozukluğu yaparak negatif sonuçlara neden olur ve hastalık tedavi edildiğinde TDT pozitif hale gelir. Yalancı negatiflik, beslenme ve genel

sağlık durumunun kötü olmasına, yaygın akut hastalığa ya da bağılıklığın baskılanmasına bağlı bulunmuştur. Yalancı negatiflik yapan nedenler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 3. Tüberküline Yanıtı Azaltan Faktörler (Kaynak 27'den Uyarlanmıştır).

Test edilen kişiye ait faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyonlar Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV) Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virüs aşları (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği) • Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği) • Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) • Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidozis) • İlaçlar (kortikosteroidler ve bağılıklığı baskılacak diğer birçok ilaç) • Yaş (yenidoğanlar, "azalmış" duyarlılığı olan yaşlı hastalar) • Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Uygunsız depolama (ısı ve ışığa maruziyet) • Uygunsız sulandırmalar • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Çok az antijen enjekte etmek • Deri altına enjeksiyon • Enjektöre çektiğinden sonra geç uygulama • Diğer deri testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Deneyimsiz okuyucu • Bilişli ya da bilişsiz hatalar • Kayıt hataları

3.2. İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ (İGST) (29)

İnterferon gama (IFN- γ), *M. tuberculosis* enfeksiyonuna hücresel immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu bilgi, TDT'ye alternatif olarak İGST'nin geliştirilmesine yol açmıştır. İGST, MTBC antijenlerine karşı hücresel immün yanıt ölçen *in vitro* testlerdir. Bu testlerde, daha önceden duyarlı hale gelmiş bellek T hücreleri bu antijenlerle tekrar uyarıldığında, antijeni anımsayan hücrelerden salınan IFN- γ yanıtı ölçülür.

Testte, *M. tuberculosis*'e özgü RD1 "region of difference" (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) ve CFP10 (culture filtrate protein 10) antijenleri kullanılır. Bu antijenler, *M. bovis* BCG'de bulunmadığı için özgüllükleri TDT'den yüksektir. Bu antijenler, TDM türlerinden dördünden de bulunur (*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* ve *M. flavescens*).

Günümüzde iki ticari İGST bulunmaktadır;

- i. ELISA temelli test; MTBC'ye özgü ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T-hücrelerden salınan IFN- γ düzeyini ölçen bir testtir. Günümüzde testin dördüncü sürümü olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) kullanılmadır. QFT-GP testinde kontrol materyalleri ve antijenler dört özel tüpte hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır.
- ii. ELISPOT temelli test; periferik mononükleer hücreler *in vitro* koşullarda MTBC'ye özgü ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle uyarıldığında IFN- γ üreten T-hücrelerinin sayısını ölçen bir testtir. T-SPOT (Oxford Immunotec Limited, Abingdon, UK) adı ile piyasada olan bu testte heparinli tüpe alınan kan santrifüjlenerek elde edilen pellet ile çalışılır. Test sonunda plak tabanında noktacıklar şeklinde (spot) bağlanması alanları gözlenir. Bu noktacıkların her biri özgül antijen ile uyarılmış bir T hücresinin gösterir. Bu noktacıklar gözle veya optik okuyucu ile sayılır, kontroller ile karşılaştırılarak değerlendirilir.

Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından QFT-GIT ve T-Spot testi onaylanmıştır.

YÖNTEM

Burada anlatılan yöntemler, FDA tarafından kabul edilen ticari yöntemlerdir. Yayılmış bazı araştırmalarda pozitif kontrolün kullanılmadığı görülmektedir. QFT-G testinde hastadan alınan birer mililitre kan örneği, negatif kontrol (sadece serum fizyolojik içerir, "N" tüpü olarak adlandırılır), pozitif kontrol (immun sistemi intakt olan herkesin reaksiyon vermesi beklenen nonspesifik bir mitojen içerir, "M" tüpü olarak adlandırılır) ve TB Ag (TB özgül ESAT6 ve CFP10抗原leri içerir) tüplerine konarak inkübe edilir. Testin değerlendirmesine M ve N tüpleri farkı $\geq 0,5$ çıksa başlanır, $0,5'$ ten küçük çıksa, hastanın immun yanıtının yetersiz olduğu kabul edilir ve sonuç «belirsiz» olarak bildirilir. M ve N tüpleri farkı $\geq 0,5$ bulunduktan sonra, TB Ag ile N tüpü farkı hesaplanır; fark $\geq 0,35$ ise test pozitif, $<0,35$ ise negatif olarak sonuçlanmış olur. QFT-GPlus testinin önceki version olan QFT-G'den tek farkı ESAT6 ve CFP10 içeren bir yerine iki adet antijen tüpü içermesidir (TB1 ve TB2), böylelikle kan toplam 4 ayrı tüpe alınır. TB1 tüpü içindeki ESAT6 ve CFP10 peptitlerine ilaveten, TB2 tüpü içinde CD8+ hücre uyarısı da yapabilecek daha kısa peptitler vardır. Değerlendirme de aynıdır, testi pozitif olarak değerlendirebilmek için TB1 ve TB2 tüplerinden sadece birisinin N tüpünden farkının 0,35 ve üstünde çıkması yeterlidir.

T-Spot için periferik kan mononükleer hücreleri, kontrol materyali ile ve ESAT-6, CFP-10 amino asit sekanslarının tümünü yansitan peptitlerle inkübe edilir. Antijen ile uyarı sonrası IFN- γ salgılayan hücre sayılarındaki artış, kontrol materyali ile karşılaştırılır. IFN- γ salgılayan hücre sayısı, her bir test kuyucuğundaki noktalar (spots) ile kendini gösterir. Sonuçlar, pozitif, ara değer, negatif ve belirsiz şeklinde grupperlerdir.

DEĞERLENDİRME

TDT 2-3 günde sonuç vermektedir, uygulama ve okumada uzmanlığa ihtiyaç vardır. İGST'ler bir günde sonuç verebilmektedir; test için taze kan gerekmektedir, daha pahalı ve laboratuvar gerektiren testlerdir.

Testin bir kurumda ya da bir ülkenin TB kontrol programında kullanımı

için testin düzenli yapılmasının mümkün olup olmadığı, maliyeti, katkısı dikkate alınmalıdır. Bu testin yapılacak grupların belirlenmesi de önemlidir.

Test sonuçlarının raporlanması hem yorum hem de sonuç değerlerinin birlikte verilmesi gereklidir.

4.

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

4. LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

4.1. KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ (30,31)

Koruyucu ilaç tedavisi, kemoprofilaksi olarak da adlandırılır.

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB hastalanma riski taşıyanlarda TB hastalığı gelişimini önlemektir. Enfeksiyon gelişimini önlemede koruyucu ilaç tedavisinin etkisi randomize çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Enfekte kişilerde hastalık gelişimini önleyici etkisi ise büyük çaplı çift-kör, randomize, placebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (32).

Ülkemizde yapılan koruyucu tedavi uygulamalarında yeterli süre ilaç içimini tamamlama oranı yüksektir. Ülke genelinde 2016 yılında VSD'lerde koruma tedavisi başlanan kişilerde bu oran %60 bulunmuştur (32). Koruyucu tedavinin 0-14, 15-34 ve 35 yaş üstü temaslı gruplar yanında bağışıklığı baskılanmış hastalarda da etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (33,34).

Tablo 4. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) Tedavisi Endikasyonları

1. Bulaşıcı TB hasta temaslarından
 - a. Tüberkülozlu anneden doğan bebeklere
 - b. 34 yaş ve altı gruptaki yakın temaslılara
 - c. 35 yaş ve üstü grupta, LTBE saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlara, hepatotoksitese riski* ile tedaviden elde edilecek yarar karşılaştırarak koruyucu tedavi kararı verilir.
 - d. 35 yaş ve üzeri grupta ilk test ile LTBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.
2. TB hastası temaslısı değilken, 0-4 yaş TDT pozitif ve 5-14 yaş TDT ya da İGST pozitif çocuklara koruyucu tedavi verilir.
3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa (konversiyon tanımı, başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide: ya (i) TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi ya da (ii) pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olmasıdır.)
4. TB tedavisi ya da LTBE tedavisi almamış kişide akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hastaya koruyucu tedavi verilir.
5. Bağışıklığı baskılanan aşağıdaki grplardaki hastalardan LTBE saptananlara (TDT pozitifliği 5 mm ve üzeri ya da İGST pozitifliği olanlara).
 - a. HIV pozitif kişiler
 - b. Anti-TNF ilaç başlanacaklar
 - c. Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar
 - d. Diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
 - e. Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
 - f. Silikozlu hastalar

*Hepatotoksitese riskini artıran durumlar:

- İleri yaş
- Alkol bağımlılığı
- Eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanımı
- Daha öncesinde İNH intoleransı varlığı
- Geçmiş ya da mevcut karaciğer hastalığı olması
- Gebelik
- Erken postpartum dönem
- Damar içi ilaç kullanımı
- İNH hızlı asetilatörler

4.2. KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ DOZU VE SÜRESİ

LTBE tedavi rejimleri:

- İzonyazid 6 ay
- İzonyazid 9 ay
- RİF 4 ay
- İzonyazid ve RİF 3 ay
- İzonyazid ve rifapentin 3 ay, 12 doz, haftada bir.

İzonyazid koruyucu tedavi dozu ve süresi: Erişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg); Çocuklarda 10 mg/kg/gün hesabıyla 300 mg'ı geçmeyecek şekilde 6 ay süreyle verilir. HIV pozitiflere, silikozis olanlara, TNF-alfa blokörü ya da diğer bağılıklığı baskılayıcı tedavi alanlara 9 aylık tedavi önerilmektedir.

RİF koruyucu tedavi dozu ve süresi: Erişkinlerde 10 mg/kg/gün, çocuklarda 15 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır. Koruyucu tedavide RİF 4 ay verilir.

İzonyazid ve RİF birlikte verilirse dozları üstteki gibidir. Süre 3 aydır.

İzonyazid + rifapentin koruyucu tedavi dozu ve süresi: Izonyazid dozu 15 mg/kg ve maksimum doz 900 mg'dır. Rifapentin dozu, kişi 50 kg ve üzeri ise 900 mg, kişi 32-49 kg ise 750 mg'dır. Haftada bir doz verilir. Toplam 12 hafta, 12 doz gözetimli olarak uygulanır.

LTBE tedavisinde dikkat edilmesi gereken unsurlar:

- İlk tercih 6 ay İNH'dır.
- Bağılıklığı baskılanmışlarda 9 ay İNH önerilir.
- İzonyazid direnci varlığında ya da İNH kullanılmadığında RİF 4 ay kullanılır.
- Rifapentin ülkemizde temin edilirse İNH ve rifapentin tedavisi bir seçenek olarak kullanılabilir. Bu tedavi DGT ile uygulanır.
- RİF kullanmak gereken hastalarda, ilaç etkileşimi önem taşıyorsa RİF yerine rifabutin 4 ay günlük tedavi tercih edilebilir.

- LTBE tedavisinde ilaçların toplam kullanılan dozları önemlidir.
- LTBE tedavisi başlamadan önce yazılı bilgilendirme ve rıza alınması önerilir.

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan: Kişiye TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir. Bunun için, hasta tıbbi öyküsü, fizik muayene bulguları, akciğer filmi ile değerlendirilmelidir. TB hastalığı düşündüren bulgu saptanırsa, bakteriyolojik inceleme yapılır. TB hastalığı varsa ve saptanmazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir. Koruyucu tedaviye başlamadan önce, kişinin ev içi temaslarının TB açısından taraması gereklidir; öyküsünde ev dışında kuşkulu kişiler varsa onların da taraması uygundur.

Koruyucu tedavinin 19 yıla kadar etkili olabileceği gösterilmiştir (35). Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin deri testinin değişime uğraması beklenmez.

Daha önce herhangi bir nedenle koruyucu tedavi almış kişilerde, yeni bir yakın temas öyküsü varsa yeniden koruyucu tedavi önerilir.

4.3 KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ İZLEMEİ

İlaçları düzenli kullanması ve süreyi tamamlaması için hastayı eğitmek ve desteklemek gereklidir. Gerekirse koruyucu tedavi doğrudan gözetimli verilir. Koruyucu tedavinin aralıksız sürdürülmesi esastr. Eğer kısa süreli aralar verilmişse, bu aralar, koruyucu tedavinin sonuna eklenir. Altı aylık koruyucu tedavinin 9 ay içerisinde, 9 aylık koruyucu tedavinin de 12 ay içerisinde tamamlanması halinde bu tedavi kabul edilebilir (27).

DM, böbrek yetmezliği, diyaliz, alkolizm, malnütrisyon, gebelik, piridoksin eksikliğine bağlı epileptik nöbeti olanlarda İNH ile birlikte piridoksin (vitamin B₆) kullanımı endikasyonu vardır; günde 10 mg verilir (36).

Kişi koruyucu ilaç tedavisini reddederse; 3., 6., 12., 18. ve 24. aylarda akciğer filmi çekilir; film ya da semptomlarında TB şüphesi doğarsa balgamı incelenir.

İNH alerjisi ya da İNH ile oluşmuş karaciğer hastalığı öyküsü varsa

H kontrendikedir. Yan etki açısından yüksek risk taşıyıp taşımadığı değerlendirilir ve hasta ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilir.

Koruma tedavisine başlanırken ve takiplerde, hepatotoksisite riski olanlarda aylık olarak tetkik istenmesi önerilir.

İNH tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır.

İNH'ya ya da RİF'e bağlı hepatit:

İNH kullanımı sırasında normalde de geçici transaminaz yükseklikleri olabilir. Aşağıdaki durumlarda İNH kesilmelidir:

- Semptom olsun veya olmasın transaminaz değerlerinin normal üst sınır değerinin 5 katını aşması veya hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında,
- Başka belirgin bir neden olmaksızın bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerine çıkması durumunda (37).

Tek İNH kullanılan kişiye bu ilaç kesildikten sonra, eğer verilmesi gereken dozdan daha az ilaç kullanılmışsa, profilaksiye R ile devam edilebilir.

4.4 ÇİD-TB TEMASLILARINDA KORUYUCU TEDAVİ

ÇİD-TB temaslilarında etkili bir koruyucu tedavi rejimi konusunda randomize kontrollü bir çalışma yoktur. İDT sonuçlarına göre düzenlenmiş koruyucu tedavinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar (38-40) ve derleme (41) vardır.

ÇİD-TB temasliları taranır. TB hastalığı saptanmayanlarda aynı ev içindeki ya da diğer yakın temaslardan koruyucu tedavi verilmesi önerilenler şunlardır (8):

- Bağışıklığı baskılanmışlara ve HIV pozitiflere önerilir.
- 0-5 yaş grubundaki temaslilara önerilir.
- 5 yaş ve üstü temaslilara, klinisyenin yüksek risk olduğunu belirlemesi durumunda veya LTBE varlığında önerilir.

Koruyucu tedavi ilacını belirleme: Kinolon duyarlı kaynak olgu varlığında, moksifloksasin ya da levofloksasin 9 ay önerilir; buna alternatif olarak kinolon + etambutol tedavisi de önerilmektedir. Kinolon dirençli olgularda duyarlı iki ilaçla 6-12 ay tedavi konusunda uzman görüşleri vardır.

Koruyucu tedavi verilecek ÇİD-TB temaslardan ya da velisi/vasisinden yazılı onam alınır.

Koruyucu tedavi verilmeyen temaslarda 2 yıl süreyle 3 ay aralarla periyodik olarak izlenir.

5.

AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANISI

5. AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANISI

Hastanın değerlendirilmesinde kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gereklidir. Hastanın anamnesi (tıbbi öyküsü), fizik bulguları, akciğer filmi ile hastalıktan şüphelenilir. Gereken bakteriyolojik, histolojik incelemeler yapılır. **Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı bakteriyolojiktir;** bazı durumlarda tanı histopatolojik yöntemle de konulabilir.

a. ANAMNEZ (TİBBİ ÖYKÜ)

Akciğerle ilgili belirtiler:

- İki hafta ya da daha uzun süren öksürük, balgam, hemoptizi
- Göğüs, sırt, yan ağrısı: Plevra tutulumu olduğunda solunumla değişen ağrı olur.
- Nefes darlığı: Lezyonların yaygın olduğu ya da plevra sıvısının fazla olduğu durumlarda görülür.
- Ses kısıklığı: Larinks tutulumunda görülür.

Genel belirtiler:

- Halsizlik,
- Çabuk yorulma,
- İştahsızlık,
- Kilo kaybı, çocuklarda kilo almada duraklama,
- Ateş, gece terlemesi.

Yukarıda sayılan bulguların biri ya da bir kaçı bulunan kişilerde akciğer tüberkülozundan şüphelenmek gereklidir. TB hastalarının bir kısmında semptom olmayabilir (42-43).

TB hastalık riskini artıran bir sağlık sorununun olup olmadığı da sorgulanmalıdır (Tablo 5).

Tablo 5. Tüberküloz Enfeksiyonunun Tüberküloz Hastalığına Dönüşmesini Artıran Durumlar (14, 44'den Uyarlanmıştır).

	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk oranı	Kaynak No.
TB MARUZİYETİNE GÖRE		
Bulaşıcı bir TB hastasının yakın temaslığı	16-46	45
Yüksek prevalanslı yerden yeni göçle gelmek	15	46
Fibronodüler lezyonlar olan akciğer filmi	6-19	47-49
YÜKSEK RİSK		
HIV enfeksiyonu olan kişiler	50-110	50, 51
Yaş: 0-2 yaşındaki temaslı	>10	52, 53
TNF alfa inhibitörleri	10	54, 55
Hemodializ yapılan kronik böbrek yetmezliği	8	56
Organ transplantasyonu	70-300	57-59
Kök hücre transplantasyonu	20	59
Son 2 yılda gelişen yeni TB enfeksiyonu	15	60
ORTA-DÜŞÜK DERECEDE RİSK		
Yaş: 3-5, 10-15 yaş gruplarındaki temaslılar	>3	52, 53
Silikoz	1,4-30	61-63
Sistemik kortikosteroid tedavisi 1 aydan uzun süreli ($\geq 15\text{mg prednizon}$)	3-8	64
İdeal vücut ağırlığından %10 daha zayıf olanlar (düzenli kitle indeksi olarak ≤ 20)	2-3	65
Alkol kullanım bozukluğu	3-4	66, 67
Diabetes mellitus	1,5-5	68-72
Sigara içme (günde 1 paket)	1,8-3,5	73-75
İnhale glukokortikoid tedavisi	2,5	76
ÇOK DÜŞÜK RİSK		
TDT pozitif, risk faktörü yok ve akciğer filmi normal	1	

Öyküde diğer önemli noktalar:

- Önceden TB hastalığı geçip geçirmediği öğrenilir. TB hastalığı geçirmişse:
 - Varsa kayıtları incelenir.
 - TB hastalığı geçirmişse, tarihi, tanının nerede konulduğu, tedaviye nerede başlandığı ve başlangıçta balgamda basil olup olmadığı sorulur.
 - Hastalığı döneminde kullandığı ilaçlar, süresi, idameye geçiş ayı sorulur.
 - Tedavinin düzenliliği ile ilgili bilgi alınır, DGT uygulaması sorulur ve kayıtları incelenir.
 - Tedavinin kaçinci ayda sonlandırıldığı ve nerede sonlandırıldığı da öğrenilip yazılır.
- Kaynak olgu varlığı ve özellikleri sorgulanır. Hastanın yakınlarında ve temaslılarında TB hastalığı olup olmadığı, hastalık varsa ayrıntıları öğrenilir.
- Son yıllarda yaşadığı yerler öğrenilir. İlaç direnci yüksek yerde (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkelerinde) bulunup bulunmadığı öğrenilir (77).
- Diğer sistemlerine ait semptomlar sorulur.
- Ek hastalıkları ve düzenli kullandığı ilaçlar öğrenilir.

5

b. FİZİK MUAYENE

Her hastanın değerlendirilmesinde fizik muayene ihmal edilmemelidir. Fizik muayene, TB hastalığının ayırcı tanısı açısından da gereklidir. TB tedavisini etkileyebilecek diğer sağlık sorunlarını saptamada ve hastanın genel durumunu değerlendirmede de fizik muayene yardımcı olur. Akciğer tüberkülozunda genellikle fizik bulgu azdır. Seyrek olarak lokalize raller ve öksürük sonrası raller olabilir. Konsolidasyon varlığında bronşiyal sesler duyulabilir. Plevra sıvısı ya da plevra kalınlaşması bulguları olabilir. Hepatomegali, splenomegali, erişkin tip tüberkülozda nadirdir. Uzun

sürmüştür hastalıkta çomak parmak olabilir. Hastaların yarıdan çoğu subfebril ateş saptanır. İlerlemiş hastalıkta genel durum bozukluğu, kaşeksi ve dispne görülebilir. Akciğer dışı organ tüberkülozlarında ilgili organ tutulumuna ait bulgular saptanır.

c. RADYOLOJİ

Akciğer grafisini değerlendirmeden önce filmin uygun teknikle çekilmiş çekilmemişine dikkat etmek gereklidir. Filmin kalitesi değerlendirmeye engel ise tekrar çekilmelidir. Filmin dansitesi iyi olmalı, simetrik çekilmeli, akciğerleri içermeli, hasta derin inspirasyon yapmış şekilde çekilmelidir. Filmdeki artefaktlara dikkat edilmelidir. Filme ait teknik sorunlar yanlış okumalara neden olabilir.

Akciğerin yan filmi, mediasteni, kalp arkası ve diyafram arkası lezyonları, torakal vertebraları göstermek yanında, parankimdeki lezyonların hangi segmentleri tuttuğunu belirlemeye önemlidir.

Mikrofilm, standart filme göre çekim sırasında hastaya daha fazla radyasyon verir ve küçük boyutu nedeniyle ayrıntılarda daha az bilgi verir. Bu nedenle hastalar için standart film çekme olanağı varsa, mikrofilm yerine tercih edilmelidir. Dijital röntgen cihazları günümüzde, hızlı ve kaliteli görüntü sunmak yanında bu görüntüyü elektronik ortamda saklama olanağı da vermektedir. Bu nedenle dijital röntgen cihazlarına geçilmesi önerilir.

Akciğer tüberkülozunda hemen daima radyolojik bulgu vardır. Nadiren endobronşiyal tüberkülozda ya da bağılıklığı baskılanmış (HIV pozitifliği gibi) hastalarda görülen tüberkülozda film normal olabilir.

Primer tüberkülozda radyolojik bulgular:

Basilin giriş yerinde parankimde bir lezyon ile birlikte drene eden lenf bezinde kalsifikasiyon (Ranke kompleksi) görülür.

Primer progresif tüberkülozda radyolojik bulgular:

- Hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi

- Atelektazi (lenf bezı basısı ile ya da endobronşiyal tutulum ile)
- Konsolidasyon
- Plörezi
- Miliyer tutulum
- Nadir olarak kavite ve erişkin tip lezyonlar görülebilir.

Erişkin tip tüberkülozda radyolojik bulgular:

- Üst zonlarda infiltrasyon, kavite, fibrozis ve hacim kaybı görülebilir. Üst lob apikal, posterior ve alt lob apikal segment en sık tutulur.
- Atipik tutulumlar olabilir: Alt lob tutulumları, plevra efüzyonu, miliyer gölgeler, kitle lezyonları, mediastende büyümüş lenf bezleri ve pnömotoraks olabilir. Atipik tutulumlar; DM, böbrek yetmezliği, HIV pozitifliği ve diğer bağılılığının baskılantıları durumlarda görülür.

Akciğer radyolojisinde, lezyonlar tüberkülozu düşündürülebilir; fakat tüberkülozda görülen lezyonlar başka bir çok hastalıkta da vardır. Akciğer filmlerinin, aktif TB tanısında duyarlılığı %70-80'dir. Özgüllük (spesifisite) ise nispeten daha azdır, %60-70'tir. Akciğer filminin değerlendirilmesinde en önemli sorunlardan birisi, okuyucular arasındaki farklı değerlendirmelerdir. Kavite varlığı, lenfadenopati ve aktif hastalık olup olmadığı konularında okuyucular arasındaki uyum azdır (78). Klinik ve bakteriyolojik bulgular olmadan tek başına radyoloji ile tüberküloz tanısı koymak uygun değildir (79).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer parankimindeki sınırlı infiltrasyonlar ve buzlu camlar, kaviteler, mediasten ve hilus yapıları, plevraya komşu yapılar daha iyi görülebilir. Tüberkülozun aktif olup olmadığı daha yüksek bir duyarlılıkla söylenebilir; özellikle kavite, sınırları net olmayan nodüller, konsolidasyon ve tomurcuklu ağaç görünümleri aktif hastalıkla uyumlu bulunmuştur. Akciğer TB için tanıda değerli kabul edilen tomurcuklu ağaç görünümü, bir dizi hastalıkta görülebilir: TB, TDM hastalıkları, viral ve fungal pnömoniler, kistik fibroz, romatoid artrit, Sjögren sendromu, bronşiolitler, bronkoalveolar karsinoma, metastazlar, primer akciğer lenfoması ve kronik lenfositik lösemi. TB semptomları

olan bir hastada akciğer filmi ile üst akciğer alanlarında fibronodüler infiltrasyon varsa, kavite olmasa bile, BT istemek yerine balgam tetkikleri istemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Tedavi takibinde radyolojik iyileşme genellikle yavaştır, aylarca sürer. Radyoloji, TB tedavisinin sonlandırılmasında bir kriter olarak kullanılmamalıdır.

Paradoks reaksiyon: ilaçlarını düzenli kullanırken ve tedavi başarılı sürerken, bazen radyolojik kötüleşme, plevra sıvısı gibi yeni bulgular ortaya çıkabilir; ayırıcı tanı ile diğer hastalıkların dışlandığı durum paradoks reaksiyon olarak değerlendirilir. Özellikle HIV ve TB olan hastalarda, tedavi ile bağışıklık yanıtı düzelince daha önce olmayan bazı reaksiyonlar olabilir. HIV pozitif kişilerde ortaya çıkan bu tabloya İngilizce'de IRIS (immun reconstitution inflammatory syndrome) denilir, Türkçe'de bağışıklığın geri gelmesine bağlı enflamatuvardan sendrom olarak ifade edilebilir (80,81).

d. MİKROBİYOLOJİ (Bakınız Ek 4)

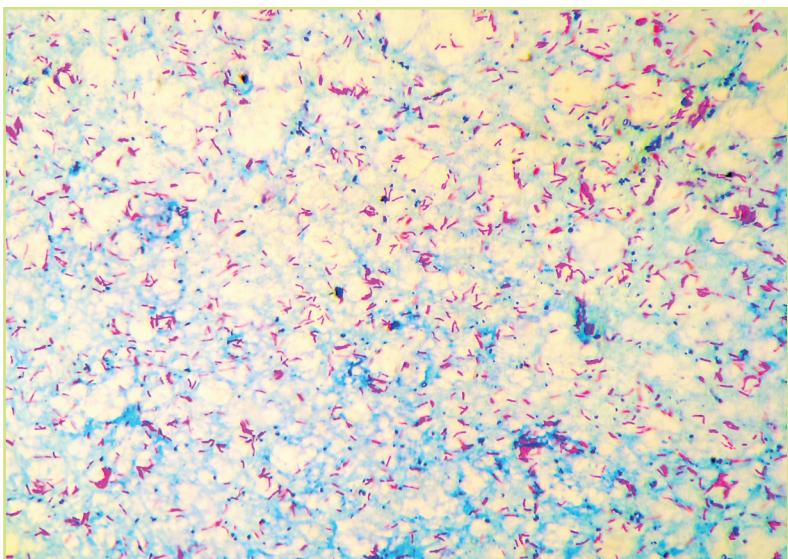
Tüberküloz bir enfeksiyon hastalığıdır. **Tüberkülozun tanısı bakteriyolojiktir.**

Akciğer, plevra, larinks, ve miliyer TB kuşkulu hastalardan usulüne uygun üç balgam örneği alınır. Balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam ya da açlık mide suyu üçer kez alınması önerilir ve incelenir. Bu yolla da örnek alınamazsa bronkoskopik lavaj sıvısı bu amaçla kullanılabilir.

- Gece boyunca bronşlarda biriken balgamda basil daha iyi gösterildiğinden, idealî, üç gün sabah kalkmaz çıkarılan ilk balgamın incelenmesidir.
- Bu mümkün değilse, hastanın ilk gün iki kez anlık birer saat ara ile balgamı alınır, üçüncü örnek olarak ertesi sabah ilk çıkan balgamı getirmesi istenir.
- Başka bir yöntem de, ilk gün anlık, ikinci gün sabah balgamı ve yine ikinci gün sabah gelince de üçüncü balgamı anlık almaktır.
- Hasta hergün gelemiyorsa, iki sabah balgamını buzdolabında bekletip, üçüncü günde sabah balgamı ile birlikte getirebilir.

Balgam miktarı 3-5 ml olmalıdır. Balgamlar öncelikle mikroskopi ile incelenmelidir. Teksist olanlığı olan yerlerde, mikroskopik inceleme balgam teksifi ile yapılmalıdır, çünkü teksif ile tanı oranı %18 artar (82). Tekstif olanlığı yoksa direkt mikroskopi yapılır. Materyalin kalan kısmı kültür için ilgili bir laboratuvara gönderilmelidir. Hasta örneklerinin hem katı hem de sıvı besiyerine ekilmesi önerilmektedir. Sıvı besiyerlerinde üreme hızı ve üreme oranı genellikle daha yüksektir. Her hastaya tedavi başlangıcında kültür ve ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılması önerilir. Başlangıçta İDT yapılsın ya da yapılması bir hastada 3. ay ve sonrasında yeniden kültürde üreme olursa, İDT'nin tekrar yapılması önerilir. Mikroskopi, kültür ve İDT, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen iç ve dış kalite kontrolü programında başarılı olan laboratuvarlarca yapılır.

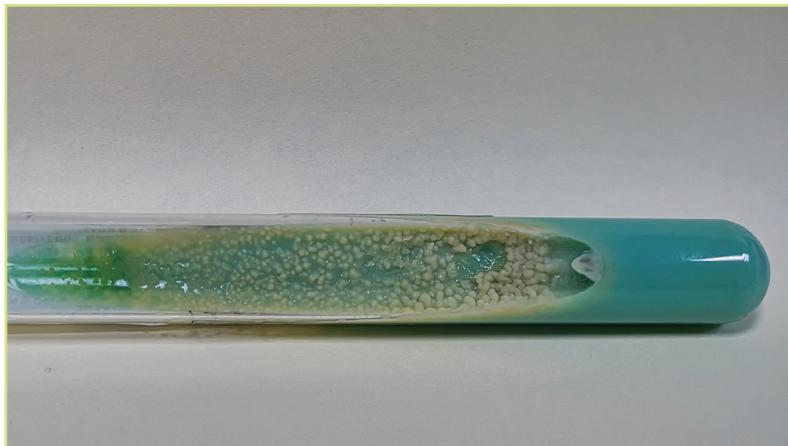
- Tüberküloz tanısı için 3 ayrı balgamın, ideal olarak sabah ilk balgamının mikroskopik incelemesi gereklidir. Yayma pozitif preparatların saklanması, kontrolü açısından değerlidir.
- Mikroskopi yapılan her örneğin kültürünün yapılması zorunludur. Aynı laboratuvara ekim yapılamıyorsa mutlaka kültüre ekim yapacak bir laboratuvara nakil edilmelidir.
- Her hastadan üreyen ilk kültürde ilaç duyarlılık testi yapılır. Tedavinin üçüncü ayından sonra yeni kültür üremesi olursa, yeniden İDT yapılmalıdır.
- Moleküler olarak RIF direnci görülsürse, birinci ve ikinci seçenek TB ilaçlarına İDT gereklidir. Fenotipik olarak RIF direnci saptandığında ikinci seçenek TB ilaçlarına ve pirazinamide de İDT yapılır.



Şekil 6a. Balgam Yaymasında ARB Görüntüsü

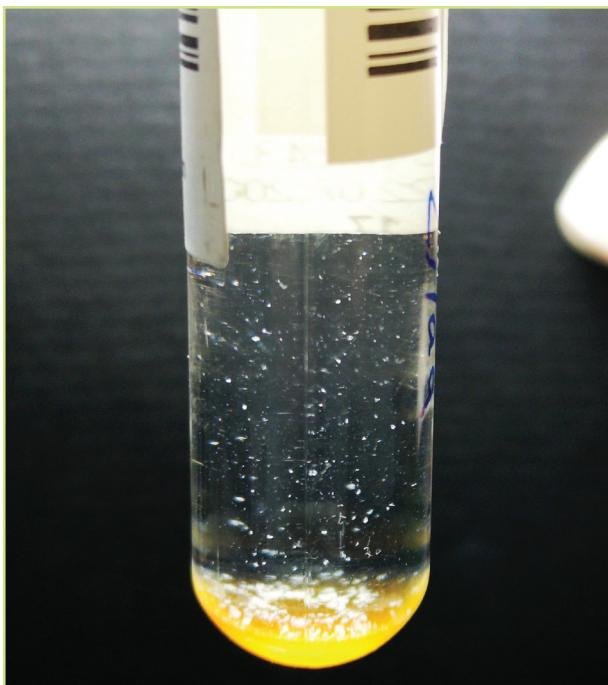


Şekil 6b. Kord Faktör
(Fotoğraflar: Dr. Erhan KABASAKAL)



Şekil 7a. Kültürde Üreyen *M. tuberculosis* Kolonileri (Kati Kültür)

5



Şekil 7b. Sıvı Kültürde *M. tuberculosis* Üremesi

(Fotoğraflar: Dr. Erhan KABASAKAL)

Yayma negatif akciğer TB tanısı:

Radyolojik bulguları ile tüberkülozdan şüphelenilen hastanın üç balgam yayması da menfi ise, geniş spektrumlu (**kinolon içermeyen**) bir antibiyotik tedavisi verilir, bu tedavi ile iyileşmezse tanı için ayırcı tanı olanakları olan en yakın bir merkeze sevk edilir ve tanı orada konulur. Kinolon kullanmış hastalarda TB tanısı gecikmektedir (83). Yayma negatif akciğer TB tedavisine başlarken en az 3 balgam örneği kültür için besiyerine ekilmiş olmalıdır. Yayma negatif iken kültür pozitif bulunan olgular da yayma negatif TB olarak tanımlanır.

MTBC ile TDM ayrimı:

Üreyen kültür örneğinin MTBC mi yoksa TDM mi olduğuna karar vermek için bir test yapılır (kord faktör, MPT 64 ayrim testi, vd.) (84).

e. NÜKLEİK ASİT AMPLİFİKASYON (ÇOĞALTMA) TESTLERİ (NAAT) (85)

Günümüzde, moleküler yöntemlerdeki gelişmeler, tüberküloz tanısında önemli bir sıçramaya yol açmıştır. NAAT, TB tanısında, mikobakterilerde tür belirlemede, ilaç direncinin saptanmasında ve TB moleküler epidemiyolojisinde kullanılmaktadır.

Tüberküloz tanısında NAAT kullanımı: TB şüphesi olan hastada kullanılır.

- Aynı örnekte yayma pozitif, NAAT negatif bulunursa TB dışı aside dirençli etkenler düşünülür. İkinci bir örnekte bu tetkikler tekrarlanır ya da yeni bir örnekte moleküler olarak tür belirlenir (GeneXpert için geçerlidir).
- TB şüpheli hastada yayma negatif iken NAAT pozitif bulunursa TB hastalığını düşündürür (GeneXpert için geçerlidir).
- NAAT'ının negatif olması TB tanısını dışlamaz.
- Tedavi görmüş hastada, ölü basillerin de NAAT pozitifliği gösterebilmesi nedeniyle, aktif hastalık anlamına gelmez.
- NAAT, TB tedavisinin takibinde bakteriyolojik tetkik olarak kullanılmaz.

DSÖ tarafından önerilen Xpert MTB/RIF testi, tanı amaçlı kullanılan ve moleküler laboratuvar gerektirmeyen bir testtir. TB basili için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Çocukluk çağları TB ve akciğer dışı TB tanısında da

alınan klinik örneklerde moleküler testlerin tanı değeri mikroskopiden daha yüksektir.

Mikobakteri tür belirlemede moleküler testler: *M. tuberculosis* kompleks varlığında, hangi türün hastalık yaptığını anlamak için moleküler testler kullanılır. TDM varlığında da türü belirlemek için moleküler testler kullanılır. Diğer moleküler yöntemler ile çözümsüz kalınan durumlarda sırasıyla 16S rDNA, hsp65, 16S-23S intergenik bölgenin konvansiyonel dizi analizine başvurulabilir.

İlaç direncini saptamada moleküler testler: Yagma pozitif ve ÇİD-TB şüphesi olan hastalarda moleküler (en azından) RIF direnci olup olmadığı incelenir. RIF yanında İNH direnci de çalışılabilir. RIF direncini saptamada Xpert MTB/RIF kullanılırsa 1 saat 45 dakikada sonuç alınır. "Line probe" testler kullanılırsa İNH ve RIF direncini test eden ya da kinolon ve parenteral ilaç direncini test eden yöntemler vardır; bu testlerde sonuç 1-2 gün içinde alınır.

TB epidemiyolojisinde moleküler testlerin kullanımı: Merkezi bir laboratuvara genin tipini belirlemek (basil parmak izi) ile bulaşma dinamikleri izlenebilmektedir. Bu nedenle her hastadan üreyen bir kültür örneğinde genotipleme yapılması önerilir.

5

f. SEROLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü, TB tanısında güvenilir serolojik, antikor temelli bir test olmadığını belirtmek için bir kitapçık yayımlamıştır (86).

Son yıllarda HIV pozitif ve CD4+ T lenfositlerin düşük olduğu grupta TB tanısı için kullanılan idrarda bir lipoarabinomannan (LAM) serolojik testi geliştirilmiştir (87).

g. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT) VE İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ (İGST)

TDT ve İGST, erişkinlerdeki aktif TB tanısında önerilmez.

Bu testler, hem latent TB enfeksiyonunda hem de TB hastlığında pozitiftir. Bu nedenle hastalık tanısındaki değeri sınırlıdır. Negatif İGST sonucu, aktif TB hastlığını dışlatmaz. Bu testler, TB baseline bağlı geç tip aşırı duyarlılık sonucu pozitif olur.

(Bakınız: LTBE tanısı, sayfa 13. ve Çocukluk çağları TB. sayfa 140)

h. HÜCRE SAYIMI, BİYOKİMYASAL TESTLER

Akciger dışı TB tanısında, plevra, beyin omurilik, asit ve eklem sıvılarında alınan örneklerde hücre sayımları ve biyokimyasal testler yapılmalıdır. Bu örneklerde adenozin deaminaz (ADA) ölçümünün yapılmasına da gerek vardır (88). ADA değerlerinin tanıdaki rolü, ilgili organ tüberkülozlarında anlatılmıştır.

i. AKCİĞER DİŞİ TB OLGULARINDA BAKTERİYOLOJİ

Akciger dışı TB şüphelenilen yerlerden alınan örneklerde ARB yayma mikroskopisi, mikrobakteri katı ve sıvı kültürü, NAAT yapılması önerilmektedir. Örnekler, sıvı ya da iğne aspirasyonu olabileceği gibi doku da olabilir. Dokuda basil gösterilme oranı sivilardan fazladır.

j. HİSTOPATOLOJİ

Tüberküloz tanısında değişik dokulardan örnek alınabilir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granülomatöz inflamasyon görülmesi, özellikle nekroz içermesi TB ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granülomatöz inflamasyona birçok hastalık neden olabildiği için bu bulgu saptanınca ayıcı tanı gereklidir.

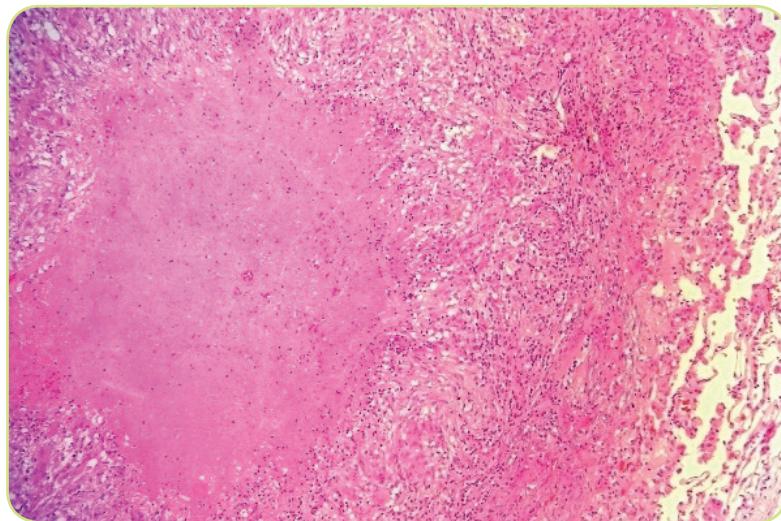
Tüberküloz hastalığında görülen karakteristik morfoloji, nekrotizan granülomatöz reaksiyondur. Bu nekroz makroskopik incelemede küçük parçacıklara ayrılmıştır. Kırıntılanan özelliği nedeniyle kazeöz nekroz olarak adlandırılmıştır. Mikroskopik olarak; merkezde yer alan nekrozu çevreleyen epiteloid histiyositler ve Langhans tipi histiyositik dev hücrelerden oluşan granülom yapılarının çevresinde lenfositik yanıt gözlenir. Ancak nekrozun varlığı şart değildir. Nitelikle; TB'ye yanıitta T hücrelerindekiimmün yanının zayıflığı nedeniyle tariflenen tipik özelliğe sahip, iyi organize olmuş granülomları görmek bile mümkün olmayabilir.

Üstelik uzun yıllar boyunca TB'ye doku yanıtının patognomonik bulgusu olarak kabul edilen kazefifikasyon nekrozu, bir makroskopik tanımlamadır. Organ rezeksiyonları ya da lenf nodu örnekleme gibi nekrozun makroskopik olarak değerlendirilebileceği eksizyonel biyopsilerde gözlemlenebilecek bir özellikleştir. Mikroskopik incelemede spesifik bir görünümü olmayıp karşılığı nekrozdur. Güncel bilgiler ışığında

kabul edilen, kazeifikasyon nekrozunun TB'nin patolojik tanısında patognomonik olmadığıdır.

TB varlığı açısından bir patoloji raporu incelenirken öncelikle dikkat edilmesi gereken “granülotöz reaksiyon” varlığıdır. Mutlaka “kazeifikasyon nekrozu” olması gerektiği gibi bir düşünce, vaka atlanmasına neden olacaktır. Zira her TB enfeksiyonunda nekroz gözlenmeyebileceği gibi, bir makroskopik tanımlama olan “kazeifikasyon” terimi daha küçük biyopsilerle değerlendirdiğimiz başta akciğer ve plevra olmak üzere, TB olgularının raporunda yer almayacaktır.

Bununla beraber; granülotöz reaksiyonun nekrotizan olması, granüلوم yapılarında Langhans tipinde dev hücrelerin yer alması TB'yi kuvvetle destekleyen patolojik bulgulardır.



5

Şekil 8. Epiteliod Histiyoitler, Dev Hücreler ve Lenfositlerle Çevrili Nekroz İçeren Granüлом (Fotoğraf Dr. Yetkin AĞACIKIRAN)

5.1. OLGU TANIMLARI

TB tanısı konulan hastada tedavi rejiminin belirlenmesinde ve hastaya yapılacakların planlanması olgu tanımları kullanılır.

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB:

Bu tanım, yayma, kültür ya da valide edilmiş bir moleküler test ile pozitif bulunan hasta için kullanılır.

Klinik tanı alan TB:

Bakteriyolojik doğrulama kriterlerine tam olarak uymayan, ancak bir klinisyen tarafından aktif TB tanısı konulan ve TB tedavisi planlanan olgudur. Histopatolojik tanı alan hastalar da bu gruptadır.

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış ya da klinik tanı alan TB olguları aşağıdaki şekilde de sınıflandırılır. Sınıflamada şu üç unsur kullanılır:

- Önceden TB tedavisi görüp görmediği,
- Hastalığın tuttuğu organ/organlar,
- Bakteriyolojik durum.

Bu bilgileri elde etmek için öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına ek olarak hastanın önceki tedavi kayıtlarının ve belgelerinin de incelenmesi gereklidir. Bu olgu tanımları, kayıt ve bildirim sisteminde de esas alınmaktadır (3, 89, 90).

1-(Olgu tanımı) Önceki Tedavi Öyküsü

Yeni olgu:

Daha önce TB tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha kısa süre tedavi almış hastalardır.

Önceden tedavi görmüş olgu:

Daha önce en az bir ay tedavi görmüş TB hastasıdır. Bu tanım, nüks, takip dışı kalıp dönen ve tedavi başarısızlığından gelen olguları içermektedir.

Nüks olgu:

Daha önce TB tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden TB tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir (Önceki TB tanı ve tedavi tarihinin burada bir önemi yoktur). Yaymasında ARB negatif ise ve klinik ve radyolojik bulguları ile TB düşünülüyorsa ayırıcı tanı olanakları olan bir üst merkeze gönderilir; burada bakteriyolojik olarak negatif olduğu halde, TB tanısı klinik ve radyolojik olarak konulabilir. Bir hastanın hastalığı, birden fazla kez nüks edebilir.

Takip dışı kalıp dönen olgu (Eski rehberde terkten dönen olgu olarak adlandırılmaktadır):

Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (takip dışı kaldıkta) sonra yeniden yayma pozitif olarak başvuran hastalardır (bazen yayma negatif olabilir fakat klinik ve radyolojik değerlendirme ile aktif TB kararı verilebilir; yayma negatif olan hasta bir üst merkeze sevk edilir)(90).

Tedavi başarısızlığından gelen olgu:

Yeni tanı konulmuş ve tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma ya da kültür ile basil gösterilen hastadır.

Nakil gelen olgu:

Başka bir dispanserde kayda alınıp tedavisi başlandıktan sonra, kayıtları ile birlikte devir alınan hastadır. Bu hastalar kayıt edilirken ilk kayıt yerindeki olgu tanımı da dosyaya yazılmalıdır.

Diğer önceden tedavi görmüş olgu:

Önceden TB tedavisi kullanmış ancak bu tedavinin sonucu bilinmeyen hastaları kapsar.

Not 1: Hastanede ya da başka yerde tedavi gören ve hastaneden gelen hastalar da buradaki olgu tanımlarından birisine dahil edilir; başka bir adlandırma yapılmaz. Tedavi başlangıcındaki durumuna uyan olgu tanımı kullanılır.

Not 2. "Kronik olgu" tanımı kullanımından kaldırılmıştır.

Not 3. Yeni ve nüks TB olguları insidansı oluşturmaktadır.

2. (Olgu tanımı) Akciğer TB ve Akciğer Dışı TB

Akciğer tüberkülozu

Akciğer parankimini ya da trachea bronş ağacını tutan TB için kullanılır. Akciğer parankiminde tutulum yoksa, plevra efüzyonu ya da toraks içinde (hilusta, mediastende) lenf bezinin büyümesi ile olan TB, akciğer dışı TB kabul edilir.

Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB)

Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da TB ile uyumlu histolojik ve klinik bulgusu olan hastalar bu gruba girmektedir.

Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz

Akciğer TB ve AD-TB birlikte ise bu grup hastalarda her iki tutulumunda olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ(lar) da belirtilir. Bu grup hastalar DSÖ'ye akciğer TB olarak bildirilmektedir.

(Not: **Miliyer TB**, akciğer ve AD-TB olarak kabul edilir, kayıttta ayrıca "miliyer TB" olarak belirtilir. **Larinks TB**, akciğer tutulumu yoksa akciğer dışı TB kabul edilir. **Plevra TB**, AD-TB olarak kaydedilir. Plevra TB olan hastada balgam yayması pozitif ise, akciğer ve AD-TB olarak kaydedilir, AD-TB bölümüne "plevra TB" eklenir. Mediastende, hilusta lenf bezinin olması, AD-TB olarak belirtilir).

3. (Olgu tanımı) Bakteriyoloji

Yayma pozitif akciğer tüberkülozu

- En az iki balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) örneğinde yayma ile ARB gösterilen hastalar ya da
- Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve radyolojik bulguları akciğer TB ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, TB tedavisi kararı verilen hastalar ya da

- Balgam (açlık mide suyu, indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj da olabilir) yaymasında bir kez ARB pozitif bulunan ve kültürü de pozitif gelen hastalar.

Yayma negatif akciğer tüberkülozu

- Balgam yaymaları negatif olan fakat kültürde üreme olan hastalar.
- Klinik ve radyolojik olarak TB ile uyumlu bulguları olan, üç balgam yayması negatif olan ve en az bir hafta geniş spektrumlu (kinolon içermeyen) antibiyotik kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede TB tedavisine karar verilen hastalar.

Moleküler test pozitif akciğer tüberkülozu

- Yaymaları negatif fakat valide edilmiş moleküler test pozitif bulunan yeni olgularda tanı koymadur. Yakın zamanda tedavi görmüş olgularda moleküler test pozitifliği, ölü basillerin DNA kalıntılarına bağlı olabileceği için, kesin tanı konulmasını sağlamaz.

6.

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TEDAVİSİ

6. TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TEDAVİSİ

6.1. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNE BAŞLAMA

Sorumluluk: Tüberküloz önemli ve öncelikli bir toplum sağlığı sorunu olduğundan, asıl amaç hastanın yararı olmakla beraber tedavinin doğru olarak yürütülmesi, sağlık sisteminin ve sağlık çalışanlarının sorumluluğu altındadır. Bu sorumluluğun gereği olarak, TB olgularının yönetiminde sağlık çalışanlarına yol göstermek üzere bu rehber hazırlanmıştır.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN İLKELERİ:

1. Kısa süreli standart tedavi rejimleri seçilmelidir.
2. İlaçlar doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile düzenli kullanılmalıdır.
3. İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır.

TB tedavisinde en önemli faktör ilaçlardır. Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri önemsizdir (91). Kür ya da tedavi başarısı sağlayacak bir ilaç kombinasyonuyla tedavi rejimi oluşturulmalıdır. Tedavinin başlangıcında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan dirençli mutant suşların ortaya çıkma olasılığı en yüksektir. **Başlangıçta standart dört ilaç kullanılmalıdır.** İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır. Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır; aksi halde ilaç direnci, tedavi başarısızlığı ya da nüks ortaya çıkmaktadır (Bakınız: İlacı dirençli TB, sayfa 109).

TB ilaçlarının birlikte ve yeterli süre kullanımı ile;

- a. TB basilleri hızla öldürür (erken bakterisidal aktivite), böylece hastalık şiddeti hafifletilir, ölüm önlenir ve *M. tuberculosis* bulaşması durdurulur (18);
- b. Tedaviyi tamamladıktan sonra yaşamını sürdürden basillerin temizlenmesi ile kalıcı iyilik (nüksün önlenmesi) sağlanır (sterilize edici aktivite) (92);
- c. Tedavi sırasında ilaç direnci gelişimi önlenir (direnç gelişimini önleyici aktivite)(93,94).

TB tedavisinin seyrini ve sonucunu birçok unsur etkileyebilir:

- Hastaya ait: Yaş, ek hastalıklar, bağılıklık durumu, beslenme durumu, aşırı alkol tüketimi
- Genetik: Kişisel ilaç emilim ve metabolizması, toksisitelere yatkınlık, bağılıklık özelliklikleri
- Radyolojik: Hastalık yaygınlığı, kavitelerin olması ve boyutları
- Mikrobiyolojik: Başlangıç basil yükü, ikinci ya da üçüncü ayda kültür pozitifliği
- Basille ilgili: İlacın toleransı, suşların ilaçlara duyarlılığı
- Programla ilgili: Tedaviye uyum, DGT, destekler ve yardımlar, dozlar arası süre.
- Rejimle ilgili: Etkin ilaç sayısı, bakterisidal etki, sterilize edici etki, sinerji, antagonizm, tedavi süresi.
- Farmakokinetik: Emilim, metabolizma, proteine bağlanma, ilaçın atılması, uygulanan ilaçın miktarı.

Nüksü artırıcı unsurlar:

- Hastalık yaygınlığı, kavite olması
- Tedaviye yanıtın yavaş olması (ikinci ya da üçüncü ayda kültür durumu).

VSD'DE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNE BAŞLARKEN YAPILACAKLAR:

- Olgu tanımı yapılır ve tedavi rejimi belirlenir.
- Hastaya dosya açılır ve bilgileri kaydedilir. Öyküsü (semptomları, temas öyküsü, ek hastalıkları, aile öyküsü), fizik bulguları (kilo, boy ve vücut kitle indeksi) kaydedilir.
- Hasta bilgileri elektronik kayıt sistemine de girilir.
- Hastaneden gelmişse var olan bilgileri, mikroskopi, moleküler test sonuçları da dosyaya kaydedilir. İlaç dozları kilosuna göre verilir.
- Radyolojik tetkikleri yapılır.

- Dosya açılan her hastada var olan mikrobiyolojik tetkikleri kaydedilir. Hastada 3 kez sabah mikroskopisi, katı ve sıvı kültüre ekim, ilk üreyen kültürde ilaç duyarlılık testi ve mümkünse hızlı moleküller R ya da H ve R direnci testi önerilir. Yapılmamışsa ya da eksikse bu testler için VSD'de yeniden örnek alınır ve ilgili laboratuvara gönderilir.
- Eksik laboratuvar testleri yapılır: ALT, AST, bilirubin, alkalen fosfataz, açlık kan şekeri, tam kan sayımı (trombosit sayımı, hemoglobin, hematokrit), kreatinin, HIV testi (04.03.2011 tarihli ve 14 sayılı Genelgeye uygun olarak HIV testi yapılacak hastalara onam formu imzalatılarak hasta dosyasında saklanmalıdır).
- Telefonları ve adresleri alınır. Hastanın ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini, iş telefonunu ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gereklidir; mümkünse ev ziyareti ile adresini kesinleştirmek önerilir.
- VSD'de tanı konulan hastanın bildirimi yapılır (Bakınız: Bildirim, sayfa167).
- Hekim, hastaya bilgi/eğitim verir. Tedavi başlanan her hastaya önce TB hastalığı, hastalığın tedavisi, yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim verilmelidir; ilaçlara bundan sonra başlanır. Bu eğitim, hastayı bilgilendirmek, hastanın sorularına yanıt vermek, kaygılarını gidermek için yapılmalıdır. Dispanserin çalışma düzeni ve çalışanların hastaya sıcak yaklaşımı ile hastanın güvenini kazanmak gereklidir.
- Hastaya “Verem (Tüberküloz) Bilgilendirme Rehberi ve Verem Hastalarının Hak ve Sorumlulukları” Kitapçığı verilir, “Verem hastaları ile hasta yakınlarını bilgilendirme ve rıza formu” imzalatılır. Rıza formu hasta dosyasında saklanır.
- Hastanın psikolojik, sosyal ve ekonomik durumu ile ilgili ihtiyacı olan destek ve yardımlar belirlenir.
- Dispanser hekimi tarafından hasta ile görüşülerek DGT planlanır. DGT uygulamasının yeri, zamanı, gözetmeni belirlenir.

- “DGT Bilgilendirme Formu” her hasta için doldurularak il sağlık müdürlüğüne resmi yollailetir.
- Belirlenen DGT gözetmeni ile telefonda görüşerek bilgi verilir. Dispanser hekimi, hasta ve gözetmen bir araya gelerek DGT konusunda ortak bir değerlendirme yapılır.
- Hasta doğurgan çağda bir kadın ise, tedavi süresince gebe kalmaması için eğitilir ve etkili bir yöntemle korunması sağlanır.
- Hasta ile aynı evde yaşayan kişilerin isimleri kaydedilir ve hepsine temaslı muayenesi yapılır. Ev dışı aynı mekanı paylaştığı kişilerin de temaslı muayenesi yapılır. Hastanın bakteriyolojik durumu ve ilk temaslı muayenesinde saptanan hastalık ya da enfeksiyon sıklığı dikkate alınarak temaslı muayenesi genişletilir.
- Kontrol tarihleri belirlenir.
- Yabancı uyruklu hastalarda tanı ve tedavi ile ilgili işlemler aynı şekilde yürütülür ancak hastanın geçerli resmi bir kimlik belgesi yoksa il göç idaresine, bunun olmadığı yerlerde emniyet müdürlüğüne yönlendirilerek kimlik çıkarması sağlanır.

VSD'nin konsültasyon yapması gereken hastalar hangileridir?

- Yagma negatif akciğer TB tanısında göğüs hastalıkları uzmanına sevk edilir.
- Akciğer dışı TB tedavisinde ilgili dal uzmanı ile birlikte takip yapılmalıdır.
- RD/ÇİD TB ya da şüphesinde 4 göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesinden birisine sevk edilir (Bakınız: İlaca dirençli TB, sayfa 109).
- Ek hastalıklarda ilgili uzmanıyla konsültasyon yapılır.
 - Antiepileptik, antikoagulan, HIV için ART, oral kontraseptif, oral antidiyabetikler, antidiyabetikler, antifungal ve diğer ilaç kullanan hastalarda ilaç etkileşimi nedeniyle
 - Kronik karaciğer hastalığı varlığında, böbrek hastlığında
- VSD'de çözülemeyen yan etkiye bağlı sorumlarda sorunu çözecek uzmana danışılır.

HASTANEDE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNE BAŞLARKEN YAPILACAKLAR:

- Olgu tanımı yapılır ve tedavi rejimi belirlenir.
- Hastaya dosya açılır ve bilgileri kaydedilir. Öyküsü (semptomları, temas öyküsü, ek hastalıkları, aile öyküsü), fizik bulguları (kilo, boy ve vücut kitle indeksi) kaydedilir.
- Bakteriyolojik tetkikleri yapılır: 3 kez sabah mikroskopisi, katı ve sıvı kültüre ekim, ilk üreyen kültürde ilaç duyarlılık testi ve mümkünse hızlı moleküler RIF ya da İNH ve RIF direnci testi yapılır ya da yapan bir laboratuvara örnekler gönderilir.
- Radyolojik tetkikleri yapılır.
- Laboratuvar testleri yapılır: ALT, AST, bilirubin, alkalen fosfataz, açlık kan şekeri, HbA1c, trombosit sayımı, hemoglobin, hematokrit, kreatinin, HIV, Hepatit B ve C taraması, c-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon testi.
- Hekim, hastaya bilgi/öğretim verir. Tedavi başlanan her hastaya önce TB hastalığı, hastalığın tedavisi, yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim verilmelidir; ilaçlara bundan sonra başlanır. Bu eğitim, hastayı bilgilendirmek, hastanın sorularına yanıt vermek, kaygılarını gidermek için yapılmalıdır.
- Telefonları ve adresleri alınır. Hastanın ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini, iş telefonunu ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gereklidir.
- Hastanın bildirimi yapılır (Bakınız: Bildirim, sayfa167).
- Hasta doğurgan çağda bir kadın ise, tedavi süresince gebe kalmaması için eğitilir ve etkili bir yöntemle korunması sağlanır.

İLAÇ DOZLARI

TB ilaçları hakkında ayrıntılı bilgi Ek 5'de yer almaktadır.

Tablo 6. Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları

	mg/kg	Maksimum doz, mg
H (izoniyazid)	5 (4-6)	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	2.000
E (Etambutol)	20 (15-20)	1.500
RBT (Rifabutin)	5	300
SM (Streptomisin)	15 (12-18)	1.000

(Erişkinler için akılda kalacak bir doz şeması: H: 5; R: 10; S: 15; E: 20 ve Z: 25 mg/kg)

TB ilaçları, ancak önerilen dozlarda kullanıldığından etkindir. Hastanın kilosuna uygun dozlarda verilmesine dikkat edilmelidir. Hasta kilo alındıkça yeni kilosuna uygun ilaç dozu yeniden belirlenmelidir.

TEDAVİ REJİMLERİ

Tedavi rejimleri, olgu tanımlarına göre belirlenir.

Ülkemizde her TB hastasında tedavi DGT ile yapılmalıdır. Tedavi rejimleri iki dönemlidir: Başlangıç dönemi ve idame dönemi (95,96).

Başlangıç dönemi	Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite söz konusudur. Genellikle ilaca duyarlı olgularda 2 ay sürer. Bazı özel durumlarda süre uzatılır. Bu dönemde tedavi bırakılırsa, tedavi başarısızlığı olabilir ve ilaç direnci gelişme olasılığı yüksektir.
İdame dönemi	Bu dönemde sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Yeni olgularda genellikle 4 ay sürer. Özel durumlarda 7-10 ay olabilir. Bu dönemde tedavi terk edilirse, yeniden basil ortaya çıktığında genellikle basil ilaçlara duyarlıdır.

Takip dışı kalıp dönen ve nüks olgulardaki tedavi başarısının düşük olması nedeniyle, bu iki grup hastanın tedaviye başlamadan hızlı moleküler RIF ya da İNH + RIF duyarlılığı çalışılması önerilmiştir. Tedavi öncesi, kültürde üreme ve fenotipik İDT sonucu olması da benzer şekilde kullanılır. Duyarlı bulunan hastalara HRZE ile başlayan standart tedavi verilir. İlaç direnci varsa, uygun tedavi verilir. Hızlı moleküler ilaç duyarlılık testi yapılamazsa, 2HRZES/1HRZE/5HRE tedavisi verilir (97).

Tablo 7. TB Olgu Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Günlük Tedavi Şeması¹

OLGU TANIMI	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ	İDAME DÖNEMİ
Yeni olgu	2 ay HRZE ²	4 ay HR ³
Takip dışı kalıp dönen olgu, Nüks olgu	<ul style="list-style-type: none"> • R duyarlı ise yeni olguda uygulanan tedavi başlanır. • R dirençli ise dirençli TB tedavisi yapan merkeze sevk edilir. • R direnci için moleküler test yapılamazsa, HRZES başlanır ve İDT sonucuna göre tedavi rejimi yeniden belirlenir. • İDT sonucu elde edilemezse, tedavi 2HRZES/ 1HRZE/5HRE şeklinde tamamlanır. 	
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, RD, ÇİD, YİD	Dirençli TB tedavisi yapan bir merkezde tedavi edilir ⁴ (Hastanın bulgularına göre uzun ya da kısa süreli tedavi rejimleri kullanılabilir).	
RD dışında ilaç direnci saptanması	Bakınız sayfa 120.	
[İzoniyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E), Streptomisin (S)]		

1.Cocukluk çağı tüberkülozu tedavisi için; Bakınız sayfa 147.

²Yeni olgularda başlangıç döneminin (ikinci ayın) sonunda balgam yaymasında ARB negatif ise idame tedaviye geçilir. İkinci ayın sonunda yayma pozitif ise başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ayın sonunda da ARB pozitif ise ilaç rejimi değiştirilmeden dirençli olgu tedavisi yapan hastaneye sevk edilir. Üçüncü ay sonunda ARB negatif ise idameye geçilir.

³Akciğer ve akciğer dışı TB olguları aynı tedavi rejimleri ile tedavi edilir. Santral sinir sistemi TB 12 ay, kemik eklem TB 9 ay tedavi edilir. Başlangıçta kavitesi olan ve ikinci ayda kültür pozitif olgularda 9 ay tedavi önerilir. İlaçlardan biri ya da birkaçı kullanılamazsa tedavi süresi uygun şekilde uzatılır (Bakınız sayfa 91) (98, 99).

⁴Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa, İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri.

BAŞLANGIC DÖNEMİ TEDAVİ İLAÇLARI*

H İzoniyazid 300mg tablet 	R Rifampisin 300 mg kapsül <small>(Toplam 600 mg)</small> 
E Etambutol 500 mg tablet <small>(Toplam 1500 mg)</small> 	Z Pirazinamid 500 mg tablet <small>(Toplam 2000 mg)</small> 

İDAME DÖNEMİ TEDAVİ İLAÇLARI*

H İzoniyazid 300mg tablet 	R Rifampisin 300 mg kapsül <small>(Toplam 600 mg)</small> 
--	---

*Erişkin hasta standart ilaçlar. Hastanın kilosuna göre dozlar değişebilir.

6

Şekil 9. Başlangıç Dönemi ve İdame Dönemi Standart Günlük İlaç Dozları (Fotoğraflar: Dr. Aysegül YILDIRIM)

Tedavi tablosu için notlar:

- Hastalara bir günlük ilaçların tümü bir defada ve tercihen aç karnına verilmelidir.** Böylece hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır, hem de unutma önlenir. Bu şekilde kullanılmaları, antibiyotik sonrası etki nedeniyle ilaçların etkilerini artırabilir. Genellikle sabah saat 10'da verilen tedavi, hastaların koşullarına göre günün başka saatlerinde de aç karına verilebilir. Her hasta için belirlenmiş bir saatte ilaçların düzenli verilmesi önerilir. Bir günlük ilaçların bölünerek birkaç defada içilmesinden kaçınılmalıdır. İlaçlara bağlı mide yakınları

olursa, yemekle birlikte verilebilir. İlaçları bir defada içmek gerçekten rahatsızlık veriyorsa, bu hastalara günlük dozlar ikiye ya da üçe bölünerek verilebilir.

- **Aralıklı (interman) tedavi**, ülkemizde önerilmemektedir.
- İlaçlardan herhangi birisi ya da birkaçı kullanılmamış ise ya da diğer özel bir durum varsa tedavi rejimi ve süresi konusunda; Bakınız: Özel durumlarda tedavi, sayfa 87.
- İlaç etkileşimleri önemli olabilir, kullanılan her ilaç için bu durum kontrol edilmelidir (Bakınız Ek 5).
- **Tedavisi başarısız olan ya da düzelse göstermeyen hiçbir hastaya ilaç eklemesi yapılmaz!** Tedavisi sürdürülürken, dirençli tedavi yapan bir merkeze sevk edilir.

Birinci seçenek ilaçlarla standart tedavide değişiklik yapılması gereken durumlar:

- Başarılı bir tedavi sürerken tedavide değişiklik yapılması gereken durumlar görülmektedir:
 - İlaç yan etkileri ya da hastanın ilaca tahammülünün olmaması nedeniyle ilaç kesilmesi gerekirse
 - İDT sonuçlarına göre değişiklik gerekirse
 - Ek hastalıklar (Örneğin: HIV pozitiflerde ART ile RİF etkileşimi ya da organ ya da doku transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan ilaçlarla RİF etkileşimi olabilmektedir).
 - Kullanılmakta olan rejimdeki ilaçlardan biri ya da birkaçı temin edilemediği durumda tedavi rejiminin yeterli olması için düzenleme yapılır.
- Tedavide değişiklik gereken durumlarda nelere dikkat edilmelidir?
 - İlaç değişikliği gereken durumlarda, oluşturulan rejim kür sağlayıcı ve nüks gelişimini önleyici olmalıdır.
 - İlaç etkileşimi nedeniyle RİF kullanılamadığı durumlarda rifabutin kullanılabilir.

Tedavi değişikliği gereken durumlarda karar vermede zorluk olursa konsültasyon yapılması önerilir.

Bunlara ek olarak: Başarısızlığa giden bir rejime yeni ilaç eklemek yanlıştır. Bu hastalar gecikmeden dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevk edilmelidir. Dirençli TB tedavisi yapan merkezde İDT tekrarı gereklidir ve kür sağlayıcı, nüksü önleyici yeni bir tedavi rejimi verilmesi gerekebilir.

HASTANEYE YATIRILARAK TEDAVİSİ GEREKEN HASTALAR:

Bilimsel olarak, hastanede tedavi ile ayaktan tedavi arasında, hastanın bakteriyolojik, klinik, radyolojik iyileşmesi açısından olduğu gibi aile bireylerine bulaştırcılık açısından da fark yoktur (100). Çünkü, tedaviye başlanınca bulaştırcılık çok kısa sürede ortadan kalkar. Hastaların asıl bulaştırdıkları dönem, tedavi başlanmadan önceki dönemdir. Bulaştırcı hastanın izolasyonu için hastaneye yatışı gerekmek.

Hastanede yatırılması önerilen hastalar şunlardır.

- Genel durumu bozuk olanlar, ilerlemiş hastalığı olanlar,
- Menenjit TB olan hastalar,
- Önemli hemoptizisi olanlar,
- Diyabeti kontrol altına alınamayan olgular,
- Kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar,
- İlaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit ve diğer hastane tedavisi gereken ilaç yan etkileri olan olgular,
- Yatış gerektiren ek hastalığı olanlar,
- Tanının kesinleştirilmesi gereken şüpheli olgular,
- Evsizler, bakıma muhtaç durumda olanlar.

Göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastanelerine (ilaca dirençli olgu tedavisi yapan hastanelere) yatırılması önerilen hastalar şunlardır:

- RD/ÇİD/YİD TB şüphelenilen hastalar: Bu hastalarda hızlı R direnci bakılamıyorsa sevk edilir.
- RD/ÇİD/YİD TB saptanan hastalar
- Diğer hastanelerde çözümlenemeyen TB tanı ve tedavisi ile ilgili sorunları olan hastalar

TB hastasının hastaneye sevkinde dikkat edilmesi gereken konular şunlardır:

- Sevk edilecek hastane ile görüşülmesi,
- Hastanın sevk nedeninin de yer aldığı ayrıntılı epikriz ve ekleri, dispanserden sevkli ise dispanser formlarının ve İDT raporunun fotokopileri ile birlikte gönderilmesi,
- Yagma pozitif hastaların izolasyon açısından ambulansla sevk edilmesi,
- Acil hastaların stabil hale gelince sevk işlemlerinin yapılması.

6.2. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN SÜRDÜRÜLMESİ

TB tedavisi, hem hasta için hem de toplum sağlığı için yarar sağlamaktadır. Her bir TB hastasının tedavisi, bulaşı azaltacağından toplum sağlığına katkıda bulunur. Bu nedenle, TB hastasının tedavisinde hastanın uyumunu sağlamak önemlidir ve tedaviyi başarı ile tamamlamak sağlık çalışanlarının ve sağlık sisteminin görevi ve sorumluluğudur.

TEDAVİ UYUMU VE DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİ (DGT)

TB hastasının tedavisi düzenli olarak sürdürmek ve tamamlamak, tüberkülozun kontrolünde en önemli görevlerden birisidir. Tedavi başarı oranı, DGT uygulaması ile artar; buna kolaylaştırıcılar ve hastalara yapılan destekler de eklendiğinde %90'ın üzerinde başarı görülür (101). Bu nedenle, her TB hastasında doğrudan gözetimli tedavi standart yaklaşımıdır.

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT); TB hastasının tüm tedavi süresince ilaçlarının her dozunu denetlenen bir görevli ya da sorumlu kişinin gözetiminde içmesi ve bu durumun kaydedilmesi esasına dayanan bir tedavi şeklidir.

Her hastaya özel bir tedavi planlaması yapılır; hastanın yaşadığı yer, çalışma durumu, sosyal durumu ve benzeri özellikleri dikkate alınarak hasta ile birlikte ilaç içme yeri ve saatı planlanır.

Hastanede DGT uygulaması zorunludur. Tedaviyi uygulayan gözetmen

hastanın bütün TB ilaçlarını içmesini gözler, hasta içerken başında durarak ilaçları içtiğinden bizzat emin olur. Hasta ilaç içince, hasta ve gözetmen DGT formunu imzalar. Klinik sorumlu hekimi, DGT uygulamasının kaliteli şekilde yürütülmesini sağlar ve denetler.

Verem savaşı dispanserinde DGT uygulaması: Ayaktan tedavi sırasında DGT uygulamasında yönetici ya da koordinatör rol dispanserindir: Hasta ile birlikte gözetim planının yapılması, gözetim uygulayacak kişinin belirlenmesi, ilaç içirmenin nerede ve hangi saatte yapılacağıın belirlenmesi VSD hekiminin görevidir. VSD hekimi, DGT gözetmeninin eğitimini sağlar. DGT uygulanacak hastanın ilaçlarının, DGT paketi ile gözetmene ulaştırılmasını sağlar.

Video gözetimli DGT (VGT): Hastanın ilaçını içerken bir sağlık çalışanına görüntülü bağlanması veya ilaç içmesini kaydedip video yollamasıdır. Evde, işyerinde interneti olanlar ya da akıllı telefonu olanlar için kolay bir uygulamadır.

DSÖ'nün de TB tedavisinde önerdiği bu yöntemle hastalar bir sağlık kurumuna ya da personeline gitmeden evinden, işyerinden sisteme bağlanarak ilaç içerler (102). Bu yöntemle, hastanın yol, zaman ve ekonomik kayıplarının önüne geçilir.

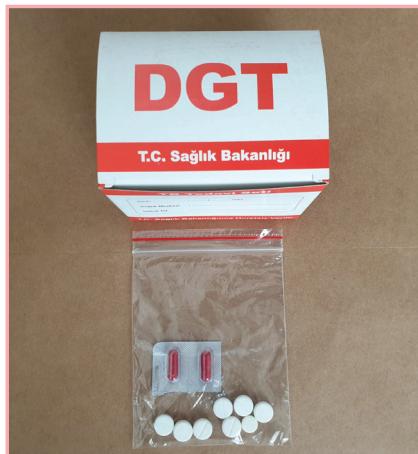
VGT için hastanın bağlantı yapacağı telefon veya bilgisayara, görüntülü görüşmenin yapılacak uygulama (program) yüklenir. Program kurulumu olmadan da akıllı telefonu olan hastaya DGT gözetmeni internet üzerinden kullanılan arama uygulamaları veya doğrudan görüntülü arama ile bağlanarak VGT yapabilir. Hasta ile gözetmeni programa bağlanıp ekran karşısında ilaç içirilir ve görüşme kayıt altına alınır.

VGT yapılırken hastanın ilaçlarını tek tek gözetmene göstererek içmesi ve içiktikten sonra kısa bir süre hastaya sorular sorarak bağlantının sürdürülmesi, hastanın ilaç içtiğinden emin olmak gereklidir.

İl sağlık müdürlüğünün rolü: İl çapında DGT uygulamasının düzenli ve sürekli yürütülmesinden il sağlık müdürlüğü sorumludur. DGT uygulamasında, gözetmene ilaçların teslimi için ve hastanın bulunduğu yere gidilmesi gereken durumlarda araç ve diğer desteği il sağlık müdürlüğü sağlar.

DGT'nin denetimi: DGT uygulamasını il sağlık müdürlüğünün görevlendirmesi ile verem savaşı dispanseri hekimleri denetler.

DGT paketi: Verem savaşı dispanserlerinde hastanın 1 aylık ilaçlarını içeren DGT paketi hazırlanır. Bir seferde içilecek ilaçlar bir poşete, bu poşetler de DGT paketi içine konulur. Paketin üzerine hastanın adı ve soyadı, ilaçların adları ve dozları yazılır. **Bu paket, DGT gözetmenine verilir.**



Şekil. 10 Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) Paketi ve Günlük İlaç Poşetleri
(Üstte ilaç direnci olmayan hastanın bir günlük ilaç poşeti, altta ilaç direnci olan hastanın bir günlük ilaçları görülmektedir). (Fotoğraflar: Dr. Ayşegül YILDIRIM)

DGT izlem formu: Her ilaç içirmede DGT kaydına hasta ve gözetmen imzası atılır. Bu form, basit bir imza formu olmayıp hastanın tedavisinin düzenli sürdürülüğünü gösteren en önemli belgedir. İleride tedavide çıkabilecek sorunlarda önemli bir tıbbi bilgi kaynağıdır.

DGT gözetmeni: Hastanın her doz ilacını düzenli olarak içmesini gözlemleyen ve bunu kayıt altına alan kişidir. Gözetmen günlük olarak hastanın yaşadığı sorunları ve ilaç yan etkilerini de izler. DGT gözetmeni, hastanın da benimsediği bir kişi olmalıdır. İlaçlar, DGT gözetmeninde durur, hastaya verilmez. DGT gözetmeninin bir sağlık çalışanı olması için çaba gösterilir. Ülkemizde DGT gözetmeni olan kişiler (en çok tercih edilenden en az tercih edilene göre sıralanmıştır):

- VSD sağlık çalışanı,
- Aile hekimi veya aile sağlığı elemanı,
- Toplum sağlığı merkezi sağlık çalışanı,
- Diğer sağlık çalışanları (hastane hekim ve sağlık çalışanları, işyeri sağlık çalışanları, eczacılar, diğer sağlık çalışanları),
- Belediye sağlık işleri görevlileri,
- Evde bakım hizmetleri çalışanları,
- Tutuklu ve hükümlüler için cezaevi revir görevlileri,
- Diğer kamu çalışanları (öğretmen, imam, muhtar, diğer),
- İşyeri çalışanları,
- Aile bireyleri (aileden bir kişinin DGT uygulayıcısı olması genellikle başarısız olmaktadır, bu nedenle aileden birinin gözetimi en son tercih edilmelidir).

Hastanın Uyumunu Artırmada Eğitim, Kolaylıklar, Destekler ve Ödüller

Hastaların uyumunu sağlamada hastanın tıbbi ve sosyo-ekonomik durumuna, yaşam koşullarına, ihtiyaçlarına, kültürüne uygun ve onun tarafından onaylanan bir DGT planlaması esastır.

DGT'nin tüm hastalarda uygulanması esastır. Gerekirse DGT için görevlendirme, işe alma yapılabilir.

Sağlık çalışanı tarafından DGT uygulamasında öncelikli kabul edilmesi gereken hastalar:

- Yagma pozitifler
- Kültür konversiyonu gecikenler (başlangıç dönemi sonrasında kültür+)
- Tedavi başarısızlığı olanlar
- Nüks, takip dışı kalıp dönen hastalar
- RD/ÇİD/YİD TB
- Evsizler
- Madde bağımlılığı (bugünkü ya da geçmişteki)
- Aralıklı (intermittan) ilaç içirme zorunluluğu olanlar
- HIV enfeksiyonu
- Tedaviye uyumsuzluk
- Akli, duygusal ya da fiziksel engelli olma (demans, nörolojik hasar, tıbben kırılgan hastalar, körlük ya da ciddi görme kaybı)
- Cezaevi, ıslahevi ya da uzun dönemli bakım kurumunda yaşayanlar
- Yaşlılar (>64 yaş)
- Göçmen, mülteci, sığınmacı vb. kişiler

Hastanın uyumu için, hasta eğitimi ve danışmanlık, ev ve saha ziyareti, uzmanlar ve tıbbi kurumlarla işbirliği ve ortak çalışma, hastaya hatırlatıcılar, kolaylaştırıcılar ve destekler önemlidir.

Hasta eğitimi: Hastaya ve ailesine verilen eğitim, hastanın tedaviye uyumunu artırır. Hastalığın sonuçları, tedavi edilmediğinde ortaya çıkabilecek sorunlar, tedavinin etkinliği, ilaçlara bağlı yan etkiler, DGT'nin önemi konularında bilgi verilmelidir.

Hastayla iletişim: Uyumu artırmada verem savaşı dispanseri çalışanlarının hastaya yaklaşımı ve hastayla kurdukları iletişim kalitesi önemlidir. Hasta ve yakınları ile sağlık çalışanlarının empatik iletişim kurmaları; tüm tanı, tedavi ve takip süresince bir ekip anlayışıyla yakın işbirliği yapmaları, hastanın sorunlarını ve ihtiyaçlarını doğru algılamaları ve yardımcı olmaya çalışmaları çok önemli ve belirleyicidir.

Tedaviye uyumu artırmada kolaylıklar:

- Gözetimli tedavinin hasta için en uygun yerde verilmesi
- Uygun klinik saatler
- Hatırlatıcı sistemler ve kaçırılan randevuların takibi
- Hizmet alan kişilerin dilini konuşan klinik personel
- TB hizmetini diğer durumlara yönelik hizmetlerle entegre etmek

Tedaviye uyumu artırmada destek ve ödüller:

- Hastaların hastaneye yataş ve tetkiklerinin ücretsiz olması
- Dispanserde yapılan tetkiklerinin ve ilaçlarının ücretsiz olması
- İlaç içmeye gelmelerini sağlamak için otobüs biletini temini
- Başka şehrə kontrole giden hastalar için yol parası ve harçlık
- Hastaya ve ailesine erzak yardımı, para desteği
- Yemek desteği
- Giysi desteği
- Ev bulmasına yardım ve ev kirاسını ödeme
- Kitaplar
- Harçlıklar
- Tedavi bitiminde parasal ya da başka ödüllendirmeler

Sağlık Bakanlığı ve Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığının ortak projesi ile ihtiyacı olan TB hastalarına tedavi süresince ve tedavi bitiminde 6 ay daha süreyle nakdi yardım verilmektedir. Bu desteğin ön şartı hastanın ilaçlarını DGT ile içmesidir.

Verem savaşı dernekleri: Verem savaşı derneklerinin, yaptıkları tanı ve tedavi hizmetlerinin yanında hastalara sosyal ve ekonomik yönden destek olması, DGT uygulamasına destek amacıyla aynı ve nakdi yardım, yol parası sağlama tedaviye uyum için faydalı olacaktır.

DGT'nin izlenmesi

TB hastasına kurallara uygun ve kaliteli DGT uygulanmasını sağlamak için VSD hekimi özenli ve dikkatli olmalı, gerektiğinde İl yöneticilerine bilgi aktararak aksaklıların düzeltilmesi için önerilerde bulunmalıdır.

Birinci basamakta tedavi edilen her TB hastası, ayda bir kez verem savaşı dispanserinde kontrol edilir. Aylık kontrolü için VSD'ye gelen her

hastaya DGT uygulaması ile ilgili bir sorun olup olmadığı sorulur. DGT sürdürülürken ortaya çıkan sorunlar hasta ile birlikte değerlendirilir ve çözümler bulunur. Adres değişikliği, iş değişikliği veya sosyal problemler varlığında gözetim yeri ve gözetmen değişikliğine karar verilebilir.

Dispanser hekimi/hemşiresinin, belirli aralıklarla (ideali ayda bir kez) DGT gözetmeni ile dispanserde veya gözetmenin çalışma yerinde görüşmesi önerilir; iş yüküne göre bu uygulamanın yapılması DGT başarısını artıracaktır. Bu görüşmede hastanın uyumu ve karşılaşılan güçlükler değerlendirilir. Hastanın ilaç içiminin kaydedildiği DGT formları incelenir. DGT'nin kalitesi hakkında fikir vermesi açısından imzaların günlük atılıp atılmadığı kontrol edilir. Hastanın kullanacağı ilaçlar gözetmene teslim edilir.

Bu rutin kontroller dışında, herhangi bir zamanda denetim amacıyla hasta ve gözetmen ziyaret edilebilir. Özellikle evde uygulama yapılıyor ise bu ziyaretlerde ilaç kullanımı yapılp ilaç içirme çizelgesi kontrol edilebilir.

DGT gözetmeni tarafından hastanın ilaçlarının içirilemediği gün; DGT gözetmeni sorumlu VSD hekimine telefonla bilgi verir. VSD hekimi, hastaya telefonla ulaşır veya aile bireyleri ve diğer hastayı tanıyan kişilerden yardım ister. Hastaya ulaşamazsa aile sağlığı merkezini arar; hastanın adresinde ziyaret edilmesini sağlar. Hastaya yine ulaşılamazsa, durum İl sağlık müdürlüğünə bildirilir. Ertesi gün de hastaya ulaşılamazsa, İl sağlık müdürlüğünce temin edilen araçla olası adreslerde hasta aranır. Üçüncü gün de hastaya ulaşılamazsa, İl sağlık müdürlüğü gereken önlemleri alır.

Bütün çabalara karşın hastanın bulunamadığı ya da hastanın ilaçlarını içmeyi reddettiği durumlarda yapılması gerekenler konusunda hukuki mevzuata ve fiziki düzenlemelere ihtiyaç vardır. Sağlık Bakanlığı bu konuda gerekenleri belirlemek üzere bir komisyon oluşturur ve alınan kararları uygular. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu ve Medeni Kanun'a uygun hareket edilmelidir.

Dirençli TB nedeniyle ikinci seçenek TB ilaçları alan hastalara ilaç içme düzeni nedeniyle DGT'nin günde iki kez uygulanması idealdir. Bu hastalarda, ilaç yan etkilerinin fazla oluşu ve tedavinin çok daha uzun süremesi nedeniyle takip dışı kalan oranları daha fazladır. Bu hastaların

mutlaka doğrudan gözetimli tedavisi gereklidir. Hastanın tıbbi sorunları, tedaviye başlayan hastane ile birlikte çözümlenir. Dirençli TB tedavisi gören hasta, tedaviye başlayan hastanenin planına göre hastaneye kontrol için sevk edilir.

TEDAVİDE KONTROL MUAYENELERİ

TB hastaları tedavileri süresince her ay kontrol edilir. Bu kontrollerde klinik değerlendirme ve bakteriyolojik inceleme yapılır, bulgular ve sonuçlar kaydedilir.

- Hastanın ilaçlarını düzenli içip içmediği öğrenilir. DGT formları kontrol edilir. Hastanın DGT gözetmeni ile ilgili görüşleri öğrenilir.
- Hastanın başlangıçtaki yakınlarının ne kadar düzeldiği, yeni yakınlarının olup olmadığı sorulur.
- Hastanın yeni kilosu öğrenilir, kaydedilir. İlaç dozları gerekirse hastanın kilosuna göre yeniden düzenlenir.
- Görme netliği ve renkli görmede sorun olup olmadığı sorulur, kaydedilir.
- İlaç yan etkileri sorulur.
- Ek hastalıklarının durumu değerlendirilir.
- Fizik muayene bulgalarında bir değişiklik olup olmadığı incelenir.
- Her kontrolde hastanın **balgam yaymasının** incelenmesi önerilir.
- Olanak varsa akciğer filmi çekilir ve değerlendirmesi hastanın dosyasına kaydedilir.
- Bütün bu değerlendirmelerin sonucu kaydedilir.

Bakteriyolojik takip: İdealde her kontrolde (her ay) tercihen **2-3 balgam** bakılmalıdır. Peşpeşe iki kez bakteriyolojik negatiflik sağlanana kadar her ay yapılması uygundur. En az alınması gerekli balgam tetkikleri Tablo 8'de verilmiştir. Her balgam tetkikinde yayma ve kültür yapılması gereklidir.

Tablo 8. TB Tedavisinde Yapılması Gereken Değerlendirme ve Testlerin Zamanları (Gri Alanlar, Özel Durumlarda Yapılması Gereken Testleri Gösterir) (11'den uyarlanmıştır).

	Başlangıç	Tedavisi tamamlanan aylar							Tedavi sonu
		1	2	3	4	5	6	Sonraki aylar ⁶	
Balgam yayma ve kültür	X ¹	X	X ²	X ³					X
İlaç duyarlılık testi ⁴	X			X					
Kilo	X	X	X	X	X	X	X		
Tedavi uyumu ve symptom	X	X	X	X	X	X	X		
Görme değerlendirmesi ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	
HIV, Hepatit B ve C taraması	X								
HbA1c (diyabet taraması)	X								
ALT, AST, bilirubin, ALP, Hb, Hct, trombosit sayımı, kreatinin	X	X	X	X	X	X	X	X	

¹ Başlangıçta yayma, katı ve sıvı kültür, İDT yapılır. Bir hızlı moleküller test yapılması idealdir. İlaç direnci şüphesi varsa moleküler İDT yapılır.

² İkinci ay sonunda yayma pozitif ise, üçüncü ay sonunda tekrarlanır.

³ Üçüncü ay sonunda da yayma pozitif ise hasta, dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir.

⁴ Başlangıçta HREZ için İDT yapılır, üçüncü ayda kültür pozitif ise İDT tekrarlanır.

⁵ E kullanan hastalarda yapılmalıdır.

⁶Tedavi süresi 6 aydan uzun sürenlerde (9-12 ay).

İdame tedaviye geçiş:

İdame tedaviye geçiş kararı tablolardaki bilgilere göre yapılır. Dirençli tedavi yapan merkeze hastayı göndermeye engel durum varsa hasta dirençli tedavi yapan merkezdeki uzmana danışılır. İdame tedaviye geçmeden önce hastanın ilaç duyarlılık test sonuçlarının da öğrenilmesi uygun olur. Böylece, idame tedavide kullanılan rejimin yeterli olduğu anlaşılır.

Tablo 9. İdame Tedaviye Geçiş

YENİ OLGUDA İDAME TEDAVİYE GEÇİŞ	
2. ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir
2. ay sonunda yayma (+)	Başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır
2. ay (+), 3. ayın sonunda yayma (-) ise	İdame tedavisine geçilir
3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir

Dispanserde bütün hastaların hangi gün kontrole geleceklerini takip etmeyi sağlayan bir sistem kullanılmalıdır. Bu bilgisayar temelli bir sistem olabilir ya da (bilgisayar temelli sistem yokluğunda) ayın günlerine göre Tedavi Takip Kartlarının (VSD-12) yerleştirilebileceği bir kart dolabı oluşturulur (iki sıra herbiri 31 bölmeli bir dolap).

Dispanser hemşiresi, kontrol tarihine 2-3 gün kala hastaya kontrole gelmesini telefonla hatırlatır; DGT gözetmenini de arar.

Bulaştırıcılığın sona ermesi:

Yayma negatifler için (i) ve (ii), yayma pozitifler için (i), (ii) ve (iii) maddelerinin birlikte gerçekleşmesi halinde bulaştırıcılığın sona erdiği kabul edilir.

- i. Etkili tedaviyi en az 3 hafta alması
- ii. Semptomlarda azalma olması
- iii. Yayma pozitifler için en az 8 saat ara ile ve en az biri sabah alınan 3 ayrı balgamın peşpeşe negatif olması zorunludur. Hastanın toplu yaşam alanlarına girebilmesi için balgam veremiyorsa, başka yöntemle örnek alınması gereklidir.

RD/ÇİD/YİD TB hastalarında bulaştırıcılığın sona erdiğine, düzenli tedavi almış ve semptomlarında azalma olan hastada farklı günlerde alınmış 3 örneğin kültürünün negatif olması durumunda karar verilir.

6.3. YAN ETKİLERE YAKLAŞIM

Tedavi başlangıcında hastalara, kullandıkları ilaçlarla ortaya çıkabilecek en sık yan etkiler anlatılmalıdır. Hastalar, hekim tarafından en az ayda bir görülmeli ve semptomları konusunda özel olarak görüşülmeli, yan etkiler açısından öyküleri alınmalı ve fizik muayeneleri yapılmalıdır; gerekiyorsa sorunu ile ilgili laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. DGT uygulanan hastalarda günlük ilaç içirme sırasında yakınma ve yan etki olup olmadığı sorulmalıdır.

En sık görülenler, bulantı kusma şeklinde gastrointestinal ve deride görülen yan etkilerdir. Daha az sıklıkla vestibüler etkiler ve hepatit görülmüştür. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayında görülmektedir (103, 104).

Minör Yan Etkiler:

İlaç kesmeyi gerektirmeyen yan etkilerdir. Bu yan etkiler önemlidir, çünkü hastanın tedaviyi kesmesine neden olabilir.

- Hepatotoksiste dışı nedenlerle oluşan karın ağrısı, bulantı ya da istahsızlık, RİF'e ya da diğer ilaçlara bağlı olabilir. İlaçları içme zamanını değiştirmek, dozları bölmek, yemek sonrası vermek gibi bazı yaklaşımalarla önlenebilirler.
- **Deri reaksiyonları:** Tüm TB ilaçları deri reaksiyonlarına neden olabilir. İNH ve RİF'e bağlı eksfoliyatif dermatit dışında kalan deri reaksiyonları genellikle antihistaminiklerle geçebilir. Peteşiyal döküntü varlığında RİF'e bağlı trombositopeni olasılığı akılda tutulmalı ve trombosit sayısı bakılmalıdır (105).
- **Periferik nöropati:** Ayaklarda yanma hissi, çorap ve eldiven tarzı uyuşukluk şeklinde görülebilen nörolojik reaksiyonlar İNH'a bağlıdır ve günde 10-50 mg B6 vitamininin (piridoksin) tedaviye eklenmesi ile önlenir. Diyabetli, gebe, malabsorbsiyonu olan, kronik böbrek yetmezliği olan ve yetersiz beslenen hastalarda İNH ile birlikte rutin olarak B6 vitamininin kullanılması önerilir. Yüksek doz ($>50\text{mg}$) B6 vitamini (piridoksin) İNH'nın kompetitif antagonistidir ve etkisini azaltır (106). B vitamini tabletlerinde B6 dozu değişkendir: 2, 10, 250 mg olanlar vardır; bu durum dikkate alınmalıdır.

- **Artralji:** Pirazinamide bağlı eklem yakınmalarıdır. Genellikle hafiftir ve kendi kendine geçer. Semptomatik tedaviye (aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuarlar) iyi yanıt verir.
- **Kanda ürik asit düzeyi yükselmesi:** Pirazinamide bağlı olarak gelişir. Tedavi kesme endikasyonu değildir. Ciddi semptomu olan hastalarda antienflamatuar verilebilir. Asemptomatik hiperürisemide allopürinol verilmesi gerekmektedir. Nadiren allopürinol tedavisi gereken gut tablosu görülür.
- **RİF'e bağlı grip-benzeri tablo,** genellikle intermittent tedavi ile olur. Ateş, titreme, başağrısı, başdönmesi, kemik ağrısı en çok 3.-6. ayalar arasında görülür. RİF alımından 1-2 saat sonra başlayıp, 8 saatte kadar sürebilir.
- **Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması:** RİF'e bağlıdır; gözyaşı, tükürük, balgam, ter, idrarı boyar, lensleri de boyayabilir. Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması tehlikesizdir, fakat hastaya önceden anlatılması gereklidir.
- **Peroral (ağız çevresi) uyuşukluk:** Streptomisine bağlı olabilir.

Majör Yan Etkiler:

Bu yan etkiler, ilaçların geçici ya da sürekli kesilmesini ve sıklıkla hastanın hastaneye yatişını gerektirir. Hayati tehlike de olabilir.

- **Hipersensitivite (aşırıduyarlılık) reaksiyonları:** Yerel ya da yaygın (sistemik) olarak görülebilir. En sık streptomisin, para-amino salisilik asit ve thiasetazon ile olur. Rifampisin ve pirazinamid ile de olabilir. Hipersensitivitenin en sık görülen klinik bulguları deri döküntüsü ve ateştidir. Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdəyi tutar. Yaygın (jeneralize) reaksiyonlarda, periorbital şişlik, konjunktivit, titreme, halsizlik, kusma, eklemlerde ağrı, başağrısı, yaygın lenfadenopati, albüminürü, hepatosplenomegalii ve seyrek olarak geçici sarılık görülür. Müköz zarları da tutan ciddi ve hatta ölüm yol açan toksik epidermal nekroliz (Stevens-Johnson Sendromu) görülebilir: En çok thiasetazon ile olur, diğer ilaçlarla da olabilir. Bir hastanın aşırı duyarlı olduğu bir ilaç

tekrar verilirse tek bir doz ile hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. Hipersensitivite gelişen bir hastaya daha fazla bir dozda aynı ilaç verilirse nadiren anaflaktik şok gelişebilir.

Hipersensitivite reaksiyonu görüldünde yapılması gerekenler: Hastaya verilen bütün ilaçlar kesilir. Hasta, hastaneye sevk edilir. Hastanede sorumlu ilaç/ilaçlar deri testleri ile ya da ilaç denemeleri ile belirlenir. Tek tek ilaçlar kullanılarak sorumlu ilaç bulunmaya çalışılır. Sorumlu ilaç belirlenince hastaya alerjik olmayan yeni bir tedavi başlanır. Ciddi reaksiyonların kontrolü için antihistaminikler ve steroid kullanımı gerekebilir. Eğer bu çabalara karşın tedavi verilemezse, alerji kliniği olan hastaneden yardım alınabilir.

Tablo 10. TB İlaçlarına Karşı Gelişen Cilt ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sorumlu İlacı Saptamak İçin Uygulanan Yaklaşım (kaynak 37'den uyarlanmıştır).

Gün	İlaç ve dozu
1	izoniyazid 50mg
2	izoniyazid 300mg
3	2. gün rejimi + rifampisin 150mg
4	2. gün rejimi + rifampisin 300mg
5	2. gün rejimi + rifampisin 600mg
6	5. gün rejimi + pirazinamid 250mg
7	5. gün rejimi + pirazinamid 500mg
8	5. gün rejimi + pirazinamid 2000mg
9	8. gün rejimi + etambutol 250mg
10	8. gün rejimi + etambutol 500mg
11	8. gün rejimi + etambutol 1500mg
12	HRZE (tam doz)

- Görme bozukluğu:** Etambutole bağlı olabilir. Bu yakınması olan hastalarda tüm ilaçlar kesilmeli ve hemen görme muayenesine yollanmalıdır. Eğer sorumlu etambutol ise, bir daha asla verilmemelidir. Bazen göz hekimi de bir patoloji görmeyebilir. Yine de görme bozukluğu olan ve nedeni açıklanamayan durumlarda etambutol tekrar verilmez.

- Hepatotoksisite:** Hastanede tedavi edilmesi önerilir. Karaciğere en çok toksik etki yapan ilaçlar İNH, PZA ve RİF'dir. Her hastada, tedaviye başlamadan ALT, AST, alkanen fosfataz, bilirubin, kreatinin ve trombosit düzeyine bakılması önerilir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda, alkolklerde, HIV pozitiflerde ve yaşlılarda hepatotoksisite riski daha yüksektir ve bu kişilerde tedavi sırasında belirli aralıklarla karaciğer enzimleri ve bilirubin takibi yapılması önerilir (11).

Toksisite semptomları; iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık olabilir. Transaminazlarda tedavi sırasında hafif artış, ciddi bir toksisite olmaksızın normalde görülebilir.

Bu semptomlar ortaya çıkınca transaminazlar ve bilirubin düzeylerine bakılır. Semptomu devam eden hastalarda enzimlerin birkaç gün içinde yükselebileceği de akılda tutulmalıdır. Tedavi aşağıdaki durumlarda kesilir:

- Semptom olsun olmasın transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 5 katını aşması veya
- Hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında ya da
- Bilirubin değerinin 1,5mg/dl üzerine çıkması (37).

İlaçların tamamı hemen kesilir. TB tedavisi alan bir hastada ortaya çıkan hepatotoksisite, TB ilaçlarına ya da başka bir nedene bağlı olabilir. Transaminazların çok yüksek olduğu durumlarda ayırcı tanıda viral hepatit de düşünülmelidir. İlaçlar kesilince, hastanın kliniği acil tedaviyi sürdürmeyi gerektiriyorsa, hepatotoksik olmayan tedavi hemen başlanır. Bunun dışında ilaca bağlı hepatotoksisitede karaciğer fonksiyonları normal değerlere ya da bazı olgularda normalin iki katının altına düşünce aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar başlanır. İlaçların tümüne birden tam doz başlanır. Tümüne birden başlamak, hasta uyumu açısından önerilir. İki hafta içinde transaminazlar ya da bilirubin düşmezse hepatotoksik olmayan bir tedavi rejimine başlanır.

Başlangıç tedavisine hepatotoksisite sonrası ikinci kez başlandığında ilaca bağlı hepatotoksisite görülen hastalarda hepatotoksik olmayan bir tedavi rejimi başlanır.

Hepatotoksik olmayan rejim: Etambutol, streptomisin, moksifloksasin, sikloserin (sikloserin ile birlikte yüksek doz pridoksin) başlanır.

- Transaminazlar ve bilirubin normale dönünce önce R eklenir.
 - 10 gün içinde birkaç kez bakılan karaciğer fonksiyonları normal seyr gösterirse, hastanın kliniği ve özelliklerini dikkate alarak sikloserin ya da streptomisin ilaçlarından birisi tedaviden çıkarılabilir.
 - 10 gün içinde hepatotoksisite görülürse sadece R kesilir. Önceki 4 ilaçla tedavi sürdürülür.
- İkinci olarak H eklenir. Takip aynen R eklenince yapıldığı şekilde yapılır.
- Sonuçta:
 - H ve R ile hepatotoksisite olmazsa HRE + MOKS tedavisi sürdürülür (Süre 9 ay).
 - H ile hepatotoksisite olur, R ile olmazsa; RE + MOKS + (SM veya CYC) devam edilir (Süre 9-12 ay).
 - R ile hepatotoksisite olur, H ile olmazsa; HES + MOKS ile sürdürülür (Süre 18 ay)
 - Hem R, hem de H ile hepatotoksisite olursa; ES + MOKS + CYC ile tedavi sürdürülür (Süre, kültür negatif olduktan sonra 18 ay).

PZA içermeyen tedavi rejiminin süresi 9 aydır. R ya da H eklenince karaciğer fonksiyonları yeniden bozulursa, tüm ilaçlar kesilir, hasta dirençli tedavi yapılan bir merkeze gönderilir. Hepatotoksisite olan hastanın genel durumu bozuksa, hasta hiç bekletilmeden dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir. Hepatotoksisite nedeniyle hastaların uzun süre tedavisiz kalmamasına dikkat edilmelidir.

Hepatotoksisite gelişen hastada eğer bilirubin ya da ALT, AST çok yüksek olursa gastroenteroloji ile konsülte edilir. İlerlemiş hastalarda karaciğer transplantasyonu için görüşülür.

Tedavi başlangıcında karaciğerde granüلومatöz tutulum varsa, transaminaz ya da bilirubin yüksekliği olabilir. Bu durumda tedaviye başlanabilir, yakın takip yapılır.

- **Baş dönmesi** (vertigo, nistagmus) ve **işitme kaybı** streptomisine bağlı vestibüler hasar ile olabilir. Yaşlı hastalarda çok fazladır. Bu yan etkilerin ortaya çıkışmasını önlemede ilaç dozunun doğru verilmesi ve tedavi süresi önemlidir. Ortaya çıktığında ilacı kesip bir kulak burun boğaz hastalıkları uzmanına danışılmalıdır.
- **Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik purpura** RİF'e bağlı olarak ortaya çıkar. Bu ciddi reaksiyonların görülmemesi durumunda RİF kesilir ve hastaya bir daha verilmez.

6.4. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASI

Kullanılan tedavi rejimine ve hastanın bulgularına göre planlanan tedavi süresi boyunca hasta ilaçlarını kullandığı zaman, bakteriyolojik, klinik iyileşme ile hastanın tedavisi sonlandırılır.

TB kontrolünün başarısı için en önemli hedef, tüm hastaların tedaviyi başarıyla tamamlamasıdır. Yayma pozitif hastaların tedavilerini “kür” sağlayarak tamamlamak hedeflenir. Tedavi süresi sonunda hastanın klinik, radyolojik ve bakteriyolojik incelemesi yapılır, hasta dosyasına yazılır. Bu değerlendirme sonucunda VSD hekimi, tedavi sonucunda kullanılan tanımlara uygun olarak hastanın dosyasındaki tedavi sonucunu ve tarihini işaretler.

Hastanın tedavisi sonlandırılırken akciğer filmi çekilerek saklanmalıdır. Çünkü bu filmler daha sonraki başvurular ya da akciğerdeki sekel lezyonlarının diğer muayenelerde sorun oluşturmaması için gerekebilir.

İyileşerek tedavisi tamamlanan hastaların 3., 6., 12. ve 24. aylarda kontrole gelmeleri önerilir. Bunun yanında TB ile ilgili yakınlamaları olursa gecikmeden başvurmaları önerilir. Hastaların dosya ve filmleri saklanır, imha edilmez.

Kohort: Belirli bir özelliği ortak olan gruba kohort denilir. TB kohortu, belirli bir yıl içinde (01 Ocak – 31 Aralık) tedaviye alınan tüm hastalar tanımlar. Tedavi sonuçları belirtildikten bir yıl içinde tedavisi başlanan hastalar esas alınarak (TB kohortu) bunların tedavi sonuçları raporlanır. Yıllık raporlamada bir yıl içinde tedavisi başlanan hastaların 12 ay sonundaki

tedavi sonuçları üçüncü yılda raporlanmaktadır. Bu, bir verem savaşı dispanseri için, bir il için ya da bütün ülke için düşünülebilir. Bu sonuçlar, tedavinin etkinliğini gösterir. DSÖ, bütün ülkelerin ve dünya toplamının TB tedavi sonuçlarını, yıllık raporlarında bu şekilde sunmaktadır.

Örneğin, 2017 yılında tedavisi başlanan tüm hastaların sonuçları, 2019 yılında raporlanacaktır. Çünkü 2017 yılı Ocak ayında tedavisi başlanan hastanın tedavi sonuçları 2018 yılı Ocak ayında, 2017 yılı Aralık ayında tedavisi başlananların sonuçları 2018 yılının Aralık ayında belli olacaktır. Böylece 2017 yılında tedavisi başlanan hastaların tümünün tedavi sonuçları 2019 yılında raporlanacaktır.

6.5. TEDAVİ SONUÇLARININ RAPORLANMASINDA KULLANILAN TANIMLAR (90)

TB verilerini karşılaştırılmak için standart terimler kullanılır. Tedavi sonuçları da bugün bütün dünya ülkelerinde benzer bir terminoloji ile raporlanmaktadır. Ülkemizde kullanılan DSÖ'nün önerdiği altı temel tedavi sonucu tanımı aşağıda sıralanmıştır.

a. Kür: Başlangıçta bakteriyolojik tanı konulmuş akciğer TB hastasında, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte birisi tedavinin idame döneminde diğer tedavinin tamamlandığı ayda olmak üzere en az iki kez yayma ya da kültür negatifliğinin gösterilmesidir.

b. Tedaviyi tamamlama: Öngörülen tedaviyi süresi içinde tamamlayan olguda tedavinin idame dönemi ya da sonunda balgam incelemesi yapılamadığı durumlarda, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasıdır. Akciğer dışı TB olgularında tedavi sonucu başarılı ise bu gruba eklenir.

Tedavi Başarısı: Kür ve tedaviyi tamamlamanın toplamı, tedavi başarısı olarak adlandırılır.

c. Ölüm: Tedavi sırasında TB hastasının ölmESİdir. Hasta, TB ya da TB dışı bir nedene bağlı olarak ölmüş olabilir. Her iki durumda da bu ölüm TB hastasının kayıtlarına ve tedavi sonuçlarının raporlanmasına ölüm olarak girilecektir. Hiç tedavi almadan ölen TB olguları da kayda geçirilir ve tedavi

sonucu “ölüm” olarak kaydedilir (asıl ölüm nedeni biliniyorsa, VSD-10 TB Hasta Defteri’nde yorum bölümüne bu neden yazılmalıdır).

d. Tedavi başarısızlığı: Tedavisinin 5. ayı ve sonrasında hastanın balgam yayma ya da kültür pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik ya tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşebilir. Nüks ya da takip dışı kalıp dönen hastalarda da 5. ayda yayma ya da kültür pozitifliği tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir.

e. Takip dışı kalan: Tedavisi sırasında TB hastasının ardışık iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır ya da tedaviye 2 aydır başlanmamış olmasıdır (Bu grup, 2003 yılından önce kayıt sisteminde “akibeti meçhule ayrılan” ve “işbirliği yapmayan”, 2003 sonrasında ise “tedaviyi terk” eden hasta olarak tanımlanıyordu).

f. Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser bölgebine (ya da yurtdışına) gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur. Bu grup hastaların tedavi sonuçlarını nakil ettiği dispanser bildirecektir (Ulusal raporlamada “nakil giden” tanımı, yurtdışına giden hastalar için kullanılmaktadır).

TB değil: Tedavi başlanmış fakat sonradan TB olmadığı anlaşılmış hastalardır. Bu tanıma giren hastalar kohorttan çıkarılacaktır (Başlangıçta kültürde MTBC olarak tanımlanmışsa bu olgu TB'dir. Daha sonra kültürde TDM üremesi de olsa, hasta danışılır ve klinisyen kararına göre TB tedavisi sürdürülür. Başlangıç kültürleri de dahil tüm kültürlerinde TDM ürerse, ilgili uzman hekime yönlendirilir ve dosyası kapatılır).

Tedavisi devam eden: Tedavi başlangıcından 12 ay sonra hastanın kayda alındığı dönemde başlanan ya da daha sonra değiştirilen tedavisi sürüyorsa bu grupta ele alınır. Tedavinin neden devam ettiği hasta kayıtlarına yazılmalıdır (Örneğin, “aşırıduyarılık nedeniyle R kullanılamayan hasta” ya da “ÇİD-TB nedeniyle uzun süreli tedavi verilen hasta”).

Hastanın nakil işlemleri:

Bulaştırıcı TB hastalarının il içi ya da il dışı naklinde kullanılacak yollar:

- Hasta toplu taşıma araçlarına binmemelidir. Hastaya cerrahi maske takılır. Hasta dışındaki kişilere ve sağlık personeline FFP2/FFP3 solunum maskesi takılarak iki bölümlü hasta nakil aracı ile taşınmalıdır. Tibbi durum gerektirdiğinde ambulansla nakil edilir. Hastaya valfli maske takılmaz.
- Hasta nakil aracı temin edilemediği durumlarda özel araçla taşınabilir. Hastaya cerrahi maske takılır. Hasta dışındaki kişilere FFP2/FFP3 solunum maskesi takılarak taşınmalıdır.

Hasta nakli yapıldıktan sonra ambulans veya özel araç iyice havalandırıldıktan sonra her hasta naklinden sonra yapılacak rutin dezenfeksiyon işlemleri yapılır.

Verem savaşı dispanserinde kayıtlı TB hastası başka bir dispansere nakledileceği zaman:

- Hastaya, TB Hasta Bilgi Formu (VSD-14) doldurulur, dosya fotokopisi ve gideceği dispanserin adresi ile birlikte verilir. Hastanın gideceği yerdeki adres ve telefonları alınır.
- Hastanın gideceği VSD'ye hem telefonla hem de yazılı olarak nakil durumu ve hastanın yeni telefon ve adresi bildirilir.
- Hasta, gittiği yerdeki dispansere başvurduğunda, ikinci dispanserde ilk dispanserindeki dosyasının fotokopisi yoksa, ikinci VSD bunu ister (bu bilgi faks, e-mail ya da resmi yazı ile iletilebilir).
- İlk dispanserde dosyası saklanır.
- İkinci dispanserde dosya fotokopisi ile birlikte nakil aldığı hastayı “nakil gelen” olarak kaydeden. İlk VSD'deki dosya bilgilerini de kullanarak kendi VSD'si için bir dosya açar. Tedaviye kaldığı yerden (ara vermişse uygun şekilde) devam eder. Tedavi sonucunu bildirir.
- Hastanın nakil gittiği dispansere kaydı yapılna kadar takibini ilk VSD sürdürür.
- Hastaların nakil işlemleri elektronik sistemler üzerinden de yapılmalıdır.

“Yeniden tedavi”ye alınan olguların dispanser kayıtları:

Tedavisi başarısız olan bir hasta (5. ya da 6. ayda balgam pozitifliği süren hastanın) tedavisi kesilmeden dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir. Bu merkezde tedavi başarısızlığı kararına varılırsa dispanserdeki dosyasına “tedavi başarısızlığı” olarak sonuç kaydedilir ve dosya kapatılır. Bu hastalar uzman bir merkezde yeniden tedavisi başlandıktan sonra dispanserde “tedavi başarısızlığından gelen olgu” olarak yeni bir dosya ile kaydedilecektir. Hastanın yeni ve eski dosyaları birlikte saklanır.

Takip dışı kalan hastanın (tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara veren hasta) dosyası “takip dışı kalan” olarak kapatılır. Hasta yeniden dispansere ya da hastaneye başvurup tedavi başlandığında, “takip dışı kalıp dönen olgu” olarak yeni dosya açılır.

Tedavi sürecinde yapılan İDT ile RD, ÇİD ya da YİD TB saptanan ve ilk tedavi sonlandırılıp ilaç direncine uygun tedavi başlayan hastalarda, ilk tedavi “tedavi başarısızlığı” olarak sonlandırılır, tedavi başarısızlığından gelen olarak yeni dosya açılır (Tanıda/tedavi başlangıcında yapılan İDT sonucunda RD, ÇİD ya da YİD TB saptanan hastalarda ise tedavi şeması değişse bile olgu tanımı değiştirilmez).

6.6. TÜBERKÜLOZDA TEDAVİYE EK YAKLAŞIMLAR

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KORTİKOSTEROİD KULLANIMI:

6

Kortikosteroidler, TB tedavisinde genellikle akciğer dışı TB’de gereklidir. Günlük 0,5-2 mg/kg prednizolon eşdeğeri dozda 4-6 hafta verilebilir. Sonra doz basamaklı olarak azaltılarak kesilir. Birlikte proton pompa inhibitörü ya da H2 reseptör blokörü kullanılmalıdır.

Tüberküloz perikardit için 6 aylık tedaviye steroid eklenmesi, mortalite ve morbiditeye olumlu etkileri nedeniyle genel olarak öneriliyordu (107-109). Yeni bir placebo kontrollü randomize çalışmaya dayanarak ATD 2016 Rehberinde perikard TB’de rutin steroid kullanımı önerilmemiştir (11, 110). Bu rehberde, perikard TB’de sistemik steroidin bazı durumlarda kullanılması önerilmektedir: Fazla miktarda perikard sıvısı varlığında, erken konstriksyonun bulguları varsa, tamponad gelişiyorsa ya da benzer enflamatuar yanıtın fazla olduğu durumlarda kullanılabilir.

TB menenjitin üç döneminde de nörolojik sekelleri azalttığı gösterilmiştir. Erken verilmesi durumunda bu etkisi daha belirgindir. Özellikle üçüncü evredeki menenjitlerde yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (111, 112).

TB ilaçlarına aşırı duyarlılık olması durumunda kullanılabilir.

Çocukluk çağı TB'de, bronş çevresindeki ya da içindeki lenf bezlerinin yarattığı basıyı azaltmada kullanılabilir (113). Bunun dışında yüksek ateş ve dispne ile birlikte bulunan masif efüzyonlarda da kullanılabilir (114).

Akciğer (45) ve plevra TB'de (116, 117) kortikosteroidlerin kullanılması önerilmemektedir.

TÜBERKÜLOZDA CERRAHİ TEDAVİ ENDİKASYONLARI:

Günümüzde, tıbbi tedavinin etkisi nedeniyle TB hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları oldukça sınırlıdır.

- ÇİD/YİD-TB hastasında, uygun tedavi rejimi varlığında, tıbbi tedaviye ek olarak, cerrahi tedavi yapılabilir (ÇİD ve YİD TB bölümünde ayrıntılı bilgi vardır).
- Konstriktif perikarditte yapılır.
- Pott hastalığında, fiksasyon endikasyonu varsa veya spinal kord basısı olursa TB tıbbi tedavisine ek olarak cerrahi düşünülebilir. Multidisipliner değerlendirme ile karar verilir.
- Tıbbi tedavi ile kontrol edilemeyen masif hemoptizide cerrahi gerekebilir.
- Ciddi sekel lezyonlar (tansiyon kavitesi, komplike aspergilloma, vb.) varlığında cerrahi yapılabilir.

TÜBERKÜLOZDA BESLENME:

Bütün TB hastalarında tıbbi tedavi esastır. Hastaların özel beslenmesine gerek yoktur.

TB hastalarının önemli kısmında kilo kaybı olur. İştahsızlığın süresi, kilo kaybının miktarı, vücut kitle indeksi yanında kusma, ishal, sarılık gibi organik sorun olup olmadığı değerlendirilir. Vücut kitle indeksi 18'in altındaki hastalarda ek beslenme önerilir. Normal yolla beslenemeyen hastalarda besleyici oral solüsyonlar ve gerekirse parenteral besleme yapılabilir. Hastanın kilosunun takibi önerilir.

6.7. ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ

6.7.1. Gebeler:

TB tanısı alan gebelere en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. Gebede streptomisin kullanılması kontrendikedir. Pirazinamidin bebeğe etkilerinin iyi bilinmediği belirtiliyorsa da Dünya Sağlık Örgütü tedavide pirazinamidi de güvenli bir ilaç olarak önermektedir (1). Ülkemizde İNH direnci olasılığının yüksek olması nedeniyle HRZE içeren rejimle 6 aylık tedavi yeterlidir. Eğer Z kullanılamazsa HRE ile 9 ay tedavi yapılır. İzonyazid alan gebelerin günde 10 mg piridoksin (B6 vitamini) kullanmaları önerilir (İlaçların gebelikte kullanımı ile ilgili; bakınız Ek 5).

Yeni olgu TB tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi;

2 ay HRZE / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün.

6

6.7.2. Emziren Kadınlar:

HRZE ilaçları emniyetli bir şekilde kullanılabilir. TB ilaçları anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bebeğe toksik etkisi olmadığı gibi koruyucu etkisi de bulunmamaktadır. Tedavi altında annenin bebeğe bulaştırıcılığı teorik olarak 2 hafta kabul edilebilir. Bu iki haftalık sürede, sosyal koşulları uygun olan ve geçici süre ile bebeğe bakabilecek bir başka kişi bulunan ailelerde bebeğin anneden ayrı tutulması önerilir. Ancak annenin sağlanan sütü bu dönemde bebeğe verilebilir (118). Sosyal koşulları uygun olmayan ailelerde ise anne ve bebek birarada kalabilirler ve annenin cerrahi maske takarak bebeğini emzirmeyi sürdürmesi önerilir. (Bakınız:TB'li anneden doğan bebek,sayfa 153)

6.7.3. Oral Kontraseptif Kullanan Kadınlar:

RİF oral kontraseptifin etkisini azaltır. Bu nedenle, ya başka bir aile planlaması yöntemi kullanması ya da östrojeni yüksek (50 mikrogram) olan bir kontraseptif kullanması gereklidir.

6.7.4. Kanıtlanmış Karaciğer Hastalığı Olanlar:

Hastaya kür sağlayıcı ya da başarılı olacağı bilinen bir tedavi rejimi uygulanması esastır. Eğer tedaviye başlarken karaciğer rezervi iyi (albümin, kolesterol, protrombin zamanı normal) ve karaciğer transaminazları normalin üç katından az ise hastaya standart tedavi başlanıp yakından izlenmesi önerilir. Bu grup hastalar içinde, karaciğer enzimlerinde ya da bilirubinde hafif yükselmeler olan olgular, örneğin miliyeter TB ya da alkol kullanan bir hasta da olabilir.

Eğer karaciğer rezervi iyi değilse, göğüs hastalıkları kliniği olan bir hastanede yatarak tedavi edilmelidir; hepatotoksik olan HRZ ilaçlarının (en hepatotoksik olan Z'dir) hastaya verilmesinin riskleri doğurabileceği göz önüne alınmalıdır.

Karaciğer rezervi yetersiz ya da aktif karaciğer hastalığı olanlarda alternatif tedavi rejimleri:

- 2 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HRE / 7 ay HR ya da 2 ay HRES / 6 ay HR ya da 6–9 ay RZE
- 1 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HES / 10 ay HE
- Hepatotoksik ilaç olmadan; 18-24 ay ES + kinolon + sikloserin

6.7.5. Böbrek Yetmezliği Olanlar:

HRZ hemen tümüyle karaciğerden atılır. Bu nedenle genellikle böbrek yetmezliğinde kullanılmalarında sorun olmaz. Fakat böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensine (KrKl) ve diyalize girme durumlarına göre ilaçların dozları ve veriliş aralıkları yeniden düzenlenmektedir. Daha önce kreatinin klirensinin 50 ml/dk üzerinde oluşu, 10-50 ml/dk arasında ve 10 ml/dk altında oluşuna göre ilaçların doz aralıkları ve dozlarda değişiklik yapılmıştır (119). Amerikan Toraks Derneği tarafından yayımlanan son TB tedavisi önerisinde ise dozları azaltmak yerine doz aralıklarını artırmak önerilmiştir (105). Tolere edebildikleri sürece standart dozlar verilir:

- Kreatinin klirensi 30ml/dk üzerinde ise standart tedavi sürdürülür; toksisiteden kaçınmak için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir.
- Kreatinin klirensi 30ml/dk'dan az olanlar ve hemodializ alanlar:
 - HR normal dozda, günlük verilebilir (tedavi doz sıklığı değiştirilmez); diyaliz günlerindeki dozlar diyalizden sonra verilir.
 - H kullanımı nedeniyle piridoksin 10 mg/gün kullanılması gereklidir.
 - ZES günlük verilmez, haftada üç doz ve diyalizden sonra standart dozda verilir (120). İlaç serum düzeyi bakılması ve E'nin oküler toksisite yapması nedeniyle yakın takip önerilir.
- Periton diyalizi yapılan hastalar için veri yoktur. Hemodializ verilen hastalar gibi tedavi uygulanması önerilmiştir.

Hastaların ilaçlarının hemodializden hemen sonra içirilmesi DGT'yi kolaylaştıracaktır. Ayrıca, diyabetes mellitus ve mide sorunları da varsa emilimi olumsuz etkileyebilir. Ek ilaçlar kullanılıyorsa ilaç etkileşimleri olabilir.

Hemodialize giren ve kreatinin klirensi <30ml/dk olan yeni olgularda önerilen tedavi;

2ay HRZ₃E₃ (2 ay günlük HR, haftada 3 gün ZE) / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün

İlaçlar diyaliz günleri diyalizden sonra verilir.

Tablo 11. AntiTB İlaçların Böbrek Yetmezliğinde Kullanımı

İlaç	Kreatinin kirensi <30 ml/dk veya hemodiyaliz durumunda öneriler
izoniazid	Günlük, standart doz. Birlikte piridoksin 10-25 mg/gün kullanılması önerilir.
Rifampisin	Günlük, standart doz.
Pirazinamid	Standart doz, haftada 3 gün, diyalizden sonra verilir.
Etambutol	Standart doz, haftada 3 gün, diyalizden sonra verilir.
Aminoglikozidler (streptomisin, amikasin, kanamisin)	Standart doz, haftada 3 gün, diyaliz sonrası. Oto ve nefrotoksitese riski artabilir, dikkatli olunmalıdır.
Kapreomisin	
Ofloksasin	Doz aralığı arttırmalıdır. 600-800 mg/gün/haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.
Levofloksasin	Doz aralığı arttırmalıdır. 750-1.000 mg/gün, haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.
Moksifloksasin	Günlük, standart doz.
Tiyonamidler (etyonamid, protiyonamid)	Günlük kullanılabilir. 250-500 mg/gün
Sikloserin	Haftada 3 gün 500mg dozda verilir. Günlük 250 mg dozun uygunluğu tam belirlenmemiştir. İlaç kan düzeyi ölçümü yararlı olabilir. Bu hastalarda nörotoksitese izlenmelidir.
PAS	Eğer kullanılacaksa granül formül şeklinde olan kullanılmalıdır (günde iki dozda 4'er g). Sodyumlu PAS aşırı sodyum yüklenmesine neden olabilir.
Klofazimin	Standart doz, günlük
Linezolid	Standart doz, günlük
Bedakuilin	Hafif, orta böbrek yetmezliğinde değişiklik yapılmaz. Ciddi böbrek yetmezliğinde doz bilinmiyor, dikkatli kullanılmalı.
Delamanid	Hafif ve orta böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmekz. Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

6.7.6. Silikotüberküloz:

Silikotüberküloz tanısında bakteriyolojik pozitiflik daha azdır. Silikozlu hastanın var olan akciğer radyolojik bulgularına aylar içinde yeni bulgular eklenirse, kavite ortaya çıkarsa; öksürük, ateş, terleme, zayıflama, iştahsızlık ve halsizlik gibi tüberküloz semptomları eklenirse silikotüberküloz akla getirilmelidir.

Silikotüberkülozda tedavi süresinin uzatılması ile nüks oranlarında düşüş olmaktadır. Tedavide H, R, Z ile başlayıp, idamede H ve R kullanılan rejim ile 6 aylık tedavide nüks oranı %22 iken 8 aylık tedavi ile %6-7 nüks görülmüştür (121). Başka bir çalışmada 9 aylık tedavi bu grup hastada başarılı sonuç vermiştir (122). Bu nedenle silikotüberkülozda tedavi süresinin toplam 9 ay olması önerilir.

Yeni olgu silikotüberkülozlarda önerilen tedavi;

2 ay HRZE / 7 ay HR

6.7.7 İlaçlardan Birinin ya da Birkaçının Kullanılamadığı Durumlar:

TB tedavisinde yan etki, ilaç direnci ya da başka nedenlerle ilaçlardan biri ya da birkaçı kullanılamadığında tedavi rejiminin ve süresinin ne olması gerektiği konusunda, araştırmalarla varılan sonuçlara dayanarak aşağıdaki öneriler sunulmaktadır (bu konuda dirençli TB tedavisi yapan merkeze danışılabilir).

Tablo 12. İlaç Direnci Dışı Nedenlerle Kullanılamayan Birinci Seçenek İlaçlar Olursa Önerilen Tedavi Rejimleri

Kullanılamayan ilaç/lar	Gerekçe	Tedavi önerisi	Kaynak
H	Bu durumda, günümüzde 6 aylık tedavinin yeterli olmayacağı kabul edilmektedir. 9-12 ay tedavi önerileri vardır;	2RZES/7RE	79, 105
E	6 ay tedavi yeterlidir.	2HRZS/4HR	
Z	Z eksikliğinde sterilizan aktivite eksiktir.	2HRSE/7HR	100
R, RZ	TB tedavisinin temel ilacı olan R eksikliği büyük önem taşımaktadır.	Dirençli TB merkezine sevk edilir.	100, 105, 123

6.7.8 Solid Organ Nakli ve Tüberküloz:

Solid organ nakli (SON), son dönem organ yetmezliği gelişen hastalarda yaşam kalitesini arttıran rutin tedavi yöntemlerinden biridir. Tedavi başarısını etkileyen enfeksiyonlar önemlidir. Nakil öncesi hazırlık döneminde, organ ile alıcıya aktarılabilcek tüberküloz hastalığı ve latent enfeksiyonu için risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Solid organ nakli yapılanlarda tüberküloz insidansı 20-74 kat fazla ve TB ilişkili mortalite %40 daha yüksek bulunmuştur (123a, 123b). Ülkemizde, SON yapılan olgularda TB sıklığının %1,2 - %6,7 olduğu gösterilmiştir (123c-123e). Bu oranı, ülke genelindeki TB görülmeye sıklığı, nakil yapılan organ tipi (akciğer naklinde en sık), kronik hastalık varlığı (kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik karaciğer yetmezliği vb), alıcının bağılıklık durumu ve greft rejeksiyonu etkiler (123a, 123b).

Nakil öncesi hazırlık: Nakil öncesi organ vericileri ve alıcıları, aktif tüberküloz hastalığı ve LTBE açısından değerlendirilir. Bu dönemde alıcı ve vericide temas hikayesi, BCG aşısının varlığı ve TB öyküsü sorulanır. TDT ve/veya İGST yapılır, akciğer grafisi ve/veya toraks tomografisi istenmesi önerilir (123b). Akciğer vericilerinde bronkoalveolar lavaj örnekleri, böbrek vericilerinde idrar, TB açısından incelenir. Kadavra vericilerde TB şüphesi varsa uygun örneklerden TB araştırılmalıdır. BCG aşısı yapılmış nakil adaylarında, LTBE saptanmasında İGST, TDT'den daha özgüldür. İGST ya da TDT (+) ise aktif TB olmayan kişilere koruma tedavisi verilir.

Nakil sonrası tüberküloz: İlk yıl fazla görülür. Tüberküloz, daha çok akciğerlerde görülür, fakat akciğer dışı TB ve/veya dissemine TB insidansı altı kat daha fazladır (123a, 123b, 123f). Hastalarda tüberküloz klinik bulguları özgün değildir; uzun süreli nedeni bilinmeyen ateş, santral sinir sistemi enfeksiyonu, septik artrit, piyelonefrit gibi farklı organlara ait semptomların etyolojisinde mutlaka TB düşünülmelidir. Tüberküloz tanı yaklaşımı, SON yapılmayanlarla benzerdir. Alınan tanışsal örnekte bakteriyolojik ve patolojik inceleme önemlidir (123a, 123b, 123g). Özellikle akciğer dışı TB düşünülen ve cerrahi girişim uygulanan hastalardan alınan doku/aspirasyon/biopsi vb. örneklerin patoloji laboratuvarı yanı sıra bakteriyolojik inceleme için mikrobiyoloji/mikobakteriyoloji laboratuvarına da gönderilmesi önemlidir.

Tedavi: Nakil öncesi alıcıda TB tanısı konulursa, nakil tedavi tamamlanınca yapılır. Tüberküloz tanısı alan tüm SON olgularında tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır. Nakil hastalarında tüberküloz olgu tanımları, tedavi ilkeleri, ilaç rejimleri ve tedavinin izlemi bağışıklığı baskılanmamış sağlıklı erişkin hastalardaki ile benzerdir; standart rehberlere göre yapılır. Tüberküloz tedavisi DGT ile uygulanmalıdır. Tedavi süresince yan etkiler açısından hasta yakından izlenmelidir; izlemlerde 2-4 haftada bir tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Çünkü tüberküloz ilaçlarına bağlı gelişebilecek özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları nakledilen organın yetersiz çalışması ile sonlanabilir. ÇİD ya da YİD TB hastalarının tedavisi, dirençli TB tedavisi yapılan merkezlere sevk edilerek ya da bu merkezlerin önerileri ile düzenlenir. SON yapılan ve TB tanısı alan hastaları, nakil ekibi ve TB konusunda deneyimli bir uzman birlikte izlemelidir.

TB tedavisi sırasında ilaç etkileşimi nedeniyle, nakil sonrası organ reddini önlemeye yönelik kullanılan bağışıklığı baskılayıcı ilaçların kan düzeyi azalacağından bu ilaçların dozları artırılmalıdır ya da ilaç etkileşimine yol açan tüberküloz ilacı (genellikle rifampisin) yerine uygun ilaç (rifabutin) seçilmelidir (123a, 123b, 123g). SON hastalarında, organ reddini önlemek için kullanılan ilaçlar:

- Kortikosteroidler,
- Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin A, Takrolimus),
- Nükleotid sentezi inhibitörleri (Mychophenolate mofeteil, Mycophenolic acid),
- Büyüme faktörü sinyal transdüksiyonu inhibitörleri (Sirolimus, Everolimus)

6

TB ilaçlarından özellikle R, sitokrom P450 izoenzimi olan CTP3A4'ü indükleyerek Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus metabolizmasını hızlandırır. Bağışıklığı baskılayan ilaçların etkinliği düşeceğini rejeksyon riski artabilir. Bu nedenle, tedavide R içeren rejim seçildiğinde Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus düzeyleri 3-5 kat; kortikosteroid düzeyleri 2-3 kat artırılmalı ve bağışıklığı baskılayıcı ilaç düzey takibi yapılmalıdır (123a, 123b, 123g).

SON hastalarında LTBE tedavisi, bu rehberdeki standartlara, rejimlere ve dozlara göre yapılır. LTBE tedavisi alan hastalar ilaç yan etkilerine yönelik aylık düzenli takip edilmelidir. LTBE tedavisi başlanan hastaların tedavisinin nakilden önce tamamlanması gereklidir. Bir ay LTBE tedavisi sonrası nakil yapılabilir. Stabil hastalar için nakil sonrası LTBE tedavisine devam edilir.

6.7.9. İyileşmenin Yavaş Olması:

TB tedavisinde yaygın hastalığı olan ya da iyileşmesi yavaş olan kişilerde tedavi süresi için farklı öneriler yapılmıştır. Kültürü geç negatifleşen hastalarda nüks oranının yüksekliği eskiden beri bilinmektedir (98). İkinci ay kültür pozitif ve başlangıçta kaviteli ilaçlara duyarlı hastalarda nüks oranı %21 bulunmuştur, her iki bulgunun da olmadığı grupta ise nüks oranı %2'dir (Tablo 13) (124).

Tablo 13. İdame Döneminde İNH ve RİF Verilen HIV Negatif Hastalarda 6 Aylık Tedavi Sonrası Nüks Oranları (124)

		İkinci ayda kültür*	
		Pozitif	Negatif
Kavite	Var	%20,8 (48)	%4,7 (150)
	Yok	%5,9 (17)	%1,7 (18)

*Parantez içinde tedaviyi tamamlayıp nüks açısından değerlendirilen hasta sayıları verilmiştir.

Silikotüberküloz hastalarında tedavi süresini 6 aydan 8 aya uzatmak nüks oranını %22'den %7'ye düşürmüştür (fark anlamlıdır: $p<0,025$) (121). Silikotüberkülozdaki bu sonuca dayanarak kaviteli ve ikinci ay kültür pozitifliği olan olgularda tedavi süresinin 9 aya uzatılması önerilir. Ayrıca kaviteli ya da ikinci ay kültür pozitif hastalarda eğer tanıda ideal kilosundan %10 daha düşükse ya da HIV pozitifse, ya da akciğer filminde yaygın hastalık var ise yine tedavi süresini 9 aya uzatmak önerilmektedir.

6.7.10. Tedavisini Aksatan Hastalar:

Ülkemizde TB hasta verileri incelendiğinde tedaviyi aksatan hastaların da olduğu görülmektedir. Hastalar, tedavilerine 3-5 gün ara verebildikleri

gibi, 15-20 gün ve daha uzun süreler de ara verebilmektedirler. İki aydan kısa süre ile ara vermiş yeni hastalar, başlangıçtaki olgu sınıflaması içinde tedaviye devam ederler. İki ay ya da daha fazla süre tedaviye ara veren yeni hastaların tedavisi sonlandırılır, “takip dışı kalan” olarak tedavi sonucu kaydedilir ve hasta bulununca, “takip dışı kalıp dönen” hasta olarak yeni bir tedavi grubuna alınır ve uygun bir tedavi başlanır.

Tedaviye en az bir hafta ara vermiş bir hastada eğer DGT uygulanmıyorsa, hastanın DGT programına alınması uygun olacaktır. Bu arada, hastanın önceki tedavisine göre tedaviye nasıl devam etmesi gerektiği konusunda Tablo 14'den yararlanılabilir.

Tablo 14. Tedavisini Aksatan Yeni, Nüks ve Takip Dışı Kalıp Dönen Olgulara Yaklaşım (Bu tablo, DSÖ'nün Önerilerinden Uyarlanarak Hazırlanmıştır) (Kaynak 125'den Uyarlanmıştır).

Aldığı tedavi süresi	Ara verme süresi	Önerilen Tedavi (Sağlık personeli tarafından DGT uygulaması yürütülür)
Süre önemsiz	<2 hafta	Tedaviye devam edilir, ara verme süresi tedaviye eklenir.
≤2 ay	2–8 hafta	Tedaviye yeniden başlanır. Yayma (3 kez) negatif ise tedaviye devam edilir. <ul style="list-style-type: none"> • Kültürü de negatif ise, ara verme süresi tedaviye eklenir. • Kültürü pozitif bulunursa hızlı İDT yapılır ya da fenotipik İDT hızla yapılır ve uygun tedaviye yeniden başlanır. Yayma pozitif ise hızlı İDT yapılır ve sonucuna uygun şekilde tedaviye yeniden başlanır. Hızlı İDT yapılamayan hastalarda HRZES tedavisi ile fenotipik İDT sonucu beklenir.
Süre önemsiz	>8 hafta	Takip dışı kalıp dönen olgudur. Hızlı moleküler İDT yapılarak tedavi kararı verilir. (İlk dosya kapatılıp, takip dışı kalıp dönen olgu tanımı ile dosya açılır).

6.7.11. Kan İlaç Düzeyi Ölçülmesi: (126)

İlaç emilimi, metabolizması ve atılımında değişiklik oluşturacak risk faktörleri olan hastalarda TB ilaçlarının kan düzeyinin ölçülmesi önerilir. Bunlar:

- Ciddi gastrointestinal anomalilikler: Ciddi gastropatiler, ince barsak sendromu, kronik diyare ve malabsorpsiyon, mide rezeksyonu (kısımlı ya da tam) olanlar
- İlaç etkileşimleri
- HIV enfeksiyonu
- Diabetes mellitus
- Böbrek klirensi düşükse: Böbrek yetmezliği, periton diyalizi, hemodiyaliz
- Bağırsak hastalıklarında
- Emilim bozukluğu yapan diğer hastalık ve durumlarda.
- İlaçlara duyarlı *M. tuberculosis* hastalığında tedavi uyumuna karşın tedavinin etkili olmaması
- İkinci seçenek ilaçlarla tedavi

7.

AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ

7. AKCIĞER DİSİ TÜBERKÜLOZ

Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB), ülkemizde tüm hastaların yaklaşık %35'inde görülür. Bazı illerimizde bu oran daha yüksektir. Ülkemizde plevra TB'de kadın ve erkek oranı yaklaşık eşit iken, diğer akciğer dışı organ tüberkülozları kadınarda daha sık görülmektedir. Çocukluk çağında TB'de AC TB ve AD TB oranları yaklaşık eşittir.

Akciğer dışı TB'de semptom ve bulgular tutulan organa göre değişir. Bazı hastalarda hiç semptom olmamıştır, özellikle bağışıklığı baskılanmış ve yaşlı hastalar sıkılıkla semptomsuzdur. Objektif tanı için bakteriyolojik doğrulama ya da histopatolojik bulgular gereklidir. Bu konuda daha ayrıntılı kaynaklar vardır (127-129).

AD-TB başlığı altında yer alan hastalıkların ülkemizde, en sık görüldenden en az görülene sıralaması aşağıdaki şekildeki şekildedir:

- Plevra TB (plörezi TB)
- Toraks dışı lenfadenit TB
- Toraks içi lenfadenit TB
- Periton/gastrointestinal sistem TB
- Genitoüriner TB
- Omurga (vertebra) dışı kemik-eklem TB
- Omurga (vertebra) kemik-eklem TB
- Miliyer TB
- Menenjit TB
- Santral sinir sistemi TB (menenjit dışı)
- Diğer birçok organın tüberkülozu olabilir.

7.1. PLEVRA TÜBERKÜLOZU

Genellikle ilk akciğer enfeksiyonundan birkaç ay sonra ortaya çıkar. Akciğerdeki komşu odağın plevraya açılması ile ya da lenfo-hematojen yayılım ile olmak üzere genellikle iki mekanizma ile oluşur. Plevra boşluğununa giren TB basılı geç tip aşırıduyarlılık bağışıklık yanımı yaratır.

Semptomları, akut ya da subakut olabilir ve tipik klinik bulgularla kendini gösterir. Kuru öksürük, ateş, halsizlik, nefes darlığı ve sistemik TB belirtileri olabilir. Başlangıçta göğüs ağrısı olur. Sıvı artınca bu ağrı azalabilir. Fizik muayenede matite, solunum seslerinin kaybı olabilir.

Radyolojik olarak, akciğer filminde tipik plevra sıvı bulguları olabilir. Akciğer alanında parabol çizen opaklaşma tipik bulgudur. Az miktardaki plevra sıvısı yan filmde arka sinüste olabilir ya da arka-ön filmde kostofrenik sinüste görülebilir. Yan dekubit film ile görünür hale gelebilir. Atipik bulgu, akciğer altı sıvı birikimi olarak geçen, kosto- ve kardiyodiyafragmatik sinüsleri kapatmayan sıvı olabilir. Bu durumda diafram tepe noktası, normalde diaframenin medial ucste bir olan yerinden laterale kayar. Ayrıca mide gazi ile akciğer arasında 1,5 cm üzerinde kalınlık görülür. Plevra sıvısının varlığını toraks ultrasonu ile kesinleştirmek mümkündür. Ultrasonda sıvı içinde fibriller de görülür (130).

Tanıda sıvı ponksiyonla alınır. Sıvı, saman sarısı, eksuda, protein >5g/dL, BK: 1000-2500/mm³, lenfositoz hakimdir. Sıvida adenozin deaminaz (ADA) >45 IU/L bulunması tanısal açıdan değerlidir (131). Plevra sıvısında ADA değerini yükselten diğer hastalıklar; mezotelyoma, romatoid artrit, lenfoma ve ampiyemdir. Santrifüj işlemi sonrası ARB boyama tanıda yararlı olabilir. Bu hastalarda yayma pozitifliği oranı düşüktür. Plevra biyopsisinde granülom görülmesi tanıyı doğrular. Transtorasik iğne ile biyopsi daha az invaziv bir örnek alma yoludur. Video-torakoskopi ile biyopsi ise hem parietal hem de visseral plevradan görerek biyopsi alma olanağı sağlar.

Ayırıcı tanıda parapnömonik efüzyon, pulmoner emboli, malign plevra sıvısı düşünülmelidir.

Tedavide, standart TB ilaç tedavisi 6 ay süreyle verilir. Kortikosteroidlerin yararsız olduğu yapılan karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmiştir (116, 117). Masif sıvı toplanması durumu dışında sıvının boşaltılmasının da tedavi sonucunu etkilemediği bilinmektedir.

Tüberküloz Ampiyem

Plevraya TB kavitesinin açılması ile ya da göğüs duvarında, kostada TB tutulumu ile olabilir. Ayırıcı tanıda bakteri ampiyemi düşünülmelidir. TB

mikroskopi ve kültür genellikle pozitiftir. Tedavide, TB ilaçlarına ek olarak tüp drenajı gerekebilir. Bazen göğüs duvarından kendiliğinden akıntı oluşturabilir.

7.2. TÜBERKÜLOZ LENFADENİTİ (132)

Toraks içinde mediastende ve hilusta, toraks dışında en sık boyunda olmak üzere aksillada, inguinal bölgede, karın içinde (mezenterik) ve diğer bölgelerde olabilir.

Lenf bezleri başlangıcta ayrı ayrı ve serttir. Daha sonra lenf bezleri hassas hale gelir, fluktuasyon verir, birleşmeler gösterir. Apseler ve kronik akıntılı sinüsler oluşabilir ve kronik püy akışı olabilir. Halsizlik, ateş, terleme gibi sistemik semptomlar az görülür ya da görülmez (132).

Tanı, iğne biyopsisi ya da cerrahi rezeksiyon ile alınan dokuların yayma, kültür ve histopatolojik tetkikler ile değerlendirilmesi sonucu konulur. Lenf bezinden yapılan iğne biyopsisi ile % 40-83, lenf bezi eksizyonel biyopsisi ile daha yüksek oranlarda tanı konulur (63). Yayma ve kültür pozitiflik oranı düşüktür. Mediasten lenf bezi büyümelerinde, mediastinoskopi ya da bronkoskopik iğne biyopsisi ile patolojik tanı konulabilir.

Ayrıca tanıda, sarkoidoz, lenfoma, lösemi, tularemii ve bakteriyel enfeksiyonlar, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları, HIV ve diğer virus enfeksiyonları, romatolojik hastalıklar, kedi tirmiği hastalığı ve lenf bezi büyümelerine neden olan daha birçok hastalığın olduğu akılda tutulmalıdır.

Standart 6 aylık tedavi uygulanır. Tedavinin takibi için, tanıdan itibaren belirli aralıklarla ve tedavi bitiminde ultrason yapılması önerilir. Cerrahi, tanı yanında, büyük lenf bezlerinin yarattığı rahatsızlığı azaltmada kullanılabilir.

Tedavi sırasında seyrek olarak lenf bezi boyutu aynı kalabilir, büyüyebilir, hatta yeni akıntılu lezyon gelişimi görülebilir. Bu durum, iyileşen bir hastada da olabilir. Lenf bezlerinde büyümeye, genellikle hastalığın nüksü ya da ilaç direnci olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca tanı için hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Mediastende lenfadenopati bronşlara bası yapabilir. Çevre dokulara da (damarlara, lenf damarlarına, göğüs duvarına, karın bölgesine) bası ve değişiklikler yapabilir. Çocukluk çağında lenf bezî basısı olan durumlarda komplikasyonları azaltmada kortikosteroid önerilmektedir.

7.3. KEMİK TÜBERKÜLOZU (127)

TB, kemik ve eklemleri tutabilir. En çok omurga ve ağırlık taşıyan kemiklerde (diz, kalça, ayak bileği) tutulum yapar. Genellikle tek eklemi tutar, seyrek olarak birden fazla yeri tutabilir: en sıkılıkla kalça ya da dizdedir, bunu ayak bileği, dirsek, bilek, omuz izler. Bazen kemikteki bir lezyon yumuşak dokuya açılıp soğuk apse yapabilir. Bu tür apseler, kaslar arasından yerçekimi ile hareket edebilir.

Vertebrayı tutan TB özel bir adla, "Pott Hastalığı" adıyla anılır. Alt toraks, lumbal ve lumbosakral bölgeleri daha sık tutar ve psoas apsesi yapabilir. Tedavi edilmezse felç edebilir. Keskin bir kamburluk (gibozite) oluşabilir.

Semptom ve bulguları, sırt ağrısı, rahat hareket edememe, spinal kord basisına bağlı ağrılar olabilir. Sistemik semptomlar sınırlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile nörolojik bulgular ve spinal kord basısı ile alt ekstremité paralizisi, giderek parapleji gelişebilir. Muayenede yerel duyarlılık, kas kasılması ya da kifoz saptanabilir.

Radyolojik olarak, vertebralların ön üst ve ön alt taraflarında erozyonlara yol açar. Böylece iki bitişik vertebranın önde kayba uğraması ile omurgada öne eğilme ve gibozite oluşabilir. Disk aralığı daralır. Bu bulgular yan akciğer ve bel filmlerinde görülebilirse de manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri çok daha fazla bilgi verir. İnce iğne aspirasyonu ve biyopsisi ile histolojik ve mikrobiyolojik inceleme yapılabilir. TB artrit tanısında sinovya biyopsisi ve aspirasyonu yapılabilir. Tanı, biyopsi ve mikobakteri incelemesi ile konulabilir.

Kemik-eklem tüberkülozunda standart ilaç rejimi ile 9 ay tedavi önerilir. Komplikasyon varsa, vertebralların stabil durusu bozulursa cerrahi gerekebilir (127).

7.4. TÜBERKÜLOZ MENENJİT (133)

Serebral tüberküلومun subaraknoid boşluğa açılması ile ya da basillin kanla yayılması sonucu gelişir. Kranial sinir felçleri olabilir. Tüberküلومlar ve damar tıkanmaları yerel nörolojik kayıplar ve nöbetlere yol açabilir. Tikayıcı hidrosefali gelişebilir. Spastik ve flask parapleji, spinal meninks tutulumu ile olabilir.

Semptomları; yavaş gelişen ya da aralıklı başağrısı, bilinçte azalma, ateş, kusma; giderek uyumda bozulma ve mental bozukluklardır. Yerel nörolojik bulgular ve nöbetler görülebilir. Sistemik semptomlar, subfebril ateş eşlik edebilir. Fizik muayenede, yerel nörolojik kayıplar saptanabilir. Ense sertliği, Kernig bulgusu pozitifliği (boyun fleksiyonu ağrılı), Brudzinski pozitifliği (boyun fleksiyona gelince dizlerde büükülme), kafa içi basınç artışı ile papil ödemi olabilir. Patolojik refleksler ortaya çıkabilir. Retinada tüberküller görülebilir.

TB menenjitin evreleri:

- I. Evre (Prodromal irritasyon): Nonspesifik bulgular; ateş, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, konuşma bozukluğu, konfüzyon, halsizlik ve iştahsızlık gözlenir.
- II. Evre (Kafa içi basınç artışı): Kuvvetli baş ağrısı, projektil kusma, epileptik nöbetler, Cheyne-Stokes solunumu görülür.
- III. Evre (Terminal evre-Paralizi ve koma): Rigidite, kas hipertonisi ile opistotonus, kranial sinir felçleri görülür. Hemiparazi olabilir.

Tanıda BOS incelemesi yapılır. BOS berrak ya da bulanık, BK: 500/mm³, önce PMNL, sonra lenfositler hakimdir. Protein artmıştır. Glukoz karakteristik olarak düşüktür. ARB sayısı düşüktür. Yayma pozitifliği: %5-37, kültür pozitifliği ise %40-80 oranında bulunur. Hızlı ve duyarlı bir kültür sistemine ihtiyaç vardır. BOS ADA değeri 6,5-11,4 U/L eşik değerinde %50-80 duyarlıdır (134). BOS bulgularının normal olması hastalığı dışlamaz. BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, TB menenjiti kuvvetle düşündürür. Kafa içinde tek ya da birden fazla tüberküломlar olabilir.

Tedavide standart rejim kullanılır; idamede HR kullanılır; 12 ay tedavi önerilir. Sistemik kortikosteroid önerilir. Nörolojik bulgular varsa özellikle bazal yapışıklıklar nedeni ile hidrosefali geliştiğinde ventrikülo-peritoneal şant uygulaması gerekebilir. Optik-kiazmatik araknoidit durumlarında cerrahi gerekebilir.

7.5. GENİTO-ÜRİNER TÜBERKÜLOZ (127)

Genellikle yaşlılarda olur, geç ortaya çıkar. Önce böbrek korteksinde görülür, böbrekten böbrek pelvisine, üretraya, mesaneye ve genital yola yayılır.

Semptomları: Dizüri, sık idrara çıkma, üreterde kolik (böğür ağrısı) olabilir. Steril piyürü vardır. Hematüri olabilir. Erkekte ağrılı bir scrotum kitlesi, prostatit, orşit ya da epididimit olabilir. Kadında pelvik enflamatuvar hastalığı taklit eden semptomlar olabilir. Belde alt bölgede ağrı ve şişlik (soğuk apse ile) olabilir. En sık görülen komplikasyonları; üreter obstrüksiyonu ve hidronefrozdur. Üreter tıkanıklığını görmek için, tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında ultrasonografi (USG)/ürografi önerilir.

Tanıda idrar kültürü, en az 3 erken sabah idrarı gönderilir. Biriktirilmiş idrar önerilmez. Beklemiş idrarın alkali hale gelmesi nedeni ile laboratuvara hızla ulaştırılması gereklidir.

Tedavide kısa süreli standart ilaç rejimi kullanılır. Üreter tıkanıklığı, harap olmuş böbreği çıkarma, büyük böbrek apsesini çıkarmada cerrahi gerekebilir. Tedavi yanıtı takibinde aylık idrar kültürleri önerilir.

Genital TB'de erkeklerde en sık epididim tutulur. Kadınlarda ise fallop tüpleri, endometrium, overler ve serviks tutulabilir. Seyrek olarak vajina ve vulva tutulur. Pelvik enflamatuvar hastalık, pelvik ağrı, menstrual düzensizlikler, ağrılı menstruasyon, vajenden akıntı görülebilir. Ektopik gebelik ve infertiliteye neden olabilir.

Tanı için kitle lezyonundan biyopsi ve kültür alınır. Kadınlarda ise endometrium veya servikal biyopsi örneklerinden; vajinal akıntı veya menstruasyon kanından bakteriyolojik ve histolojik inceleme yapılır.

Standart 6 aylık tedavi uygulanır.

7.6. MİLİYER TÜBERKÜLOZ (135)

TB lezyonu içerisindeki veya çevresindeki kan damarlarının hasarlanması sonucu kana karışan TB basilinin kan yoluyla yayılması sonucu oluşur. Genellikle yeni enfeksiyon sonrası olur. En sık dalak, karaciğer, akciğerler tutulur. Kemik iliği, böbrekler, santral sinir sistemi, böbreküstü bezi ve periton tutulabilir.

Semptomlar akut ya da kronik olabilir. Ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı, istahsızlık yanında akciğer semptomları da olabilir. Hepatosplenomegalı eşlik edebilir.

Akciğer filminde yaygın, eşit büyüklükte, yuvarlak interstiyel nodüler tutulum görülür. Nodüllerin çapı başlangıçta 0,5 mm iken tedavi edilmezse 3 mm'ye kadar çıkabilir.

Pansitopeni olabilir. Genellikle ALT, AST 2-5 kat yüksektir. Fundoskopide: Koroidal tüberküller olabilir.

Tanıda, balgam ya da bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında yayma ve kültür ile ARB saptanması önemlidir. Transbronşiyal biyopsi, tutulan organdan (beyin omurilik sıvısı, kemik iliği) alınan biyopsi örneklerinde bakteriyolojik ve histopatolojik incelemeler yapılır. Tanıda tipik klinik bulgular, radyolojik bulgular ve ateş, terleme varlığında tedaviye gecikmeden başlanması önerilir.

Standart 6 aylık tedavi önerilir. Çocuklar ve bağılıklığı baskılananlar (örneğin HIV/AIDS olanlar), tedaviye yavaş yanıt verenler ve ilaca dirençli TB olanlarda tedavi süresi uzatılabilir.

7.7. GASTRO-İNTESTİNAL TÜBERKÜLOZ (127)

Yayma pozitif hastanın balgamını yutması ile ya da ilk enfeksiyonda yayılmış basillerin aktivasyonu ile gelişir. En sık ileo-çekal bölge tutulur.

Semptom ve bulguları ağız ya da anusta iyileşmeyen ülserler, yutma zorluğu (ösefagus tutulumu ile), karın ağrısı (peptik ülsere benzeyen karın ağrısı mide ya da duodenum enfeksiyonu ile olabilir), malabsorbsiyon (ince barsak tutulumu ile), kronik diyare ya da hematokezya (kolon tutulumu

ile), subakut obstrüksiyon, sağ iliak bölgede kitle olabilir. Sistemik TB semptomları görülür.

Tanıda baryumlu ince ve kalın barsak incelemesi, kolonoskopi, ince barsak mukozasının biyopsi örneklerinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemesi önemlidir.

Ayırıcı tanıda ileo-çekal Crohn hastalığı, çekum kanseri, apendiks apsesi, lenfoma, tubo-ovariyan apse düşünülmelidir.

Standart 6 aylık TB tedavisi uygulanır. Barsak tikanıklığı, apse oluşumu, perforasyon durumunda cerrahi gerekebilir.

7.8. PERİTON TÜBERKÜLOZU VE TÜBERKÜLOZ ASİTİ (127)

Enfekte balgamın yutulması ile barsaklara ulaşan basillerin barsaklıarda oluşturduğu lezyonlar sonucu ülser ve fistüller gelişebilir. İnce barsak TB'den mezenterik lenf bezlerine yayılım ile periton TB ve TB asiti olabilir. Kanla yayılabilir.

Semptom ve bulguları genellikle yavaş gelişmekle birlikte, bazen akut da olabilir. Karın ağrısı, asit, abdomende mezenterik lenf bezlerinin yaptığı kitleler saptanabilir.

Komplikasyonları; kalın barsağa yapışan lenf bezleri barsak tikanıklığı yapabilir. Barsak, mesane ve karın duvarı arasında fistüller olabilir.

Tanıda alınan asit sıvısı genellikle saman sarısıdır. Eksuda niteliğindedir ve beyaz küre sayısı ağırlıklı olarak lenfositlerden oluşmak üzere ml'de 300'den fazladır. Asit sıvısında ADA değeri tanıda kullanılabilir. ADA eşik değeri 39 alındığında yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir (136). Ultrason, büyümüş mezenter ve retroperiton lenf bezlerini, asit sıvısını gösterebilir. Laparoskopi ile görerek biyopsi alınabilir. Tanıda zorlanılan olgularda laparatomı yapılabilir.

Ayırıcı tanıda kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliği, hipoproteinemi, malignansi düşünülmelidir.

Standart 6 aylık TB tedavisi kullanılır. Komplikasyon gelişmesi durumunda cerrahi yapılabilir.

7.9. KARACİĞER TÜBERKÜLOZU

Miliyer TB sırasında tutulum olabilir. Tek ya da birçok TB apsesi ya da kitlesi görülebilir.

Fizik bulgularda yerel duyarlılık, hepatomegali, sarılık görülebilir.

Ultrason ya da BT ile hepatomegali, kitle görülebilir.

Tanıda karaciğer biyopsisi alınır, bakteriyolojik ve histopatolojik inceleme yapılır.

Tedavide standart 6 aylık tedavi uygulanır.

7.10. PERİKARD TÜBERKÜLOZU

Patogenezde hematojen yayılım önemlidir.

Göğüs ağrısı, dispne, öksürük, kalp atımı azaldığı için halsizlik, ayaklarda şişme, asit, karaciğer büyümesi ile sağ üst karın ağrısı görülür. Semptomlar hafif olabilir. Fizik muayenede, taşikardi, kan basıncı düşüklüğü, paradoks nabız, juguler venöz basınç artışı, apeks atımı palpe edilemeyebilir, kalp sesleri az duyulur. Perikard sürtünme sesi, sağ kalp yetmezliği bulguları olan hepatomegali, asit, ödem saptanabilir.

Akciğer filminde, geniş ve yuvarlak kalp görülür. EKG'de taşikardi, ST ve T değişiklikleri ve düşük voltaj QRS kompleksi olabilir. Ekokardiyogramda perikard sıvısı, visseral ve parietal plevra arasında fibriller görülebilir. Toraks BT ile perikard sıvısı ya da kalınlaşması görülebilir

Tanıda, perikardiyosentez ile bakteriyolojik incelemeler yapılabilir. Yayma genellikle negatiftir (%1 pozitif); kültür pozitifliği ise %25-60'dır. Perikard sıvısında ADA değeri tanıda yardımcıdır, 35-40 U/L eşik değer alınır (137). Bazı olgularda perikard biyopsisi ya da perikardiyektomi yapılabilir.

Ayırıcı tanıda malignansi, bakteriyel perikard ampiyemi, hipotiroidizm düşünülmelidir.

Tedavide, standart 6 aylık rejim uygulanır. TB tedavisi ile birlikte sistemik kortikosteroid tedavisi daha önce öneriliyordu (137). Plasebo

kontrollü randomize kontrollü büyük bir çalışmada 1.400 hastanın steroid tedavisinin, mortalite, kalp tamponadı ya da konstriktif perikardit açısından fark oluşturmadığı görülmüştür (110). ATD bu çalışmayı esas alarak perikard TB'de steroid tedavisini önermemeye kararı almıştır (11). DSÖ ise hala steroid kullanmayı önermektedir (5). Bu rehberde, perikard TB'de sistemik steroidin bazı durumlarda kullanılması önerilmektedir: Fazla miktarda perikard sıvısı varlığında, erken konstriksyonun bulguları varsa, tamponad gelişiyorsa ya da benzer enflamatuvlar yanıtın fazla olduğu durumlarda kullanılabilir. Kardiyak tamponad var ise, perikardiyosentez yapılır. Perikard sıkıştırması varsa cerrahi düşünülür.

8.

İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ

8. İLACA DIRENÇLİ TÜBERKÜLOZ

RD/ÇİD/YİD-TB hastaları, TB kontrolünün önemli bir konusudur. Uzun süre balgam pozitifliğinin devam etmesi, bulaştırmanın da uzun sürmesine neden olur. İlaçları uzun süre kullanmak gereklidir ve bu tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri çok fazladır; bu nedenlerle hastaların takip dışı kalma oranı çok daha yüksektir. Bu hastalara erken tanı konulması, etkili ve doğru bir tedavi rejiminin başlanması ve uzun süreli tedavinin sürdürülüp tamamlanması büyük bir sorunlar bütünü oluşturur.

Ülkemizde ilaca dirençli TB hastaları 1990'lı yıllarda beri tedavi edilmektedir.

- RD/ÇİD/YİD-TB hastasının tedavisi konusunda karar vermesi gereken kurumlar, ülkemizdeki göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastaneleridir (Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa ve İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri).
- Üniversiteler, göğüs dışı eğitim ve araştırma hastaneleri, göğüs hastaneleri, dispanserler ve diğer tüm kurumlar ve hekimler bu hastaları ilgili hastanelere göndermelidirler.
- Burada sayılan 4 hastane dışında üçüncü basamak sağlık kurumlarında RD/ÇİD /YİD-TB tedavisi başlanması zorunlu ise tedaviye başlamadan RD/ÇİD/YİD-TB konusunda uzman bu 4 hastaneden birisinden konsültasyon yapılması gereklidir.
- Yukarıda belirtilen 4 eğitim tipi göğüs hastanesi dışında en az 20 TB yatağı olan ve yılda 10'un üzerinde RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi verebilecek olan üniversite hastanesi de RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi yapabilir.

İlaca dirençli TB yönetimi de ulusal TB kontrol programı (UTP) çerçevesinde sistematik olarak ele alınır. UTP çerçevesinde ele almak; DGTS'nin ilaç direnci olan hastaları da kapsamasını, tanı ve takipte kültür sonuçlarının kullanılmasını, ilaç duyarlılık testlerinin uygulanmasını, ilaca dirençli TB'den şüphelenilen hastaların ilgili merkezlerden birine sevkini ve bu merkezlerde tedavi kararlarının verilmesini, ikinci seçenek TB ilaçlarının düzenli teminini ve dağıtmını, ilaç direnci olan hastaların

program çerçevesinde gözetimli tedavisini, bu hastaların kayıt ve değerlendirmesini içermektedir.

Ülkemizde ikinci seçenek TB ilaçları Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz sağlanmaktadır. Bu ilaçlar, tanı konulan her bir hasta için, talep eden VSD'ye TBDB tarafından bireysel dozlarda gönderilmektedir.

TB tedavisindeki temel ilkeler ilaca dirençli TB hastalarında da geçerlidir. En önemli konu, kür sağlayıcı ve nüks gelişmeyecek bir tedavi rejimi uygulamaktır. Hastalara en hızlı yöntemle tanı konulmalıdır. Tedaviyi gözetimli olarak sürdürmek ve hastayı düzenli izleyip tedavisi tamamlamak dirençli hasta tedavisinde daha önemlidir. Bunun için tedaviye başlayan, tıbbi kararları veren ve hasta takiplerini yapan ilgili uzman hastane ile verem savaşı dispanseri ve il sağlık Müdürlüğü sıkı bir işbirliği yapmalıdır.

Bu hastaların daha uzun süreler bulaşıcı olduklarından ya da genel durumları izin vermediğinden işe dönmeleri zaman almaktadır; bu da ekonomik sıkıntılara neden olmaktadır. Ayrıca, uzun süreli tedavi süresince takiplerini yapan hastaneye gidip gelmeleri nedeniyle hastanın ve ailesinin sosyal ve ekonomik desteği ihtiyacı vardır.

- Herhangi bir TB hastasında kür sağlayacak ve nüks gelişmeyecek tedavi rejimi oluşturmak konusunda şüphe varsa, hastaya zarar vermemek için dirençli TB tedavisi yapan uzmanlaşmış bir merkeze sevk etmek en uygun davranıştır. Sevk edilemeyecek durumda olan ya da başka bir kurumda tedavisi zorunlu olan hastalarda, dirençli TB tedavisi yapan bir merkezden konsültasyon yapılmalıdır. Hastanın iyileşmesi, kür sağlanması için son şansı olan tedavi ilaçlarına direnç gelişmesi önlenmelidir.
- **Dirençli TB hastalarının tedavilerinin mutlaka gözetimli olarak yürütülmesi gereklidir.** İkinci seçenek ilaçlar kullanılıyorsa, günde iki seferde ilaçlar içirildiğinden, günde iki kez DGT uygulanmalıdır. Bu hastada DGT'yi uygulamak VSD'nin en önemli işlerindendir. Her hastayı, DGT yapacak bir kişiyle ilişkilendirmek ve onun DGT yapmasını sağlamak başarıda önemli olabilir. Bunun için, bu hastaların tedavisine başlayan ve kontrollerini yapan kurumlar ile ilgili dispanserler arasında çok sıkı bir işbirliği gereklidir.

8.1. İLAÇ DİRENCİ GELİŞİMİ MEKANİZMASI VE TANIMLARI

İlaç direnci, TB basilinin genetik mutasyonları sonucu oluşur. Doğada, bu mutasyonlar son derece düşük oranda ortaya çıkar. Tedavide yapılan hatalar nedeniyle bu mutasyonlar, klinikte anlamlı oranlara ulaşır. Tedavideki hatalar, standart ilaç rejimlerinin kullanılmaması, yetersiz ilaç kombinasyonu ve dozları, düzensiz ilaç kullanımı, iyileşmeyen rejime ilaç ekleme, düşük doz ilaç kullanımı ya da hastanın gastrointestinal emilim sorunları, kullanım süresi geçmiş ya da uygun koşullarda saklanmamış ilaçların kullanımı gibi insan ürünü hatalar, klinikte dirençli TB'nin ortayamasına neden olur.

Dirençli TB hastaları da basili bulaştırmaktadır; basiller dirençli olduğu için bu basili alıp enfekte olanlar da ilaca dirençli basille enfeksiyon olurken, hastalananlarda da ilaca dirençli TB görülmektedir. Bu nedenle dirençli TB, sadece o hastanın sorunu olmayıp aynı zamanda toplum sağlığını tehdit eden bir sorundur.

Tablo 15. İlaç Direnci İle İlgili Tanımlar (77)

İlaca dirençli olgu	En az bir TB ilaçına dirençli basille hastalanmış olgu.
Yeni olgularda ilaç direnci	Yeni olguda, yani daha önce TB ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış hastada görülen ilaç direnci.
Tedavi almış olgularda ilaç direnci	Hastanın daha önce bir aydan uzun süre kullanmış olduğu ilaca karşı saptanan dirençtir (Tedaviden önce duyarlılık testi yapılmamışsa, bu ilaç direncinin en baştan mı var olduğu, yoksa tedavi sırasında mı geliştiği bilinemez)
Rifampisin direnci (RD)	RİF, tüberküloz tedavisinin en önemli ilaçıdır; direnç gelişince tedavisi zorluk göstermektedir. Son yıllarda tek RD saptayan moleküller test olması değerlendirilir.
Çok ilaca direnç (ÇİD) (İngilizce'de "multidrug resistance: MDR")	Hem İNH'ya hem de RİF'e direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.
Ön-yaygın ilaç direnci (Ön-YİD) (İngilizce'de "pre-extensive drug resistance: Pre-XDR")	ÇİD'e ek olarak, bir kinolona ya da bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır.
Yaygın ilaç direnci (YİD) (İngilizce'de "extensive drug resistance: XDR")	ÇİD'e ek olarak, bir kinolona ve bir parenteral ilaca (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.

8.2 İLAÇ DİRENCİNDEN ŞÜPHELENMEK VE SEVK

RD/ÇİD/YİD-TB'den şüphelenilmesi gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Önceden tedavi görmüş olgu (tedavi başarısızlığından gelen olgularda ilaç direnci en yüksektir; nüks ve takip dışı kalıp dönen olgular da direnç şüphesi ile sevk edilir/hızlı R direnci çalışılır).
2. İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkeleri)
3. Dirençli TB hastası ile temas öyküsü olması
4. Düzensiz tedavi almış hasta
5. Önceden tedavi görmüş bir hasta ile temas öyküsü olması
6. Tedavinin üçüncü ayının sonunda hala yayma pozitif hasta
7. Tedavi sırasında hastanın iyileşmediğine karar verilmesi

RD/ÇİD/YİD-TB şüphesi ya da tanısı olan hastalar, dirençli TB merkezlerine sevk edilir. Bu merkezler, TB hastalarını değerlendirmede, doğru tedavi rejimini belirlemekte, bu hastaların izleminde, yan etkilerle başetmede bilgi ve deneyime sahiptirler. Ayrıca, bu merkezlerin yetkin TB laboratuvarları, hastaları uzun süre yatırma ve cerrahi uygulama olanakları vardır.

Sevk İşlemi: Sevk edilirken il sağlık müdürlüğüne ve hasta nakli yapıldıktan sonra TBDB'ye bildirimi yapılır.

1. VSD hekimi tarafından referans hastaneye bilgi verilir. Randevu alınarak sevk tarihi belirlenir.
2. Hastanın bakteriyolojik durumunu göre sevk aracı belirlenir. Halen ARB pozitif ise ambulansla sevk edilmelidir.
3. VSD hekimi tarafından hastanın ikinci basamaktaki doktoru (göğüs hastalıkları, enfeksiyon ya da pediatri uzmanı) aranır ve sevk için gerekli bilgiler verilir. Bu bilginin içerisinde hastanın T.C. kimlik numarası, sevk nedeni, sevk tarihi ve doktor adı yer alır. İkinci basamak tarafından hastanın ambulans ile nakil edilmesi için “nakil formu” doldurularak 112'ye fakslanır. Ayrıca sevk edilirken hastanın

hastanedeki tüm sonuçları ve kısa epikrizi hazırlanarak ambulans ile ilettilmelidir. VSD hekimi tarafından 112 aranarak bilgi verilir. Referans hastanedeki doktorun telefonu, adı ile hangi amaçla sevk edileceği bilgileri paylaşılır.

4. Hastanın nakil işlemleri esnasında 112 personeli için gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri de anlatılır. Bulaştırıcı hastaya cerrahi maske, personel ve sağlıklı kişilere solunum maskesi takılır.
5. Hastaya bilgi verilir. Hastanede yatıyor ise, belirtilen tarih ve saatte hastaneden alınarak, evinde ise, evinden 112 ile alınarak sevki sağlanır. Hastanın nakil esnasında cerrahi maske takması önerilir.
6. Hastanın VSD'deki dosyasının fotokopisi, laboratuvar sonuçları ve sevk nedenini içeren epikrizi hazırlanarak, hastanedeki epikrizi ile birlikte referans hastaneye hasta ile birlikte gönderilir.

8.3. DİRENÇLİ TEDAVİ MERKEZİNDE YAPILACAKLAR

RD/ÇİD-TB şüphesi ile sevk edilen hasta, dirençli tedavi yapan hastaneye yatırılır. Zorunlu nedenler varsa, hastanın tedavisi ayakta da başlanabilir. Uygulanacak tedaviye dirençli tedavi yapan merkezde karar verilir. Hastayı değerlendirme şu şekilde yapılır:

- **Önceki tedavi ve bakteriyoloji öyküsü:** Hastadan ve kayıtlarından (VSD, hastane ve diğer kurumlardaki); önceki tedavi öyküsü, kullandığı ilaçlar ve süreleri, tedavi sırasında klinik, radyolojik ve bakteriyolojik seyri, kültür sonuçları, ilaç duyarlılık test sonuçları, düzenli ilaç içip içmediği (öykü, ilaç verilme tarihleri ve DGT formları incelenerek) öğrenilir ve kaydedilir.
- **Kaynak olgu:** Kaynak olgu varsa, onun da kayıtları elde edilir; İDT sonuçları, tedavi öyküsü, klinik-radyolojik-bakteriyolojik seyri ve tedavi sonuçları öğrenilir ve kaydedilir.
- **Klinik:** Hastanın ayrıntılı klinik öyküsü, öz ve soy geçmişi, fizik muayenesi, vital bulguları, boy ve kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedilir. Hastaların tedavisine başlarken, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kan biyokimyası (karaciğer ve böbrek

fonksiyon testleri, kan şekeri, elektrolitleri), idrar tetkikleri, akciğer iki yönlü filmi alınır. Tiroid fonksiyonları, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, odyogramı, HbA1c tetkiki istenir. HIV, hepatit belirteçleri, doğurgan çağdaki kadın hastada gebelik testi istenir.

- **Konsültasyonlar:** Psikolog, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı konsültasyonu istenir. Hastalarda ciddi yan etkiler olabileceğinden bu değerlendirmeler asgari gerekli unsurlardır. Gerekirse hastanın bulgularına göre ek tetkikler ve konsültasyonlar yapılır. Kayıt tutulur.
- **Mikrobiyolojik tetkikler:**
 - Hastaya hızlı moleküler test ile R ya da HR direnci çalışılır. Bunun sonucu ile hızla uygun tedavi başlanır.
 - R direnci varsa, moleküler yöntemle kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır.
 - Katı ve sıvı besiyerlerine yapılan ekimlerde üreyen kültür örneğinde TB – TDM ayımı test edilir.
 - Fenotipik İDT ile HRSE direnci çalışılır.
 - R direnci varsa fenotipik İDT ile ikinci seçenek TB ilaçlarına ve Z'ye duyarlılık testi de yapılır.

Birinci seçenek ilaçlara duyarlılık testinin tedavi başlangıcında her hastaya yapılması idealdir. Hasta yönetimindeki yeri yanında, İDT, ülkede uygulanan TB kontrol programının değerlendirilmesi ve ilaç direnç surveyansı için de gereklidir. Başlangıçta İDT yapılmış olsun ya da olmasın, hastada 3 ay sonra kültür pozitifliği saptanırsa bu kültürden de İDT yapılır.

Hastanın sevk nedenine göre yapılacaklar konusunda öneriler:

1. RD/ÇİD-TB saptanarak gelmiş hastada:
 - a. ÇİD-TB tedavisine hemen başlanır.
 - b. Moleküler yöntemle R ya da HR direnci, kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır.
 - c. Kinolon ve parenteral ilaçlardan en az birine direnç varsa uzun süreli; ikisi de duyarlı ise kısa süreli ÇİD-TB tedavisi verilir.

- d. Hastada fenotipik İDT sonuçları çıkışınca tedavi uygun şekilde düzenlenir.
2. Aşağıdaki gruplarda yapılacaklar ortaktır:
- Tedavi başarısızlığı, nüks, takip dışı kalıp dönen olgu olması,
 - İlaç direnci yüksek yerde belirli bir süre bulunmuş olması (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkelerinden gelmiş olması),
 - Dirençli TB olan bir hasta ile temas öyküsü olması,
 - Düzensiz tedavi almış olması,
 - Önceden tedavi görmüş aktif bir hasta ile temas öyküsü olması durumlarında:
 - a. Önceki İDT sonuçları değerlendirilir, hasta ile birlikte gelmemişse öğrenilir. R/HR direnci moleküler yöntemle çalışılır.
 - b. R direnci varsa ÇİD-TB tedavisine başlanır. İlaç direnci yoksa HRZE, bir ya da daha fazla ilaç direnci varsa uygun tedavi başlanır.
 - c. R direnci varsa moleküler yöntemle kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır. Kinolon ve parenteral ilaçlardan en az birine direnç varsa uzun süreli; ikisi de duyarlı ise kısa süreli ÇİD-TB tedavisi verilir.
 - d. Hastada fenotipik İDT sonuçları çıkışınca tedavi uygun şekilde düzenlenir.
3. Tedavinin üçüncü ayında ve sonrasında yayma pozitifliği ile gelen hastada üç olasılık söz konusudur: İlaçlarını düzenli içmemiş olabilir; yayma pozitif, kültür negatif olabilir ve gerçekten ilaç direnci olduğundan tedavi başarısız olabilir. Bu hastada:
- a. İlaçlarını düzenli içip içmediği öykü ile ve DGT formu da incelenerek değerlendirilir.
 - b. Önceki İDT sonuçları değerlendirilir, hasta ile birlikte gelmemişse öğrenilir. R/HR direnci moleküler yöntemle çalışılır.
 - c. R direnci varsa ÇİD-TB tedavisine başlanır. İlaç direnci yoksa HRZE, bir ya da daha fazla ilaç direnci varsa uygun tedavi başlanır.
 - d. R direnci varsa, moleküler yöntemle kinolon ve parenteral ilaç direnci çalışılır. Kinolon ve parenteral ilaçlardan en az birine direnç varsa uzun süreli; ikisi de duyarlı ise kısa süreli ÇİD-TB tedavisi verilir.

- e. Hastada fenotipik İDT sonuçları çıkınca tedavi uygun şekilde düzenlenir.
- f. İlaçlara duyarlı ve yayma pozitif, kültür negatif olan hastada kültürlerle takip yapılır. Klinik ve radyolojik iyileşmesi varsa, aynı tedavi sürdürülerek kültür sonuçları beklenir.
4. Klinik kötüleşme nedeniyle sevk edilen hasta [Klinik kötüleşme, tedavi altında TB semptomlarında artış, özellikle kilo kaybı, ateşin devam etmesi, sedimentasyon yüksekliği, radyolojik bulgularda kötüleşme, laboratuvar bulgularında katabolik durumu gösterir bulguların olması (albümin düşmesi, aneminin artması, başlangıçta yüksek olan trombosit düzeyinin düşmemesi) ile kendini gösterir]. TB tedavisinde klinik iyileşme beklenir. **Klinik iyileşme yerine kötüleşme olması önemlidir. Hastanın zarar görmemesi için gecikmeden uygun tedavi kararı verilmelidir.** Bu hastalarda paradoks reaksiyon olup olmadığı da değerlendirilmelidir.
- a. Klinik kötüleşmeyi açıklayan başka bir hastalık saptanırsa onun tedavisi yapılır.
- b. Klinik, radyolojik olarak değerlendirilir. Başka hastalığı olup olmadığı araştırılır. Üç kez balgam yayma ve kültür istenir.
- c. Paradoks reaksiyon olup olmadığı değerlendirilir.
- d. Önceki İDT sonuçları varsa değerlendirilir.
- e. Hastadan R/HR moleküler duyarlılık testi istenir.
- f. Klinik kötüleşme TB'ye bağlı ise moleküler yolla R/HR direnci saptanırsa ÇİD-TB tedavisi başlanır. Fenotipik İDT sonucu beklenir ve uygun tedavi yeniden düzenlenir.
- g. Moleküler İDT ile HR duyarlı ise, tedaviye devam edilir ve ayda 2-3 kez alınan yayma ve kültür ile yakın takip yapılır.

Tüberküloz ilaçları arasında çapraz direnç:

- AMK direnci KAN direncine yol açar, tersi de doğrudur.
- SM direnci, AMK, KAN, KAP direncine yol açmaz.

- AMK ve KAN direnci olanlar KAP'a dirençli olabilir ya da olmayabilir.
- Bir kinolona direnç geliştiğinde diğer bütün kinololnlara direnç vardır, fakat bu çapraz direnç tam olmayıpabilir. Ofloksasine dirençli bazı suşlar moksifloksasine duyarlı olabilir.
- RİF dirençli suşların yaklaşık %80'i RBT'ye de dirençlidir. RBT dirençlilerin tümü RİF dirençlidir.
- Düşük düzey İNH direnci varken ETH ile çapraz direnç olabilir.

RD DIŞI İLAÇ DİRENCİ DURUMLARINDA TEDAVİ

- S, E ya da SE direnci varlığında (HRZ duyarlı ise) 2 ay HRZ ve 4 ay HR tedavisi yeterlidir.
- Tek İNH direnci ya da İNH+SM direnci
 - idamede HRE kullanılır ve tedavi süresi 9 aya tamamlanır (Ülkemizde 2003 yılından beri kullanılan tedavi rejimidir)
- İNH ve EMB direnci birlikte
 - İNH, RİF, PZA, SM ve kinolon başlanır, idamede HR + kinolon, 9 ay
- İNH ve PZA direnci birlikte
 - RİF, EMB, SM ve kinolon, iki ay, idame tedavi HRE, kinolon 10 ay.
- İNH, EMB ve PZA ya da İNH, EMB, PZA ve SM
 - İlk 2-3 ay için RİF, kinolon, oral ikinci seçenek ilaç ve parenteral ilaç; parenteral ilaç kesildikten sonra idamede 9-12 ay tedavi
- PZA direnci (M. bovis'te de görülür)
 - İNH, RİF, EMB, SM ile 2 ay, idamede HR ile 7 ay

8.4. RD/ÇİD-TB TEDAVİSİ

RD/ÇİD-TB saptanan hastalarda majör ilaçlarla tedavi yapılmaz. RD/ÇİD-TB saptandığı zaman, birinci seçenek ilaçlarla TB tedavisi sonlandırılır ve ikinci seçenek ilaçlarla tedaviye başlanır. Moleküler ve fenotipik yeni ilaç duyarlılık sonuçları因此ca tedavi rejimi yenilenir.

ÇİD-TB tedavisinde kısa süreli ya da uzun süreli rejim uygulanır. RD saptanmış hastada kinolon ve parenteral ilaç direnci moleküler yöntemle hızla çalışılır. Kinolon ya da parenteral ilaç gruplarından birine direnç varsa uzun süreli tedavi rejimi; ikisi de duyarlı ise kısa süreli tedavi rejimi uygulanır.

Kısa süreli rejim (138):

Kısa süreli tedavi rejimi 9 ay sürelidir.

- Başlangıç dönemi: İlk 4 ay: Amikasin, yüksek doz İNH, protonamid, moksifloksasin, etambutol, pirazinamid, klofazimin (AMK, yüksek doz H, PTH, MOKS, E, Z, KLF). Bakteriyolojik konversiyon sağlanamazsa bu 4 aylık başlangıç dönemi 6 aya kadar uzatılabilir.
- İdame dönemi: 5 ay süreyle moksifloksasin, etambutol, pirazinamid, klofazimin (MOKS, E, Z, KLF).

Kısa süreli ÇİD-TB tedavisi verilemeyenlere ya da tedavi sürerken ilaç direnci çıkanlara uzun süreli ÇİD-TB tedavisi verilir.

Kısa süreli ÇİD-TB tedavisine başlama kriterleri şunlardır:

- Primer R ya da ÇİD TB tanısı olan
 - Kinolon ve parenteral ilaç direnci olmayan
 - Daha önce ikinci seçenek TB ilacı kullanmamış olan
 - Standart önerilen tedavi rejimini kullanacak olan hastada başlanır.
- Tedaviye alınmayacağı grup: Gebeler, akciğer dışı TB, kreatinin klirensi <30ml/dk

Uzun süreli rejim (6):

Kısa süreli tedavi rejimi verilemezse uzun süreli rejim başlanır. Bu tedavi rejiminde:

- Hastanın tedavi öyküsü, ilaç duyarlılık testi sonuçları, kaynak olgu varsa onun ilaç duyarlılık testi sonuçları, yaşadığı yerdeki ilaç direnci durumu göz önüne alınarak her olgu için bireysel tedavi rejimi planlanır.
- ÇİD-TB hastasının rejiminde bir parenteral ve bir kinolon olmak üzere en az 5 aktif ilaç yer alır (İlaç duyarlılık testinde duyarlı olan ve daha önce kullanmadığı ilaçlar **aktif ilaç** olarak kabul edilirken, daha önce kullandığı fakat **İDT'de** duyarlı bulunan ilaçlar **aktivitesi şüpheli ilaç** olarak değerlendirilir. Hem dirençli hem de daha önce kullanmış olduğu ilaçlar **inaktif ilaç** olarak kabul edilir). “Dirençli TB tedavisinde ilaçların gruplandırılması” başlığı altında yer alan 5 grup ilaçtan tedavi rejimi belirlenir. Çapraz ilaç direnci dikkate alınmalıdır. İlaç dozları hastanın kilosuna göre ayarlanır. Tedavinin başlangış ve idame dönemleri Tablo 17'de belirtilmiştir.

Tablo 16. Dirençli TB Tedavisinde İlaçların Gruplandırılması

DSÖ tarafından TB ilaçları 5 gruba ayrılarak, ÇİD-TB tedavisi için öneriler belirtilmiştir (6).

Grup A. Kinolonlar (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır).

- Levofloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin

Grup B. İkinci grup enjeksiyon ilaçları (Bu gruptan tedavide bir ilaç kullanılır).

- Amikasin, Kapreomisin, Kanamisin

Grup C. Diğer temel ikinci seçenek ilaçlar (Yeterli bir tedavi rejimi oluşturmak için bu gruptan 2-4 ilaç kullanılır).

- Etyonamid/Protonamid, Sikloserin/Terizidon, Linezolid, Klofazimin

Grup D. (Yukarıdaki ilaçlar yetersizse D2, D3'ten ilaçlar eklenir).

- D1. Z, E, Yüksek doz H
- D2. Bedakuilin, Delamanid
- D3. PAS, İmip/Cilast., Meropenem, Amoks/Klavulanat, Thioasetazon

Tablo 17. Uzun Süreli ÇİD-TB Tedavisinin Evreleri

	Süre	Özellikler
Başlangıç dönemi	En az 4 ay süresince balgam kültürleri sürekli negatif olana kadar	<ul style="list-style-type: none"> Yan etkilerin yakın takibi En azından beş ilaç kullanılmalı Parenteral ilaç içeren rejim olmalı
İdame dönemi	Kültür negatifleşikten sonra 18 ay daha tedavi sürdürülerek toplam süre belirlenir	<ul style="list-style-type: none"> Daha az yan etki Genellikle sadece oral ilaçlar

Dirençli hastada **balgam konversiyonu** tanımı, en az 30 gün aralarla alınmış iki grup balgamın kültürleri negatif saptandığında ilk negatifliğin olduğu tarih olarak belirtilir.

DIRENÇLİ TB İLAÇLARININ YAN ETKİLERİ

Dirençli TB tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri çoktur ve çeşitlilidir. Bunların ayrıntıları için Ek 5- TB ilaçları bölümüne bakılabilir.

Tablo 18. İkinci Seçenek TB İlaç Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri (Bakınız Ek 5)

İlaç	Normal erişkinde günlük doz	Önerilen düzenli izlem	Yan etkiler
Amikasin (AMK) Kanamisin (KAN) Kapreomisin (KAP)	15 mg/kg, (maksimum 1gr) (AMK: İV; KAN, KAP: İM)	Vestibüler fonksiyon, odyometre, kan üre nitrojeni, kreatinin, elektrolitler	İşitme, vestibüler ve böbrek toksisitesi. Mükünse gebelikte kullanılmaz
Etyonamid (ETH) Protonamid (PTH)	15-20 mg/kg, (2 dozda) (maksimum 1gr)	Karaciğer enzimleri, glukoz, TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık, hepatotoksitesi, nörotoksisite, endokrin etkiler, hipoglisemi. Gebelikte kullanılmaz

Tablo 18 Devamı

İlaç	Normal erişkinde günlük doz	Önerilen düzenli izlem	Yan etkiler
Para-amino salisilik asit (PAS)	150mg/kg, (2-4 dozda) (maksimum 12gr)	Karaciğer enzimleri, elektrolitler, TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipokalemi, hipotiroidizm. Aspirin alerjisi varsa kaçının.
Sikloserin (CYC), Terizidon (TRD)	15-20mg/kg, (2 dozda) (maksimum 1gr)	Mental durum	Epilepsili, mental yetmezlikli hastalarda ya da alkolizmde kullanmayın. Piridoksin eklenir.
Ofloksasin (OFL)	15-20mg/kg, (2 dozda) (maksimum 800 mg)	Karaciğer enzimleri, semptomlar	Gastro-intestinal rahatsızlık, başağrısı, anksiyete, titremeler.
Levofloksasin (LEV)	500-1000 mg (1 dozda) (<5 yaş, 15-20mg/kg, iki dozda; ≥5 yaş 10mg/kg, bir dozda)		
Moksifloksasin (MOKS)	400 mg (1 dozda)		
Rifabutin (RBT)	5 mg/kg (300 mg) (tek dozda)	Karaciğer enzimleri, tam kan sayımı	Karaciğere toksite, uveit, trombositopeni, nötropeni, ilaç etkileşimleri
Klofazimin (KLF)	100-300 mg, (tek dozda)	Maküler pigment değişiklikleri, semptomlar	Cilt renk değişimi, iktiyozis, iştah kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, periferik nöropati, nadir oküler değişiklikler
Linezolid (LNZ)	600 mg (tek dozda)	Tam kan sayımı	Miyelosupresyon (anemi, lökopeni, trombositopeni), periferik nöropati, optik nöropati

CERRAHİ TEDAVİ

- ÇİD-TB tedavisinde tıbbi tedaviye ek olarak cerrahi tedavi yardımcı olabilir.
- Cerrahi müdahale için, lokalize hastalık olması, lezyonun operasyonla çıkarılabilen olması ve tahribatın boyutu hasta seçiminde kullanılır. Tedavi rejiminin zayıf olduğu ve nüks ya da başarısızlık olasılığı yüksek olan hastalarda cerrahi olanakları zorlanır.
- Solunum kapasitesinin cerrahi sonrasında yeterli olması gereklidir. Bu amaçla, toraks bilgisayarlı tomografisi, solunum fonksiyon testi (SFT) ve gerekirse cerrahi sonrası 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmi (FEV1) belirlemeye perfüzyon sintigrafisi yapılır. Kardiyopulmoner egzersiz testleri ile hastanın egzersiz kapasitesi ölçülebilir.
- Cerrahi tedavide bakteriyolojik yük minimuma indiği zaman, genellikle tedavinin 3-4. ayları tercih edilir.
- ÇİD-TB cerrahisini, ÇİD-TB cerrahisinde uzman bir ekibin yapması gereklidir.
- Cerrahi işlemde lop ya da akciğerin bütünlüklü rezeksiyonu tercih edilir. Cerrahi sonrası, tıbbi tedavi sürdürülür.

8.5. BULAŞTIRICILIĞIN SONA ERMESİ

RD/ÇİD/YİD TB hastalarında bulaştırıcılığın sona erdiğine, düzenli tedavi almış ve semptomlarında azalma olan hastada farklı günlerde alınmış 3 örneğin kültürünün negatif olması ile karar verilir.

8.6. HASTANIN TABURCULUĞU

RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi başlanan hastaya, hastaneden taburcu edildiği gün 10 günlük ilacı verilir. Verilen bu ilaçlar, her içim için ayrı poşetlerde hazırlanır. Sabah ve akşam poşetleri ayrı ayrı hazırlanır ve etiketlenir. Hastanın kullanacağı ilaçlar için ilaç kullanımını bildirir rapor verilir. TBDB tarafından temin edilen ilaçlar için, hastaya verilen raporda “bu ilaçlar, Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilir” ifadesi eklenir.

Hastane çıkış özette, yapılan tetkikler, ilaç duyarlılık testi, tedavi kararı, hastanın yaşadığı sorunlar, tedavi ile ilgili karşılaşılan zorluklar, VSD'de kullanacağı ilaçlar ve kontrole gelmesi gereken tarih yazılır.

Hastanın taburculuk bildirimi yapılır. Bu bildirim TB hastalarının rutin bildirimi yanında TBDB'ye de yapılır.

8.7. KONTROLLER

Başlangıç döneminde (paranteral tedavide) hasta her ay, idame döneminde iki ayda bir tedaviye başlanan hastanede kontrole çağrılır.

- Kontrollerde hastanın ilaçlarını düzenli içip içmediği ve yan etkileri özellikle sorulur; kaydedilir.
- Başlangıç dönemindeki aylık kontrollerde, klinik, radyolojik ve bakteriyolojik değerlendirme yapılır: 2-3 balgam yayma ve kültürü, akciğer filmi, hemogram, biyokimya, ESH, tiroid fonksiyon testleri, odyometri tetkikleri yapılır. Tedavi uyumu, yan etki, semptom sorgulaması, kilo ölçümü ve fizik muayenesi yapılır. Bulgular kaydedilir. Kilo artışı ilaç doz ayarı gerektirirse yapılır.
- İdame dönemindeki kontrollerde odyometri dışındakiler yapılır.
- Kontrollerde gerekirse hasta kısa ya da uzun süreli yatırılabilir.
- Yan etkiler, ilaçlara tahammülsüzlük, ilaç eksikliği ya da başka nedenle ilaç değişikliği gerekirse, yeni ilaç bileşiminin kür sağlayacak ve nüksü önleyecek bir özellikte olması gereklidir.
- Taburculukta ve kontrollerde, hastane tarafından yazılan çıkış özeti ve hekim notlarında kontrol süresi veya tarihleri yazılır. Bu tarihlerde hastanın kontrole gitmesini VSD hekimi sağlar.
- Hastanın kontrole gidiş ve dönüşünde karşılıklı yazılı iletişim gereklidir. Kontrole gönderen dispanser, yazdığı notta, hastanın ilaç içme düzenini, yaşanan sorunları, yapılan laboratuvar tetkiklerini ve hastaneden yanıt beklediği soruları belirtir. Hastane ise özet olarak kontrol sonuçlarını, önerdiği tedaviyi, takipte dikkat edilmesini önerdiği konuları, VSD'den

sorulan sorulara yanıtları, kontrole gelmesini uygun gördüğü tarihi yazılı olarak belirtir.

- Hastanın kontrole gidip gelmesi için gereken harcamalar için destek sağlanmaya çalışılır.

8.8. TEDAVİNİN SÜRDÜRÜLMESİNDE VSD'NİN GÖREVLERİ

- Hastaneden gelenler de dahil hasta bilgilerinin kaydı,
 - Yeni tedavi başlanmış hastanın kaydı yapılır. Tedavi sürerken başlangıç ilaç direnci nedeniyle yeni tedaviye geçilmişse, başlangıç olgu tanımı sürdürülür; ilaç direnci tedavi sırasında alınan balgamda saptanırsa ya da ilk tedavinin 5 ayında yayma pozitifse “tedavi başarısızlığı” olarak kaydedilir.
- Hastanın ilaçlarının temini:
 - Hastaneden taburcu edilirken hastaya 10 günlük ilaç hastaneden verilir. Sonrası için, hastanın VSD'ye geldiği gün, TBDB'den ilaç talep edilir. İlaç talebinde, hastanenin ilaç kullanım raporu ve istenen ilaçlarla ilgili bir reçete hazırlanarak TBDB'ye faksla bildirilir. Hastanın ilaçları, sabah ve akşam dozu olarak küçük poşetlerde hazırlanır. DGT uygulayıcısının içireceği ilaçlar böylece belirlenmiş olur.
- DGT'nin sıkı bir şekilde yapılması,
- Sosyal, ekonomik ve psikolojik destek sağlanması,
- Hastanın yan etki olunca bunu hemen belirleyip tedavisini yapmak ya da sevketmek,
- Aylık symptom ve yan etki sorgulaması ile balgam tetkiki yapılması,
- Hastayı hastaneye sevk ederken, tedavi uyumu, yan etkiler ve diğer sorunları yazılı olarak hastaneye bildirmesi,
- Hastaneden talep edilen tıbbi işlemlere destek sağlanması.

8.9. ÇİD-TB TEMASLILARI

ÇİD-TB hastaları bulaştırıcı olduğu için (139) temaslıları hızla belirlenmeli ve temaslı muayeneleri en kısa sürede yapılmalıdır. Aktif hastalık saptanan temaslılarda hızlı moleküler ilaç duyarlılık testi yapılmalı ve uygun tedavi verilmelidir. Aktif hastalık saptanmayan temaslılardan özellikle bağışıklığı baskılanmışlar ve 5 yaş altındakilerde koruyucu tedavi önerilir; 5 yaş ve üstü temaslılarda, klinisyenin yüksek risk olduğunu belirlemesi durumunda ve LTBE varlığında koruyucu tedavi verilir (140).

ÇİD-TB temaslısı kişilerde koruyucu tedavi için randomize kontrollü çalışma yoktur; önerilen rejim moksifloksasin ya da levofloksasin 9 ay kullanılır (8, 141); alternatif rejim kinolon + etambutoldür. Kinolon direnci varsa, duyarlı bulunan iki ilaçla 6-12 ay tedavi önerilir (142).

Koruyucu tedavi alısın alınmasının bütün temaslıların 2 yıl düzenli aralıklarla (3., 6., 12., 24. aylarda) izlenmesi önerilir.

8.10. HASTA UYUMUNUN SAĞLANMASI

- Başarılı bir tedavi için hastanın beslenme durumu değerlendirilir ve gerektiğinde desteklenir.
- Hastaya ve ailesine sosyal, ekonomik ve psikolojik destek sağlanır.
 - Özellikle ekonomik kayıplarını ve kontrollere gidip gelmeleri için yapılan harcamaları sağlamak önemlidir.
 - Hasta ve ailesi, verem hastalığı, uzun süreli tedavi ve DGT uygulamaları nedeniyle ev çevresinde, okulda, işyerinde ve diğer ortamlarda dışlanabilir, küçümsenebilir. Bu durum hesaba katılmalı ve daha ilk günden itibaren DGT uygulamasında ve hasta ile ilişkilerde dikkatli olunmalıdır. Sosyal sorunlarına yardımcı olunur.
- Hastanın her doz ilacı DGT ile verilir. İlaçlar günde en az 2 seferde içirtilir. İlaçların tümü DGT ile içirtilir.
- Hastanede servis hemşiresi DGT yapar.
- Hastaneden taburcu olan hastanın DGT gözetmeni ilgili VSD tarafından

belirlenir. DGT içinde 2 kez uygulanır. DGT uygulaması düzenli denetlenir. Hastaneden taburcu olan RD/ÇİD/YİD-TB tedavisindeki hastanın VSD'ye geldiği zaman DGT'si kendisi ile birlikte planlanır. DGT'nin içinde iki kez yapılması önerilir. Bunun için hastaya uygun olan yer ve zaman belirlenir. **DGT'yi bir sağlık çalışanının yapması esastır.** Sağlık çalışanı dışındaki kişilerin (aile bireyleri de dahil) DGT yapması son tercih olmalıdır. RD/ÇİD/YİD-TB tedavisinin uygulanmasında, her ilaç içimi için bir kayıt sistemi gereklidir. DGT gözetmeni, her doz ilacı içirdikten sonra kendisi ve hasta bu kayda imza atmalıdır. Hastanın ilacını içtiği, içemediği ya da hastanın bulunamadığı not edilir.

- Hastada yan etkiler uyumu etkiler. Bu nedenle yakından takibi ve etkili müdahale gereklidir.
- Hastanın ilacını içmesinde hiçbir aksamaya izin verilmemelidir. Her doz ilacı içmesi sağlanmalıdır. Bir doz ilaç içirilemediği zaman, durum il sağlık Müdürlüğüne bildirilir. Toplum sağlığı merkezi, il sağlık Müdürlüğü ve ildeki yardımcı olabilecek diğer kişi ve kurumların yardımcı ile hasta bulunur ve ilaçları içirtılır. Hasta 3 gün içinde bulunamazsa, sağlık Müdürlüğü il hizmetlerine kurulunu toplayarak karar alır; emniyet güçlerinin yardımcı ile hasta bulunur. Yeniden DGT ile tedavisi sürdürülür.

8.11. TAKİP DİŞİ KALAN YA DA TEDAVİYİ REDDEDEN RD/ÇİD/YİD-TB HASTASINDA YAPILACAKLAR

RD/ÇİD/YİD-TB tedavisinde ülkemizde takip dışı kalma oranları yüksektir. RD/ÇİD/YİD-TB kontrolü konusundaki en önemli sorun budur. Hastalara düzenli ve sıkı DGT uygulaması bu bakımdan gereklidir. DGT uygulanan hastanın takip dışı kalması, tedaviyi reddetmesi ya da bilgi vermeden ayrılop kaybolması durumunda hastanın acilen bulunması ve yeniden tedaviye başlanması gereklidir. Bu durum, acil bir durumdur.

Tedavi uyumsuzluğuna neden olabilecek yan etkiler; ekonomik, sosyal, ruhsal ve diğer nedenler öğrenilir ve çözümlenir. Bu konu, RD/ÇİD/YİD-TB hastasında hayatı önemdedir. Verem savaşı dispanseri hekimi, il sağlık Müdürlüğü ile birlikte çalışır.

Hastanın bulunması için telefonları aranır; aile bireylerinden, hastayı tanrıyan diğer kişilerden yardım istenir.

Bütün çabalara karşın takip dışı kalan ya da ilaçlarını içmeyi reddeden hastalarla ilgili yapılacaklar konusunda Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan mevzuata uygun hareket edilmelidir.

8.12. RD/ÇİD/YİD-TB HASTASININ TEDAVİSİNİN TAMAMLANMASI VE TANIMLAR

RD/ÇİD/YİD-TB tedavisinin tamamlanmasında:

- Uzun süreli tedavide kültürlerin negatifleşmesinden sonra 18-24 ay tedavi verilmesi gerektiği bugün için geçerli olan uzman görüşüdür. Her bir hasta için, tedaviyi sonlandırmaya tedaviye başlayan hastanenin karar vermesi uygundur.
- Kısa süreli ÇİD-TB tedavisinde ise tedavinin standart süresi uygulanır. Kısa süreli dirençli TB tedavisinde süre 9 aydır. Eğer kültür konversiyonu gecikirse başlangıç dönemi uzatılabilir.
- Tedavinin bitirdiği, TBDB'ye bildirilir. Elektronik sistemle bu otomatik olarak da sağlanabilir.

İlaçların iadesi: Dirençli hasta tedavisi sırasında kullanılan ikinci seçenek ilaçlardan tedavi sırasında kesilenler ya da tedavi bitiminde VSD'de kalanlar TBDB'ye iade edilmelidir. VSD'ye yollanan ilaçlar yanında iade edilen ilaçlar da kayıt altına alınmalıdır. Bu ilaçlar iade edilmezlerse tedavinin takibi ve hastanın kullandığı ilaçların sayımı açısından da karışıklıklar yaratmaktadır.

Tablo 19. İkinci Seçenek İlaçlar Kullanılarak Tedavi Edilen RD-TB/ÇİD-TB/YİD-TB Hastalarının Tedavi Sonuç Tanımları (Kaynak 90'dan Uyarlanmıştır).

Tedavi sonucu	Tanımlama
Kür	Tedavi başarısızlığı kanıtı kriterleri olmaksızın tedavi tamamlanmıştır ve başlangıç döneminden sonra en az 30 gün ara ile alınan üç ya da daha fazla ardışık kültür negatiftir.
Tedavi tamamlama	Başarısızlık bulgusu olmaksızın tedavi tamamlanmıştır, ancak başlangıç döneminden sonra en az 30 gün ara ile alınan üç ya da daha fazla ardışık kültür negatifliği gösterilmemiştir.
Tedavi başarısı	<i>Kür ve tedavi tamamlama olan vakaların toplamıdır</i>
Tedavi başarısızlığı*	Aşağıdaki nedenlerle tedavi sonlandırılmışsa: <ul style="list-style-type: none"> • Başlangıç döneminin sonunda bakteriyolojik konversiyon olmaması ya da • Negatiflikten sonra idame döneminde bakteriyolojik pozitifleşme olması ya da • İlaç yan etkileri ya da yeni saptanan ilaç dirençleri nedeniyle
Ölüm	Tedavinin başlangıcında veya tedavi sürecinde herhangi bir sebepten ölen TB hastası
Takip dışı kalan**	Ardışık 2 ya da daha fazla ay boyunca tedavisi kesintiye uğrayan TB hastası
Değerlendirilmemiş	Herhangi bir tedavi sonucu belirlenememiş TB hastası. Bu durum başka bir tedavi birimine nakil edilen ya da tedavi sonucu bilinmeyen olguları da içerir.

*DSÖ'nün, 2 ilaç değişikliğinin tedavi başarısızlığı sayılması gereği önerisi ülkemizde uygulanmamaktadır.

**Takip dışı kalan tanımı, tedaviyi terk yerine kullanılacaktır.

9.

ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZU



9. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZU

Çocuklar TB basilini genellikle erişkin TB'li olgulardan aldıları için, çocukluk çağındaki TB sorunu, erişkinlerdeki TB kontrol programlarının etkinliğinin en önemli göstergelerinden birisidir. Çocuk TB'de 3 ana evre bulunur: Temas, enfeksiyon ve hastalık (Tablo 20) (143, 144).

9.1. TEMAS, ENFEKSİYON, HASTALIK

Temas:

- Çocuğun, genellikle erişkin ya da ergen akciğer TB'li bir olgu ile temasıdır.
- Temas genellikle ev içinde olmakla birlikte, okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlarda da olabilir (143-145)(Bakınız sayfa 177).
- Temas aşamasında, tüberkülin deri testi (TDT) negatif, akciğer grafisi normaldir ve çocukta hastalığın belirti ve bulguları yoktur.
- Kişi *M. tuberculosis* içeren damlacıkları inhale ettikten sonra TDT pozitifleşirse bu ortalama 8 haftada gerçekleşir.

Enfeksiyon:

- Basiller inhale edildikten sonra akciğerdeki primer odakta çoğalır ve bölgesel lenfatik sistem yolu ile primer odağın direne olduğu en yakın lenf bezlerine ve lenfo-hematojen yolla organ ve dokulara taşınırlar.
- Bu olaylar genellikle subklinik düzeydedir.
- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun başlaması ile lezyon kazeöz bir karakter kazanır ve sınırlı hale gelir. Kazeöz lezyonların çoğu genellikle 6 aylık bir süre sonunda kalsifiye hale gelirler. TB basilleri bu sınırlı odaklarda yıllarca canlı kalabilir (52, 143-145).
- Latent TB enfeksiyonu, tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınınm testinin (IGST) pozitif olması ile anlaşılır.
- Bu olaylar genellikle subklinik düzeydedir. Enfekte çocukta hastalığa ait belirti ve bulgu yoktur. Akciğer grafileri normaldir veya akciğer parankiminde veya lenf nodlarında kalsifikasyon görünümü olabilir.

- Enfekte çocukların bulaştırıcı değildir.
- Enfekte çocukların en sık ilk 2 yılda olmak üzere ileride hastalanma riski taşırlar (143, 144, 147).

Hastalık:

- *M. tuberculosis*'e bağlı enfeksiyon sınırlanılamazsa hastalık ortaya çıkar.
- Akciğer parankimi içerisinde basil çoğalmaya devam eder. Buna karşı oluşan bağılıklık yanıtı ile hem parankim içerisinde infiltrasyon alanında, hem de lenf bezlerinde büyümeye olur.
- Erişkinlerden farklı olarak çocukların ilk 5 yaşta temas sonrası enfeksiyon varsa hastalanma riski yüksektir. Enfekte olan çocukların yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir. Bağılıklığı baskılanmamış çocukların primer enfeksiyonun hastalıkla ilerleme riski, konuya ilgili yapılmış çalışmaların derlemesinin yapıldığı bir yayında (52) sunulan veriler Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 20. Çocukluk Çağında Tüberkülozunda Evrelerin Özellikleri ve Tedavi

	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 çocukların akciğer grafisi normal olabilir.

*** Bazı akciğer TB'li çocukların fizik muayene normal iken, akciğer grafisinde bulgu olabilir.

Tablo 21. Enfekte Çocuğun Yaşına Göre Hastalanma Riski (Bağışıklığı Baskılanmamışlarda) (52)

	Primer enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski	Akciğer TB	Miliyer veya Menenjit TB
0-12 ay	%50	%30-40	%10-20
1-2 yaş	%20-25	%10-20	%2-5
2-5 yaş	%5	%5	<%0,5
5-10 yaş	%2	%2	<%0,5
>10 yaş	%10-20	%10-20	<%0,5

- Başta malnütrisyon olmak üzere hücresel bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar (diabet, kronik böbrek yetmezliği), kortikosteroidler veya diğer bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar ile tedavi ve vitamin D yetersizliği gibi faktörler TB enfeksiyonunun hastalığa dönüşme veya TB'nin reaktivasyon riskini arttırmır (27, 148, 149).
- Kültür pozitif akciğer TB de TDT pozitiflik oranları %75-85, klinik tanı konulmuş olgularda ise TDT pozitiflik oranları %50-70 arasında bulunmaktadır (150).
- Kültür pozitif akciğer TB de İGST pozitiflik oranları %80-85, klinik tanı konulmuş olgularda ise İGST pozitiflik oranları % 60-80 arasında bulunmaktadır (150).

9.2. ÇOCUKLarda TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TANISI (151)

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da TB hastalığının kesin tanısı mikrobiyolojik olarak basılın gösterilmesi ile konulmaktadır. Basılın gösterildiği durumlarda tanı “bakteriyolojik tanı”, gösterilemediği durumlarda ise “klinik tanı” adını almaktadır. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda basılın gösterilme oranları oldukça düşüktür. Basılın gösterilemediği durumlarda çocuğun bulaştıracı TB hastası ile temas hikayesi, klinik ve radyolojik bulguları, TDT/İGST pozitifliği gibi veriler bir arada değerlendirilerek tanı konulur (143, 144).

Bulaştırıcı tüberkülozu birey ile temas öyküsü

- Çocukluk çağında TB tanısının en önemli bileşenlerindendir. Özellikle mikrobiyolojik olarak basılın gösterilemediği durumlarda önemi daha artmaktadır.
- Çocuklarda kaynak olgu çoğunlukla ev içi temastır.
- Okul, kreş, yurt gibi birlikte ve uzun süre zaman geçirilen yerlerden de bulaşma olabilir (Bakınız sayfa 177).
- Bulaştırıcı TB hastası ile temaslı her çocuk mutlaka aktif hastalık açısından fizik muayene, klinik sorgulama ve akciğer grafisi çekilerek değerlendirilmeli, temasla birlikte ilave bulgusu olanlardan mutlaka mikrobiyolojik örneklemeye yapılmalıdır.
- Değerlendirmeler sonucunda aktif TB hastalığı tespit edilenlere hastalık tedavisi verilirken, hastalık tespit edilmeyen temaslı tüm çocuklara koruyucu tedavi verilmelidir (Bakınız sayfa 143).

Klinik Bulgular

- Akciğer TB olan bebekler (0-12 ay) ve ergenlerde belirti ve bulgular daha yüksek oranda görülür. Diğer çocuklarda klinik bulguların görülmeye oranı daha düşüktür (143, 144, 152).
- Uygulanan tedavilere dirençli, nedeni açıklanamayan ve 2-3 haftadan uzun süren öksürük sık görülen belirtilerdir.
- Uygulanan tedavilere dirençli ve nedeni açıklanamayan ateş görülebilir.
- Kilo kaybı önemli bulgulardan biridir.
- Gece terlemesi, iştahsızlık ve azalmış aktivite gibi sistemik yakınlamar daha az görülür.
- Süt çocuklarında; açıklanamayan hepatosplenomegalı, sepsis benzeri durum, neonatal pnömoni, kilo almada zorluk ve gelişme geriliği gibi ilave bulgular olabilir.
- Paratrakeal lenf bezlerinin büyümESİ sonucu bronşial obstruksiyon gelişen bazı bebekler ve küçük çocuklarda bölgesel hışıltı (wheezing)

veya solunum seslerinde azalma, belirgin solunum sıkıntısı gibi bulgular klinik tabloya eşlik edebilir.

- Çocuklarda lenfo-hematojen yayılım sık olduğundan akciğer dışı organların tutulumu fazla görülür ve bunlara ait klinik bulgular eşlik edebilir.
- Akciğer dışı organ TB olguları arasında en sık lenf bez TB görülür.

Radyolojik Bulgular

- Çocukluk çağında TB'de en sık radyolojik bulgu tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyondur (153, 154).
- Çocuklarda akciğerdeki primer odağın yerleştiği yere göre paratrakeal, hiler veya subkarinal lenf bezlerinde büyümeye görülebilir.
- Çocuklarda lenf bez büyümesi önemli bir radyolojik bulgu olduğu için yan akciğer grafileri mutlaka çekilmelidir.
- Bazı çocuklarda özellikle bebeklerde, bölgesel lenf bezleri ilgili oldukları bronş tam veya kısmen tıkayacak kadar büyüyebilir. Bronşun tam veya kısmen tikanması lober, segmental atelektazi veya hiperaerasyona neden olabilir.
- Bazı olgularda plevral ve perikardial efüzyon görülebilir.
- Primer odağın ilerlemesi sonucunda bronkopnömonik görünüm, lober pnömoni, apse, çoklu bölgesel akciğer nodülleri, budanmış ağaç görüntüsü, miliyer TB olanlarda miliyer görünüm saptanabilir.
- Bazı vakalarda ilave bronş duvarının hasarı ile kazeöz materyal bronş içerisine akarak bronş tıkayabilir (endobronşiyal TB) (155).
- Ergenlerde erişkin tipi TB'nin tipik radyolojik görünümü olan üst zonlarda infiltrasyon ve kavitasyon görünümü saptanabilir.
- Tedavi ile hastaların ücste ikisinde parankimal odak radyolojik sekel bırakmadan iyileşirken, ücste birinde radyolojik olarak fibrozis, kalsifikasyon, bronşektaziler gibi sekeller kalır. Tedavi sonrasında çocukların %20-50'sinde kalsifikasyonlar görülebilir (153).

- Tedaviyle radyolojik düzelseme olguların %40'ında 6 ayda, %30'unda 1 yılda olur. Geri kalanında daha uzun sürede olur (156).
- Bazı olgularda klinik düzelseme olmasına karşın, tam radyolojik düzelseme olmaması tedavi süresinin uzatılması için bir neden değildir.
- Akciğer bilgisayarlı tomografileri sadece akciğer grafisinin tanıda yetersiz kaldığı ve tanı güçlüğü olan olgularda kullanılmalıdır.

Tüberkülin Deri Testi ve İnterferon Gama Salınım Testleri:

- TDT ve İGST TB basili ile enfekte olduğunu gösteren testler olup TB hastalığı tanısının bir parçası olarak kullanılabilirler. TDT ve İGST'nin tek başına pozitiflikleri aktif hastalık tanısını koymaz (7, 8, 157).
- BCG'nin zorunlu aşılar içinde bulunduğu ülkemizde TDT:
 - BCG aşısı olmayan ve risk faktörü taşımayan çocuklarda 10 mm ve üzerindeki,
 - BCG aşısı bulunan çocuklarda ise 15 mm ve üzerindeki TDT değerleri pozitif olarak kabul edilir.
 - Bağılıklığı baskılanan hastalıklar ve durumlarda BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın TDT 5 mm ve üzeri değerler pozitif kabul edilir (24, 158).
 - ✓ İki haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüppressif ilaç kullanımında,
 - ✓ Bağılıklığı baskılanan hastalığı olanlarda: Malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelyal sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitif çocuklar, vb.
- İGST'ler TB *M.tuberculosis* antijenleri (ESAT-6, CFP-10) ile duyarlı hale gelmiş kişilerde oluşan interferon gama yanıtını ölçen testlerdir. İGST, TDT'ye alternatif olarak kullanılabilecek bir testtir.
- Hem TDT hemde İGST'nin yalancı pozitif ve yalancı negatif olduğu durumlar vardır. TDT nin negatif olduğu durumlarda sıklıkla İGST de yalancı negatif sonuç verir.

- Şu anda kullanılmakta olan iki İGST vardır; QuantiFERON-TB Plus (QFT Plus) ve TSPOT. TB. İki testin birbirlerinden belirgin bir farkı yoktur (Bakınız sayfa 22).
 - Çocukluk yaş grubunda İGST ile ilgili yapılan çalışmaların neredeyse tamamına yakını 5 yaş ve üzerindeki çocukların kapsamaktadır. Bu nedenle İGST testlerinin 5 yaş altında da hastalarda latent enfeksiyon ve hastalığı saptama konusunda verileri sınırlıdır. 5 yaş altında daha dikkatli kullanılması ve bu yaş grubunda yalancı negatiflik oranının 5 yaş üstü yaş grubuna göre daha yüksek olduğu akılda bulundurulmalıdır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda 5 yaş altında, özellikle 2 yaş altındaki çocukların İGST'lerde belirsiz/tanımlanamayan (indeterminate) sonuçların daha yüksek olduğu bulunmuştur (159). Bu nedenle İGST'lerin bu yaş grubunda ilk seçenek olarak kullanılması tercih edilmez.
 - Çalışmalardan elde edilen temel sonuçlardan birisi; BCG aşısı yapılan ve TB insidansının düşük olduğu toplumlarda, İGST'lerin TDT'ye göre özgüllüğünün daha yüksek olmasıdır (160). İGST'lerin latent TB'de daha yüksek özgüllük göstergelerine karşın, TDT pozitif, İGST negatif hastaların tedavi edilip, edilmeme kararında çocuğun temas durumu, klinik özellikleri, risk durumu göz önüne alınmalıdır.
 - Çocuklarda İGST ve TDT'nin TB tanısındaki duyarlılığı açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda ise kanıtlanmış TB'si olan çocukların, aralarında fark olmadığı gösterilmiştir (161). İGST ve TDT'lerin birlikte kullanılmasının duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir.
 - Bağışıklığı baskılanmış çocukların, İGST'lerin TDT'ye göre daha üstün olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bu grup çocukların duyarlılığını artırmak için her iki test birlikte kullanılabilir.
- Sonuç olarak çocukluk çağında TB hastalığı tanısı genellikle uygun semptomlar, temas öyküsü, TDT/İGST pozitifliği ve uygun radyolojik bulguların varlığına dayanır.

Mikrobiyoloji

- Çocuklarda görülen primer akciğer TB'de basil sayısı azdır, bu nedenle mikrobiyolojik yöntemlerin tanıya katkıları sınırlıdır (156).
- Çocuklar ancak 8-10 yaşından sonra iyi bir balgam örneği verebilirler.
- Balgam örneği veremeyen çocuklarda açlık mide suyu (AMS) örnekleri gece boyunca yutulan balgamın alınması amacıyla toplanır (Bakınız sayfa 246).
- Akciğer TB'li çocuklarda 3 gün üst üste alınan AMS örneklerinde, direk mikroskopide basil gösterme olasılığı %5-10, kültürde basil üretme olasılığı %30-40'dır (162, 163).
- Balgam indüksiyonu ile elde edilen balgam örnekleri veya bronkoalveoler lavaj sıvısı örnekleri mikrobiyolojik inceleme için kullanılabilir (164).
- Bronkoalveolar lavaj örneklerinin, AMS örneklerine göre kültür pozitifliği açısından üstünlüğü gösterilememiştir. Çocuklarda sadece BAL alma amaçlı ya da rutin olarak bronkoskopi yapılması önerilmez. Klinik gereklilik halinde (Tedaviye dirençli klinik ve radyolojik bulgular ile ilave tedavi vermeyi gerektirecek hava yolu tutulumunu gösteren lokalize havalandırma artışı-atelektazi vb durumlar) bronkoskopi yapılabilir ve çalışmalarda BAL örneklemesi ile AMS'nin birlikte kullanımının basil gösterilme oranlarını artırdığı gösterilmiştir (165).
- Alınan örnekler direk yayma, moleküler teknikler ve TB kültürü için kullanılır.

9.3. ÇOCUKLarda TÜBERKÜLOZ KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ (105, 152, 166, 167)

- Koruyucu tedavi, bulaşırıcı hasta temaslısı olup aktif hastalık saptanmayan ya da latent TB enfeksiyonu saptanan çocuklara verilir.
- Koruyucu tedavinin etkinliği %60-90'dır ve etkisinin 19 yıla dek sürdüğü gösterilmiştir.
- Başlangıçta pozitif olan TDT koruyucu tedavi sonrası genellikle pozitif kalır. Bu nedenle tedavi sonrası TDT kontrolü gerekmez.

Çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları, TDT ve İGST kullanım önerileri (7, 8, 157, 168):

- Erişkin TB hastası ile temaslı çocuklarda ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak TDT yapılır (TDT ile İGST'nin temaslı taramasında birbirine üstünlüğü gösterilememiştir). **Araştırmalar sonucunda aktif hastalık tespit edilemeyen tüm çocuklara TB profilaksi verilir.** TDT istenmesinin ana amacı hastalık tanısında destekleyici olmasından kaynaklanmaktadır. Erişkin TB hastası ile temaslı çocuklarda TDT ile aynı anda ya da TDT sonrası İGST istenmesine gerek yoktur.
- Erişkin TB hastası ile teması olmayan, başka bir sebepten istenen TDT pozitif olan ve aktif TB hastalığı tespit edilemeyen çocuklarda;
 - 5 yaş altında tüm çocuklara profilaksi verilir
 - 5 yaş üstünde ve BCG aşısı olmayanlarda da profilaksi verilir
 - 5 yaş üstünde ve BCG aşısı olanlarda, TDT'nin yalancı pozitifliğinin ortadan kaldırılması ve gereksiz profilaksi verilmemesi amacıyla İGST istenebilir. İGST de pozitif ise profilaksi verilir, İGST negatif ise profilaksi verilmeyip yakın takip edilebilir. İGST yapılamamışsa bu grup hastaya da profilaksi verilmelidir.
- Bağışıklığı baskılanmış hastalarda (Kronik böbrek yetmezliği, malnutrisyon, tedavi almaktak onkoloji hastaları, primer ve sekonder immun yetmezlik hastaları) ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak önce TDT istenir.

- TDT 5 mm ve üzerinde ise pozitif kabul edilir, aktif hastalık araştırılır, aktif hastalık bulunamayanlara profilaksi 9 ay süre ile verilir
- TDT 5 mm altı bulunanlarda TDT'nin yalancı negatifliğini ortadan kaldırmak amacıyla İGST istenebilir, İGST de negatif bulunursa profilaksi verilmez, hasta yakın takip edilir. İGST pozitif bulunursa aktif hastalık araştırılır, aktif hastalık bulunamazsa profilaksi verilir.
- TB'li anneden doğan bebeklere (bebekte TB hastalığı tespit edilmediyse) koruyucu ilaç tedavisi verilir.
- TDT konversiyonu olan hastalara koruyucu ilaç tedavisi verilir (TDT konversiyonu: Arada BCG yapılmamış olmak kaydıyla son iki yıl içerisinde TDT de en az 6 mm artış olması ve pozitifleşmesi ya da TDT de tek başına 10 mm artış olmasıdır).
- TNF alfa blokeri kullanacak hastalarda TDT veya İGST başlangıç ve izlem testi olarak kullanılabilir (Bakınız sayfa 217).

Bunların yanında TDT ve İGST'nin aktif hastalık gösterilmesindeki rollerine ait tam ve yeterli veri olmasa da erişkin TB hastası ile teması olmayan fakat semptom ve radyolojik bulguları ile TB hastalığından şüphelenilip araştırılan çocuklarda ülkemiz koşulları, ulaşılabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak önce TDT istenir. TDT pozitifse, ilaveten İGST istemeye gerek yoktur. TDT negatif hastalarda tanının güçlendirilmesinin gerekli olduğu durumlarda İGST istenebilir. İGST ya da TDT pozitifliği aktif hastalık tanısını tek başına koymurmaz. Diğer bileşenlerle birlikte tanıda yardımcı olarak kullanılabilir (bakınız çocuklarda TB tanısı) (Tablo 22).

Yukarıdaki maddeler göz önüne alındığında İGST uygulamasının ülkemizde erişilebilir, uygulanabilir, SUT geri ödemesinde belirli uzmanlık alanlarında istenebilen ve ödenebilen bir duruma getirilmesi önerilir.

Tablo 22. Çocuklarda TDT ve İGST Kullanımı (169'dan uyarlanmıştır)

TDT tercih edilir (İGST yapılabılır)	5 yaş altı çocuklar
İGST tercih edilir (TDT yapılabılır)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ BCG aşısı olan 5 yaş üstü çocuklar ➤ 5 yaş üstü ve TDT okunması için gelme olasılığı düşük çocuklar
TDT ve İGST ikisi birden yapılabilecek durumlar	<p>İGST başlangıç ve tekrarında geçersiz-belirsiz sonuç verdi ise</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Başlangıç TDT veya İGST negatif ve ➤ TB hastalığı için yüksek şüphе varsa ➤ Hastalığın ilerleme riski ve kötü прогноз sözkonusu ise <p>Başlangıç TDT pozitif ve</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 5 yaş üstü ve BCG aşılaması olan çocuklar ➤ Tanıyi desteklemek için ek bulguya ihtiyaç varsa ➤ TB dışı mikrobakteri hastalığından şüpheleniliyorsa

Çocuklarda koruyucu tedavi öncesi tarama:

- Öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile TB hastalığından şüphelenilirse bakteriyolojik olarak TB hastalığının araştırılması gereklidir.
- Hastalık durumunda standart tedavi rejimi verilir, koruma tedavisi verilmez.
- Hastalık yoksa koruma tedavisi endikasyonu olan çocuklara, koruma tedavisi başlanır.
- Çocuğun önceden TB tedavisi veya koruma tedavisi alıp olmadığı ve süresi sorgulanır.
- Önceden koruma tedavisi alan bir çocuğun yeniden teması yoksa koruma tedavisi alması gerekmeyebilir.
- Önceden TB profilaksiği almış bir çocuk, yeniden aktif bulaşıcı bir

hasta ile temas ederse, çocukta yine aktif hastalık olup olmadığı araştırılır, çocukta aktif hastalık bulunamazsa yeniden profilaksi verilir.

- Profilaksi başlama endikasyonu varsa bu tedavinin yol açabileceği yan etkilere zemin hazırlayacak hastalıklar sorgulanır. Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri bakılması önerilir. Örneğin ağır karaciğer hastalığı olanlar, daha önce İNH'ya bağlı karaciğer hastalığı geçirenler, ağır alerjik reaksiyonları olan hastalarda İNH kullanılmamalıdır (Bakınız sayfa 76).

Çocuklarda koruma tedavisi:

- Koruma tedavisinde İNH (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağılıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9 aydır.
- Kaynak olgu İNH dirençli ise RİF 4 ay süreyle (günlük 10 mg/kg, maksimum 600 mg) verilir.
- Izoniazid ya da RİF tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır.
- ÇİD temaslı çocuklarda:

ÇİD-TB temaslarında etkili bir koruyucu tedavi rejimi konusunda randomize kontrollü bir çalışma yoktur. İDT sonuçlarına göre düzenlenmiş koruyucu tedavinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar (38, 170, 171) ve derleme (140) vardır.

ÇİD-TB temasları taranır. TB hastalığı saptanmayanlarda aynı ev içindeki ya da diğer yakın temaslılardan koruyucu tedavi verilmesi önerilenler sunlardır (8):

- Bağılıklığı baskılanmışlara ve HIV pozitiflere önerilir.
- 0-5 yaş grubundaki temaslılara koruyucu tedavi önerilir.
- 5 yaş ve üstü temaslılara, klinisyenin yüksek risk olduğunu belirlemesi durumunda veya LTBE varlığında koruyucu tedavi önerilir.

Koruyucu tedavi ilacı belirleme: Kinolon duyarlı kaynak olgu varlığında, moksifloksasin ya da levofloksasin 9 ay önerilir; buna alternatif olarak

kinolon + etambutol tedavisi de önerilmektedir (39). Kinolon dirençli olgularda duyarlı iki ilaçla 6-12 ay tedavi konusunda uzman görüşleri vardır (6, 39, 170-172).

- Koruyucu tedavi verilecek çocuğun velisi/vasisinden yazılı onam alınır.

Koruyucu tedavi verilmeyen temaslilar 2 yıl süreyle 3 ay aralarla periyodik olarak izlenir.

Koruma tedavisi verilen çocukların izlemi:

- İlacın yan etkileri hakkında hasta ve ailesi bilgilendirilir.
- Yan etkiye ait semptomları olduğunda doktora başvurması önerilir.
- Çocukluk çağında TB koruma tedavisi başlarken kanda karaciğer enzimleri ve biluribin değerleri bakılması önerilir.
- Koşullar uygunsa koruma tedavisinin de direk gözlem altında verilmesi uygundur.
- İlaç başlandıktan sonra 2-3 aylık aralıklar ile kontroller yapılır.
- Kontrollerde TB hastalığına ve ilaç yan etkilerine ait sorgulama ve fizik muayene yapılır.
- TB hastalığından kuşkulandılyorsa akciğer grafisi çekilir ve gerekirse ileri araştırmalar yapılır.

9.4. ÇOCUKLARDA TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ (30, 105, 152, 166, 167)

- Çocukluk çağı akciğer TB, kapalı kazeöz lezyonlarla karakterize genellikle primer enfeksiyonun bir komplikasyonudur.
- Lezyonlarda basil sayısı azdır. Bu nedenle tedavi sürecinde sekonder ilaç direnci gelişimi azdır ve tedavi başarısı yüksektir.
- Erişkin tipi kaviteli TB başlıca ergen yaş grubunda olmak üzere çocuklarda da görülebilir
- Çocuklar erişkinlere göre TB ilaçlarını daha iyi tolere ederler.

- Çocuklara özel ilaç formülasyonlarının olmaması, ilaçların tatlarının çocuklara yönelik düzenlenmemiş olması tedavide güçlük yaratan unsurlardır.
- Çoculkarda akciğer ve akciğer dışı olgularda tedaviler Tablo 23'te özetlenmiştir.
- Çoculkarda ilaç yan etkileri daha az görülür. Çoculkarda kullanılan TB ilaçları, dozları ve yan etkileri Tablo 24'te özetlenmiştir.
- Çocuklarda yeni olguda idame tedaviye geçiş Tablo 25'te verilmiştir.
- Retrobulber nörit yapması nedeni ile görme keskinliğini tam ifade edemeyen 6 yaşından küçük çocuklarda etambutolun kullanılması ile ilgili çekinceler olsa da etambutolün 15-20 mg/kg dozlarında kullanılması ile optik nörit yapıcı etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir.
- Aileler ilaç yan etkileri konusunda, özellikle görme ile ilgili yan etkisi konusunda bilgilendirildikten sonra etambutol kullanabilir.
- Etambutol kullanacak çocuklara tedavinin başlangıcında göz muayenesi yapılmalıdır. Çocuklar etambutol kullandıkları sürece optik nörit açısından sorgulanmalı ve aylık göz muayenesine gönderilmelidir.
- İzoniazidin piridoksin metabolizması üzerine etkisi nedeni ile piridoksin eksikliğinin görülebileceği bazı durumlarda çocuklara ek piridoksin (günlük 10 mg) verilmesi gereklidir.
- Piridoksin verilecek çocukların; malnütrisyonu olanlar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebe veya emziren ergenlerdir.
- Streptomisin alan çocuklar tedavi başlangıcında ve izlemelerde denge, işitme ve böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilmeli ve izlenmelidir.

Tablo 23. Çocuklarda Akciğer ve Akciğer Dışı TB Tedavi Rejimleri

Tutulum yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı TB	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli, yaygın ya da yayma pozitif akciğer TB Ağır akciğer dışı TB Miliyer TB*	2 ay HRZE	4 ay HR
Konjenital-Neonatal TB*		
Bağışıklılığı baskılanmış çocuklarda TB	2 ay HRZE	7-10 ay HR
Kemik-eklem TB Menenjit TB	2 ay HRZE	10 ay HR

H: İzoniazid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E:Etambutol

*Merkezi sinir sistemi, kemik eklem tutulumu yoksa 6 ay, varsa 12 ay tedavi edilir.

Tablo 24. Çocukluk Çağı TB Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Dozları ve Yan Etkileri

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniazid	10 mg/kg (10-15)	300 mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	15 mg/kg (10-20)	600 mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo
Pirazinamid	35 mg/kg (30-40)	2 g (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji

Tablo 24 Devamı

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
Etambutol	20 mg/kg (15-25)	1,5 g (tek doz)	Kırmızı-yeşil renk ayırım bozukluğu ve görmede azalma ile giden optik nörit; Gastro-intestinal yan etkiler
Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin	15 mg/kg (12-20)	1 g (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etyonamid, protiyonamid	15 mg/kg (15-20)	1 gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	15 mg/kg (10-20)	1 gr (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/ kg	800 mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7 , 5 - 1 0 mg/kg	750 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7 , 5 - 1 0 mg/kg	400 mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Para-amino- salisilik asit	150 mg/kg	12 g (2 dozda)	Gastro-intestinal yan etki
Linezolid	10-12 mg/ kg	300 mg (2 dozda)	Kemik iliği süpresyonu Laktik asidoz, periferal nöropati, pankreatit
Rifabutin	5 mg/kg	300 mg (tek dozda)	Nötropeni, uveit, GiS semptomları, poliartralji, hepatotoksisite, yalancı sarılık, cilt döküntüsü, grip benzeri sendrom, vücut sıvılarının turuncu olması

Tablo 25. Yeni Olguda İdame Tedaviye Geçiş

2. Ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir
2. Ay sonunda yayma (+)	Başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay daha uzatılır
2. Ay (+), 3. Ayın sonunda yayma (-) ise	İdame tedavisine geçilir
3. Ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir

Nüks ve tedaviyi terkten dönen çocuk hastalarda tedavi:

Bu grup hastanın tanı ve tedavisi üniversite ya da eğitim araştırma hastanesi çocuk hastalıkları kliniğinde yapılır.

Nüks ve tedaviyi terkten dönen çocuk hastalardaki tedavi rejimi konusunda; bakınız sayfa 62.

Çocuklarda çok ilaca dirençli tüberkülozdan kuşkulanan durumlar

1. ÇİD-TB'li bir erişkin ile temas öyküsü,
2. Önceden tedavi görmüş TB'li bir erişkin ile temas öyküsü,
3. Tedavi başarısızlığı,
4. Tekrarlayan tedaviler.
5. İlaç direnci yüksek ülke ve bölgelerden gelmiş olmak (özellikle eski Sovyetler Birliği oluşturan ülkelerden).

ÇİD-TB'den şüphelenilen çocuklar, üçüncü basamak hastanelerdeki çocuk kliniklerinde tedavi edilir. Tedavi sırasında dirençli TB tedavisi yapan merkezlerle konsültasyon yapılır. Tedavi gözlem altında yapılır ve en az 4 ilaçla tedavi edilir (Bakınız sayfa 109).

Çocuk tüberkülozunda kortikosteroid kullanılabilecek klinik durumlar:

1. TB menenjit,
2. Masif sıvılı TB perikardit,
3. Hipoksi ile giden miliyer TB,
4. Endobronşial TB, hipoksiye neden olabilecek büyümüş lenf nodu basıları.

Genellikle prednizolon 1-2 mg/kg dozunda başlanır, 2 haftalık tedavi sonrası doz azaltılmasına geçirilir ve ortalama 4-8 haftada tedavi kesilir.

Çocuk tüberkülozunda doğrudan gözetimli tedavi (DGT):

- VSD hekimi, DGT'nin yeri, zamanı, uygulayıcısını aile ile birlikte ve onlara en uygun şekilde belirler. DGT sağlık personeli tarafından uygulanamıysa bu görev aileden bu sorumluluğu taşıyacak bir kişiye verilir.
- Hasta için VSD tarafından hazırlanan ve içinde günlük ilaç poşetleri ve "DGT izlem formu" olan "DGT paketi" DGT gözetmenine ulaştırılır.
- DGT gözetmeni, ilaçların dozları, olası yan etkileri, tedavinin süresi ve kontroller konusunda bilgilendirilir.
- DGT gözetmeni ve hasta ya da velisi, ilaç içirilince, günlük olarak DGT formuna imza atarlar.
- Aile bireyi tarafından DGT yapılıyorsa, sık aralıklarla denetlenmesi, ilaç sayımı yapılması ve DGT'nin düzenli uygulandığından emin olunması gereklidir.

Tedaviye uyumun ve tedavi yanıtının izlenmesi:

1. TB tedavisi altındaki çocuklar eğer koşullar uygunsuzsa her ay kontrol edilir. Kontrolü tedaviyi sürekli izleyen çocuk hekimi ve VSD hekimi **birlikte ve iletişim içerisinde** yaparlar.
2. Kontrollerde ilaçların uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığı sorgulanır.
3. Hastalık açısından semptom ve fizik muayene bulguları değerlendirilir.
4. Klinik bulgular izlenir. Başarılı tedavide öncelikle ateş düşer, iştah açılır ve kilo alma gözlenir.
5. Hasta kilo alınca ilaçların dozları yeni vücut ağırlığına göre yeniden düzenlenir.
6. Fizik muayene bulguları genellikle semptomlardan daha sonra düzelir.
7. Radyolojik değerlendirme tanı anında, tedavinin 2. ve 6. ayında yapılır. Radyolojik düzelmeye en geç gerçekleşir. Bazen tedavi bitiminde tam

radyolojik düzelleme olmamıştır. Klinik düzelleme halinde, bu durum tedavinin değiştirilmesi veya uzatılması için bir endikasyon oluşturur.

8. Tanıda balgam, indükte balgam ve AMS'de basil saptanmışsa, kontrollerde 2. ayda basil araştırılır. 2. ayda basil negatif ise ve tedaviye yanıt varsa tekrarı gerekmeyez. Ancak 2. ayda halen basil pozitifliği devam ediyorsa, hem ayda bir basil izlemeye devam edilir; hem de verilen TB ilaçlarına direnç, tedaviye uyumsuzluk ve bağışıklık yetmezliği gibi tedaviye yanıtı etkileyebilecek çocuğa ait diğer nedenler araştırılır. Tedavi bitiminde tekrar basil aranır.

Tüberkülozu anneden doğan bebek:

- TB'li anneden doğan bebeklerde konjenital TB hastalığı araştırılır. Fizik muayene, akciğer grafisi, TDT, AMS ya da gerekirse lomber ponksiyon örneğinden yayma ve kültür yapılır ve bebek hasta ise tedavi başlanır.
- Plasentanın histopatolojik ve mikrobiyolojik açıdan incelenmesi önerilir.
- Bebekte aktif hastalık düşünülmüyorsa ve TDT negatif ise İzoniazid ile koruma tedavisi (profilaksi) başlanır.
- Bebek üç aylık olunca tekrar klinik olarak ve TDT ile değerlendirilir.
- TDT pozitif ve/veya klinik bulgular varsa aktif hastalığın olup olmadığı araştırılmalıdır.
- Hastalık yoksa, TDT sonucuna bakılmaksızın İzoniazid 6 aya tamamlanır.
- Koruma tedavisinin altıncı ayının sonunda tekrar TDT yapılır ve negatif bulunursa BCG uygulanır.
- Sosyal koşulları uygun olan ailelerde, annenin balgamının teorik olarak negatifleşeceği iki haftalık tedavi süresince bebekten ayrı tutulması önerilir. Bu dönemde annenin sağlanan sütü bebeğe verilebilir.
- Sosyal koşulları uygun olmayan ailelerde ise annenin tedavisini ve bebeğin koruyucu tedavisini düzenli alması şartıyla, anne ve bebek bir arada kalabilirler ve anne cerrahi maske takarak bebeği emzirir.

Çocuklarda tüberküloz bildirimi:

- Birinci basamakta TB'den kuşkulanan çocuk hastalar, tanı için ayrıntılı bir not ile, uzman hekime sevk edilmelidir.
- Çocuk TB tanısı konulan her hastanın bildirimi, aynı gün, İlçe sağlık müdürlüğüne yapılır. Bildirimde “Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu (Form 14)” doldurulur (Bakınız sayfa 170).

10.

HIV ENFEKSİYONU VE TÜBERKÜLOZ BİRLİKTELİĞİ

10. HIV ENFEKSİYONU VE TÜBERKÜLOZ BİRLİKTELİĞİ

HIV/AIDS, 1981 yılında tanımlandığından bu yana tüm dünyada son derece yıkıcı seyreden bir pandemi ile ilerlemektedir. Bugüne kadar 40 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmuştur.

WHO ve Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı (UNAIDS) işbirliği ile hastaların %90 tanı alması, bu hastaların %90 antiretroviral tedavi (ART) alması ve bu hastalarda %90 viral baskılamanın devamlılığı hedeflenmektedir. Günümüzde uygulanan ART ile hastalık “öldürücü” olmaktan çıkmış ve “kronik hastalık” olarak tanımlanmaktadır. Ancak sahip olduğumuz bu tedavi kür yapıcı bir tedavi değil sadece baskılama tedavisiidir ve bu nedenle tedavinin devamlılığı önemlidir.

Ülkemizde HIV/AIDS seyrinde görülen fırsatçı enfeksiyonlar arasında en sık rastlananlardan biri TB'dir. MTBC ve HIV bir sindemi oluşturur (sindemi, bir toplumda hastalık yükünün artmasına katkıda bulunan sinerjik ilişkili iki ya da daha fazla sağlık sorunu kümesidir). HIV enfeksiyonu ve TB birbirlerini artıran bir etki yapmaktadır. HIV enfeksiyonu, TB'de enfeksiyondan hastalık gelişimini artırmaktadır. TB hastalığı da HIV enfeksiyonu olan kişinin durumunu kötüleştirmektedir; HIV'nin replikasyonunu, yayılmasını ve genetik çeşitliliğini artırmaktadır. TB saptanan hastalarda hastanın rızası ile HIV testi yapılır. HIV pozitifliği kesinleşen hastalar, bu sonuç söylemeden HIV danışmanlık merkezine gönderilir.

HIV/AIDS tanısı konan her kişide ilk değerlendirmede akciğer ve akciğer dışı TB varlığı ile LTBE araştırılmalıdır.

Hastada BCG aşısı varlığı kayıt altına alınmalı ve daha önceden geçirilmiş TB, ailede TB hikayesi, TB teması ve TB açısından riskli davranış ve risk faktörleri sorgulanmalıdır. Hastalarda akciğer filmi ve gerekirse toraks BT ilk değerlendirmede istenmelidir.

Aktif TB tanısı: HIV pozitif kişilerde TB hastalığı için dikkatli olmak gereklidir. Açıklanamayan hastalık, sürekli ateş, akciğer hastalığı varlığında TB akla getirilmelidir. Tanıda bakteriyolojik inceleme sonuçları esastır ancak HIV pozitif TB hastasının bakteriyolojik pozitiflik oranı, HIV negatif hastalardan daha düşüktür.

Erken dönemde HIV enfeksiyonunda tipik reaktivasyon tipi TB klinik ve radyolojik bulguları görülrürken; ileri dönemde HIV enfeksiyonunda TB kliniği tipik değildir ve radyolojik olarak normal bulgular, yaygın bir tutulum, orta ve alt zon infiltrasyonları görülebilir, kavite nadirdir, lenf bezleri büyümeleri görülebilir.

Akciğer dışı tutulum, sıklıkla lenf bez tutulumudur ve bazen çok yaygın olabilir. Sıklıkla fistülize olur. HIV'nin ilk bulaştığı dönemde görülen akut retroviral sendrom sırasında yaygın lenf bez tutulumu ile karışabilir. Plevra efüzyonu, perikard efüzyonu, menenjit, miliyer tutulum şeklinde görülebilir. Beyinde ve değişik organlarda apseler olabilir. Hastalarda sıklıkla birden fazla organ ve sistem tutulumu aynı anda olabildiği gibi bazen immün baskılamanın düzeyi ile ilişkili olarak dissemine hastalık da görülebilir.

LTBE tanısı: Yeni tanı alan her HIV pozitif hastada LTBE araştırılır. TDT 5 mm ve üzeri ise LTBE pozitiftir. CD4 hücre sayısı düşük olunca HIV hastasında TDT genellikle negatiftir. Başlangıç TDT negatif ise antiretroviral tedavi sonrası tekrarlanır. TDT ya da İGST pozitif ise TB hastalığı araştırılır; akciğer filmi normal bile olsa balgam tetkikleri yapılır.

LTBE tedavisi: TDT ya da İGST pozitifse (TDT, 5 mm ve üzeri), TB geçirmemiş, koruyucu tedavi almamışsa mutlaka LTBE tedavisi verilir. Tedavide 9 ay H önerilir. Alternatif tedavi 4 ay R dir.

Bildirim: TB tanısı konulan HIV pozitif her hastanın TB bildirimini il sahil müdürlüğüne tanı konulduğu gün yapılır. HIV pozitifliği için D86A ve B formu ile kodlu bildirim yapılır. HIV/AIDS tanısında ülkemizdeki geçerli algoritma; pozitif ELISA testinden sonra doğrulama amacı ile HIV RNA bakılmalıdır. Bildirim doğrulama testinden sonra yapılır (172a).

Tedavi: Standart tedavi ve standart süreler yeterlidir. HIV pozitif hastada aralıklı (hafta 2 ya da 3 doz) tedavi uygulaması önerilmemektedir. Bunun dışında, hastanın dirençli TB olması ve birinci seçenek ilaçlarla tedavi rejimi uygulanması durumunda tedavi etkisiz kalabilir ve hastanın yaşamını tehdit edebilir; bu nedenle hızlı ilaç duyarlılık testi her hastada istenmelidir.

10. HIV Enfeksiyonu ve Tüberküloz Birlikteliği

HIV pozitif hastada antifungal ilaçlar ve antiretroviral ilaçlarla antiTB ilaçların etkileşimleri ciddi sorunlar doğurabilir. Özellikle RIF en yüksek etkileşime sahiptir. RIF yerine rifabutin kullanılması önerilir. Bazen TB tedavisinde ilaç değişikliği ve bazı ART ilaçlarda da doz artırımı gerekebilir. Tedaviye bağlı deri reaksiyonları, kaşıntılar, mukoz zarların tutulması, gastrointestinal yakınmalar gibi yan etkiler daha fazladır. HIV ve TB hastasının tedavisinde HIV konusunda uzman bir merkez ile birlikte çalışılmalıdır.

HIV ve TB varlığında, TB tedavisine başlandıktan sonra CD4 düzeyi <50 hücre/ μl ise 2 hafta içinde; CD4 ≥ 50 hücre/ μl ise 8 hafta içinde antiretroviral tedavi (ART) başlanır. Hastanın tıbbi durumunun ciddiyeti varsa ya da ilaç direnci varsa iki tedavi birlikte de başlanabilir. Hasta ART alırken TB tanısı alırsa tedavi kesilmeden sürdürülmelidir.

HIV enfeksiyonu ve TB olan hastalarda, antiTB ve ART başlandıktan sonra TB'nin semptomları, bulguları ya da klinik belirtilerinde paradoks kötüleşme riski fazladır. Paradoks reaksiyon gelişimi, bağılıklığın ART ile geri gelmesinin bir sonucudur ve “bağılıklığın düzelmeye bağlı enflamatuvar sendrom (immune reconstitution inflammatory syndrome – IRIS)” olarak adlandırılır (80, 81). IRIS bulguları, yüksek ateş, solunum semptomlarının kötüleşmesi, tutulan lenf bezlerinin boyut ve enflamasyonunda artış, yeni lenfadenopati, santral sinir sistemi lezyonlarının büyümesi, akciğer parankim infiltrasyonlarının kötüleşmesi, yeni ya da artan plevra sıvısı ve karın içi ya da retroperiton bölgede apse gelişimidir. IRIS tanısı öncesi ayırıcı tanı gereklidir (örneğin: tedavi başarısızlığı, lenfoma, enfeksiyon). Anti enflamatuvar ilaçlardan kortikosteroidlere kadar artan tedaviler gerekebilir. Apse ya da plevra sıvlarında drenaj yapılabilir.

M. avium kompleks ile hastalanma, HIV pozitif olan kişilerde, olmayanlardan daha yüksektir. HIV'li hastalarda TB, TDM'den daha sık görülür.

11.

ZOONOTİK TÜBERKÜLOZ

11. ZOONOTİK TÜBERKÜLOZ (173-176)

Hayvanlarda TB hastağı yapan etkenler, *Mycobacterium bovis* ve *M. caprae*'dir ve *M. tuberculosis* kompleks'e dahildirler. Klinik özellikleri *M. tuberculosis* tarafından oluşturulan hastalıktan ayırdedilemez. Genellikle akciğer dışı organları tutar.

Klasik TB'den farklı olarak bu TB önce hayvanlarda oluşur. En çok büyük baş hayvanları hastalandırır. Yaban hayvanlarında da bulunur. Hastalık önemli ekonomik kayıplara ve ticarette sorunlara yol açar.

İnsanlara besin ürünleri ile (esas olarak pastörize edilmemiş süt ürünleri ya da daha az sıklıkla et ürünleriyile) ya da doğrudan hayvanla ya da hayvan ürünleri ile temasla ya da havayolu ile bulaşmaktadır. İnsandan insana da yayılabilmektedir.

Sık kullanılan laboratuvar yöntemleri, *M. tuberculosis* ile *M. bovis* ve *M. caprae*'nin ayrimini yapamaz. Bunun için özel moleküler testler gereklidir. TB'nin standart tedavisinde kullanılan pirazinamide *M. bovis* dirençli iken *M. caprae* duyarlıdır. Zoonotik TB'nin yetersiz tedavi almasına neden olabilir.

Zoonotik TB'de Yapılması Gerekenler:

Bu konuda bilimsel bilgileri artırmak için öneriler:

- İnsanlardaki zoonotik TB konusundaki verileri sistematik olarak toplamak, analiz etmek ve raporlamak,
- Uygun tanışal olanakların ve kapasitenin sağlanması,
- Epidemiyoloji, tanışal araçlar, aşılar, etkili tedavi rejimleri, sağlık sistemi ve veteriner hizmetleri ile birlikte yapılacak müdahaleler konusunda araştırma eksikliklerini belirlemek ve çözümlemek.

Bulaşmayı önlemede öneriler:

- Hayvanlarda bulaşmayı önlemek,
- Besinlerin güvenliğini artırmak (Sütün pastörizasyonu, etle ilgili önlemler),
- Zoonotik TB bulaşmasında önemli mesleklerdeki kişilerin (çiftçiler, kasaplar, veterinerler ve hayvanat bahçesi çalışanları) kendilerini zoonotik TB bulaşmasından korumaları.

Sektörler arası ve ortak yaklaşımıları güçlendirmek:

- Zoonotik TB konusunda farkındalıkı artırmak,
- Zoonotik TB'nin önlenmesi, sürveyansı, tanısı ve tedavisi konusunda politika ve rehberler geliştirmek ve uygulamak,
- İnsan ve hayvan sağlığını birlikte ele alan, topluma göre müdahaleler için olanakları belirlemek,
- Zoonotik TB'yi ele almada politik kararlılık ve bütçeleme savunuculuğu için bir yatırım planı oluşturmak (küresel, yerel ve ulusal düzeyde).

Ülkemizde Yapılanlar ve Yapılması Gerekenler:

Mevcut kanun ve yönetmelikler çerçevesinde, hayvan TB'si tespit edildiğinde, ilçelerde Hayvan Sağlığı Zabıtası Komisyonu toplanır. Komisyona Kaymakam başkanlığında ilçedeki pek çok kurumdan temsilci katılır. Bunlardan biri de İlçe Sağlık Müdürlüğü temsilcisiidir. Bu komisyonda alınan kararlar İl Sağlık Müdürlüğü'ne ilettilir. Temaslıkların takibi il TB koordinatörü tarafından sağlanır.

Hayvanda TB tespit edilen işletmede çalışanlara, hayvanla teması olanlara, TB'li hayvanın sütünü içenlere ve etini yiyenlere VSD tarafından temaslı taraması yapılır. Tarama sonucunda gerekenlere tedavi veya koruyucu tedavi başlanır. Temaslı taraması 3. ve 6. ayda tekrarlanır.

Tarama yapılan bu hastalarda kültür pozitifliği saptandığında *M. bovis* ya da *M. caprae* ayrimı için spoligotiplendirme yöntemi kullanılması önerilir. Spoligotiplendirme ile aynı zamanda basil parmak izi de belirlendiğinden bulaşın anlık ve zaman içindeki durumu değerlendirilir.

TB şüphesi olan kişiler, hayvan teması açısından da sorgulanmalıdır. Verem savaş dispanserinde zoonotik TB saptanan hastaların Gıda Tarım Müdürlüğüne de bildirimi yapılır.

Mevzuat:

Ülkemizde hayvan TB'si ile mücadele konusunda Gıda, Tarım ve Hayvancılık ile Sağlık Bakanlıklarının yükümlülüklerini gösteren resmi yazılar aşağıda yer almaktadır:

- **1986 Tarih ve 3285 sayılı Hayvan Sağlığı Zabıtası Komisyonu Kanunu:**

Bu Kanunun amacı, hayvanlardan ve hayvan maddelerinden insan ve hayvanlara gecebilen hastalıklardan korunulmasını ve bulaşıcı hayvan hastalıkları ile mücadele edilmesini sağlamaktır. Hastalık çıkan yerde hükümet veteriner hekimi derhal mahalli hayvan sağlık zabıtası komisyonunu toplar. Bu komisyon, hastalığın önlenmesi ve söndürülmesi için, hastalık çıkış kararı düzenler. Bu kararda yazılı tedbirler, komisyon tarafından uygulanır ve hükümet veteriner hekimi tarafından denetlenir. Hayvan sağlık zabıtası komisyonu toplanıncaya kadar hükümet veteriner hekimi gerekli gördüğü tedbirleri almaya yetkilidir.

- **1989 Tarih ve 2645 Sayılı Hayvan Sağlığı Yönetmeliği:** Hayvanlardan ve

hayvan maddelerinden insan ve hayvanlara gecebilen hastalıklardan korunulmasını sağlamak ve bulaşıcı hayvan hastalıkları ile mücadele esas ve usullerini tespit etmek amacıyla çıkarılan 3285 sayılı Kanunun 58'inci Maddesine istinaden kararlaştırılmıştır. Sahadaki uygulamaları açıklar ve düzenler. Hayvanlarda kesimden önce tüberküloz aranması, tüberküloz tespit edilen et ve organların imhası ve tüberküloz bulaşmamış kısımların gıda değeri düşük et olarak değerlendirilmesi gibi usul ve esaslar bu Yönetmeliğe göre uygulanır.

- **2009 Tarih ve 27188 sayılı Sığır TB Yönetmeliği:** Bu Yönetmeliğin

amacı, Sığır Bovine Tüberkülozunun kontrol ve eradikasyonu ile ilgili usul ve esaslar ile resmi olarak “Tüberkülozdan Ari Sürü” statüsü kazanılması için uygulanacak kuralları belirlemektir. Enfekte hayvanın bulunduğu sürüdeki tüm sığırlar tüberküloz yönünden muayene edilir. Sürüde resmi veteriner hekim ya da resmi veteriner hekim gözetiminde, yetkilendirilmiş veteriner hekimler tarafından uygulanan

tüberkülin testleri için, tüberkülin teamül cetveli tanzim edilerek İl Müdürlüğünce tasdik edilir. Tüberkülozda karantina, hastalık çıkan ahır veya sürü ile sınırlıdır. *Tüberküloz hastalığı tespit edildiğinde Hayvan Sağlık Zabıtası Komisyonu toplanır.* Resmi veteriner hekim tarafından düzenlenen hastalık raporuna göre hastalık çıkış kararı alınır ve ilan edilir. Tüberküloz nedeniyle konulan karantina, son iki testte altı haftadan büyük tüm sığırlar resmi tüberkülin testine negatif yanıt verene kadar devam eder. Testlerden ilki pozitif reaktörün sürüden ayrılmışından en erken altmış gün sonra, ikincisi en erken dört ay sonra ve en geç oniki ay sonra yapılmalıdır. Birinci ve ikinci test arasında en az altmış gün olmalıdır.

- **2010 Tarih ve 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu:** Bu kanunun amacı, gıda ve yem güvenilirliğini, halk sağlığı, bitki ve hayvan sağlığı ile hayvan ıslahı ve refahını, tüketici menfaatleri ile çevrenin korunması da dikkate alınarak korumak ve sağlamaktır.

12.

BİLDİRİM

12. BİLDİRİM

Bildirim, kesin tanı konulmuş TB hastasının 24 saat içinde TSM/ ilçe sağlık müdürlüğüne Form 014 ile bildirilmesidir. Raporlama ise dispanserde kayıtlı TB hastasının bilgilerinin surveyans açısından İl sağlık Müdürlüğü aracılığıyla Tüberküloz Daire Başkanlığı'na standart form ile ya da dijital ortamda iletilmesidir.

TB, bildirimi zorunlu A grubu bir hastalıktır. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nda; TB hastalığından ölenlerin, hastalığa yakalandığı tespit edilenlerin ve başka bir bölgeye nakledilenlerin bildirimlerinin yapılması zorunlu tutulmuştur (madde 113 ve 115).

Ayrıca Kanunda, TB'ye yakalananların doğrudan doğruya ilgili dispanser hekimine bildirilmesinin sağlanması (madde 116), devlete ait laboratuvarlarda dispanser hekimince gönderilen numunelere ücretsiz bakılması gereği ve tetkik sonucunu ilgili hekime yazılı olarak bildirmeleri gereği (madde 117) belirtilmiştir.

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nda, yasaklılara aykırı hareket edenler veya zorunluluklara uymayanlara, idari para cezası (madde 282) verilmesi gereği ifade edilmiştir (Bakınız sayfa 297).

Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı Ve Bildirim Sistemi Hakkında Tebliğ'e göre de hastalık bildirimi ile ilgili yönerge hükümlerine aykırı davranışları ve davranışlarında ısrarla devam eden kişi veya kurum sorumluları hakkında "Kamu sağlığını tehlkiye düşürücü davranışlardan dolayı" Cumhuriyet Savcılıklarına İl Sağlık Müdürlükleri tarafından suç duyurusu yapılacağı ifade edilmektedir (madde 14) (Bakınız sayfa 309).

Tüberkülozda bildirimin amacı:

- (a) Bütün TB hastalarının VSD'ye kaydı,
- (b) TB tedavisinin başlanması, sürdürülmesi, tamamlanması,
- (c) Hasta temaslarının muayenesi, temaslılarda hasta olanların ve koruyucu tedavi gerekenlerin belirlenmesi,
- (d) Surveyans açısından gerekli olan TB hastalarının demografik ve tıbbi bilgileri ile tedavi sonuçlarının Sağlık Bakanlığına raporlanması için gereklidir.

Bütün hastaların ücretsiz ve en yüksek standartta TB kontrolü hizmetlerinden yararlanmasını sağladığı için Uluslararası TB Bakım Standartları (Bakınız Ek 2) açısından da önemlidir.

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi

-Bildirimde 2015/18 sayılı genelge ekinde yer alan Form 014- Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu kullanılır (formun bir örneği aşağıdadır). Bu formla sadece kesin olgular bildirilir. Bakteriyolojik tetkikler ile TB tanısı konulan ya da bakteriyolojik olarak doğrulanamasa bile klinisyen kararı ile TB tedavisi başlanan hasta kesin vakadır (Bakınız sayfa 48).

 T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ	<u>Bildirim Tarihi:</u>/...../20.....																						
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü																							
Form No : 014																							
BİLDİRİMİ ZORUNLU BULAŞICI HASTALIKLAR BİLDİRİM FORMU (U. Hıfzıssıhha Kanunu Mad. 57-64)																							
BİLDİRİM YAPAN KURUM İL: İLÇE: KURUM ADI:	BİLDİRİM YAPAN KİŞİ ADI: SOYADI: ÜNVANI:																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><thead><tr><th colspan="2">HASTANIN KİMLİK BİLGİLERİ</th></tr></thead><tbody><tr><td>T.C. KİMLİK NO</td><td></td></tr><tr><td>ADI</td><td></td></tr><tr><td>SOYADI</td><td></td></tr><tr><td>BABA ADI</td><td></td></tr><tr><td>CİNSİYETİ</td><td></td></tr><tr><td>DOĞUM TARİHİ</td><td></td></tr><tr><td>DOĞUM YERİ</td><td></td></tr><tr><td>MESLEĞİ</td><td></td></tr></tbody></table>		HASTANIN KİMLİK BİLGİLERİ		T.C. KİMLİK NO		ADI		SOYADI		BABA ADI		CİNSİYETİ		DOĞUM TARİHİ		DOĞUM YERİ		MESLEĞİ					
HASTANIN KİMLİK BİLGİLERİ																							
T.C. KİMLİK NO																							
ADI																							
SOYADI																							
BABA ADI																							
CİNSİYETİ																							
DOĞUM TARİHİ																							
DOĞUM YERİ																							
MESLEĞİ																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><thead><tr><th colspan="2">HASTALIK DURUMU</th></tr></thead><tbody><tr><td>HASTALIĞIN ADI</td><td></td></tr><tr><td>HASTALIĞIN KODU</td><td></td></tr><tr><td>VAKA TİPİ</td><td><input type="checkbox"/> Şüpheli Vaka <input type="checkbox"/> Olası Vaka <input type="checkbox"/> Kesin Vaka</td></tr><tr><td>BELİRTİLERİN BAŞLAMA TARİHİ</td><td>...../...../20....</td></tr><tr><td>VAKA DURUMU</td><td><input type="checkbox"/> Sağ <input type="checkbox"/> Ölü</td></tr></tbody></table>		HASTALIK DURUMU		HASTALIĞIN ADI		HASTALIĞIN KODU		VAKA TİPİ	<input type="checkbox"/> Şüpheli Vaka <input type="checkbox"/> Olası Vaka <input type="checkbox"/> Kesin Vaka	BELİRTİLERİN BAŞLAMA TARİHİ/...../20....	VAKA DURUMU	<input type="checkbox"/> Sağ <input type="checkbox"/> Ölü										
HASTALIK DURUMU																							
HASTALIĞIN ADI																							
HASTALIĞIN KODU																							
VAKA TİPİ	<input type="checkbox"/> Şüpheli Vaka <input type="checkbox"/> Olası Vaka <input type="checkbox"/> Kesin Vaka																						
BELİRTİLERİN BAŞLAMA TARİHİ/...../20....																						
VAKA DURUMU	<input type="checkbox"/> Sağ <input type="checkbox"/> Ölü																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><thead><tr><th colspan="2">BEYAN ADRESİ</th></tr></thead><tbody><tr><td>ADRES TİPİ</td><td></td></tr><tr><td>İL</td><td></td></tr><tr><td>İLÇE</td><td></td></tr><tr><td>BUCAK</td><td></td></tr><tr><td>KÖY</td><td></td></tr><tr><td>MAHALLE</td><td></td></tr><tr><td>CSBM (Cd. Sk. Blv. Meyd.)</td><td></td></tr><tr><td>DIŞ KAPI NO</td><td></td></tr><tr><td>İÇ KAPI NO</td><td></td></tr><tr><td>İRTIBAT TELEFONU</td><td></td></tr></tbody></table>		BEYAN ADRESİ		ADRES TİPİ		İL		İLÇE		BUCAK		KÖY		MAHALLE		CSBM (Cd. Sk. Blv. Meyd.)		DIŞ KAPI NO		İÇ KAPI NO		İRTIBAT TELEFONU	
BEYAN ADRESİ																							
ADRES TİPİ																							
İL																							
İLÇE																							
BUCAK																							
KÖY																							
MAHALLE																							
CSBM (Cd. Sk. Blv. Meyd.)																							
DIŞ KAPI NO																							
İÇ KAPI NO																							
İRTIBAT TELEFONU																							
_____ IMZA _____																							

Şekil 11. Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu (Form-014)

- Bildirim, 24 saat içinde aynı ilçede yer alan TSM/ilçe sağlık müdürlüğüne yazılı olarak yapılır (öncesinde resmi mail adresinden de TSM'yeiletir).
- TSM/ilçe sağlık müdürlüğü, gelen bildirimin TSİM'e girişini yapar. Böylelikle hem İl Sağlık Müdürlüğü hem de hastanın ikamet adresinin bulunduğu TSM (aynı il ya da başka ilde) bu bildirimi görür. TSM; gelen bildirimini, kendi bölgesindeki verem savaşı dispanserine resmi yazı ile aynı gün iletir. TSM'nin kendi bölgesinde dispanser yok ise; bu bildirimi, en yakın dispanserin bağlı olduğu TSM'ye iletir.
- TB il koordinatörü, TSİM üzerinden kendi ilinden (aynı il ya da başka ildeki adrese) yapılan tüm bildirimleri takip eder.

TB hastasını ya da TB hastasının ölümünü tespit eden kamu, özel tüm hekimler bildirimde bulunmak zorundadırlar. Hiç tedavi almamış olsa bile ölümlerin de mutlaka bildirimi gereklidir. Çünkü hastanın kayıtlarda yer olması ve temaslarının muayenesi gereklidir.

TB hastalığının bildiriminden, hastalığı tespit eden hekim sorumludur. Bu bildirim görevinin, hekim tarafından bir başka çalışana verilmesi, hekimin sorumluluğunu ortadan kaldırılmaz. Bir kurumda çalışan hekim, kurumundaki bildirim usullerine uymalıdır.

Hastaneden bildirim: Hastanede başhekimlikçe bir **bildirim görevlisi** belirlenir. Bu kişi, istatistik şubesinden olabileceği gibi, enfeksiyon kontrol ekipinden biri, bir hemşire, sağlık memuru, memur veya diğer bir kişi de olabilir. Bu bildirim görevlisinin çalışmasını hastanede başhekimlikçe belirlenen **bildirim sorumlusu** kontrol eder. Tüberküloz Aktif Sürveyans Genelgesi kapsamında hastanelerdeki bildirimler, valilikçe görevlendirilen İSM, TSM ya da VSD hekimi/personeli tarafından belirli aralıklarla denetlenir.

Taburculukta bildirim: Hastanede yatan TB hastalarının bildirimi, tanıdaki bildirime ek olarak taburcu olduğu gün Bakanlıkça belirlenen standart form doldurularak mail ile (resmi mail adresleri kullanılarak) ve resmi yazı ile, ilin sağlık müdürlüğüne yapılmalıdır. Bu bildirim ilgili VSD'ye iletir.

Hastaya TB ilaç reçetesi verilmez. Resmi formatta yazılmış bilgi notu ya da epikriz ile VSD'ye sevk edilir. Bu belgede, hastanın tanısı, tanıyı sağlayan tetkikler, tedavi rejimi ve tedavi başlanmışsa başlama tarihi, varsa ek hastalık ve risk faktörleri ile HIV testi yapılp yapılmadığına dair bilgi yer almmalıdır. İstirahat raporu yazılırsa raporlarına “VSD'ye başvurması gereklidir” yazılmalıdır. Bildirim ve sevk ile, hastanın VSD'ye devredilmesi ve tedavisinin kesintisiz sürdürülmesi sağlanmış olur.

Tüberküloz Aktif Sürveyans Genelgesi kapsamında hastaneden TB bildirim görevlisinin bildirim yapması gereken kişiler şunlardır:

- Poliklinikte TB tanısı konulanlar,
- Serviste TB tanısı konulanlar, tedavi başlananlar,
- Bakteriyoloji laboratuvarında yayma pozitif ya da kültür pozitif saptananlar, moleküler test ile *M. tuberculosis* saptananlar,
- Patoloji laboratuvarında granüلومatöz iltihap saptananlar,
- Eczaneden TB ilacı verilenler.

Ulusal Tüberküloz Sistemi (UTS) Yolu İle Bildirim:

UTS, web tabanlı bir program olup, tüm TB hastalarının kayıtları ve bildirimleri bu sistem üzerinden yürütülür.

Tanıyo koyan kurumun bildirim görevlisi tarafından, hastanın TC kimlik nosu, ICD 10 kodu, sağ/ölü ve yatan/ayaktan hasta bilgileri girilerek bildirim yapılır. Yapılan bildirimin Form- 014 olarak çıktısı alınarak TSM'ye iletılır. UTS'ye bildirim yapıldığı anda TB Daire Başkanlığı, TB İl Koordinatörü ve ilgili VSD hastayı görür. TB İl Koordinatörü tarafından bildirim modülünden günlük takip yapılarak, bildirimin ilgili VSD'ye iletimi sağlanır. VSD tarafından hastanın kaydı yapılanca dek takibi yapılır. Kayda alınan her hasta, kendi aile hekimine bildirilir.

İl sağlık müdürlüğü bulaşıcı hastalıklar subesinde TB bildirimlerinden sorumlu bir kişi olmalıdır (ildeki hasta yoğunluğuna göre bu sorumlu kişi başka işlerden de sorumlu olabilir). Bu kişi, il sağlık müdürlüğünne gelen bildirimleri kaydeder, eksiklik ve hataları kontrol ederek hemen düzeltmesini sağlar. TB İl koordinatöründen ve diğer illerden gelen geri

bildirimleri takip eder ve kayıtlarını tutar. Hastaneden yapılan taburculuk bildiriminin ilgili VSD'ye en kısa sürede ulaşmasını sağlar.

TB İl Koordinatörü, UTS, TSİM, EBYS vb'den gelen bildirimleri TB Hasta Bildirim Defterine (VSD-09'a) kaydeder, adreslerine göre ayırarak ilgili VSD'ye aynı gün iletir. VSD'lerden gelen geri bildirimleri kaydeder, il sağlık müdürlüğüne raporlar. VSD'lerin bildirimlerle ilgili çalışmalarını izler ve denetler. Sorunları il sağlık Müdürlüğü ile birlikte çözer. İldeki hastaneleri ve bildirim yapması gereken diğer kişi ve kuruluşların bildirim açısından denetimini bulaşıcı hastalıklar birimi ile birlikte yapar.

VSD hekimi, tanı koyduğu hastaları, bağlı olduğu TSM üzerinden kendi il sağlık müdürlüğüne bildirir; VSD'ye gelen bildirimleri kaydeder ve hemen telefonla veya adresinden kişiye ulaşır. Gerekirse aile hekimi ya da toplum sağlığı merkezinden de yardım alarak hastaya ulaşır. Hastanede yatan hasta ise ve adres yanlışsa hemen doğrusu öğrenilir. Hastayı tıbbi olarak değerlendirir, bildirimini sonuçlandırır.

Bildirim sonuçları kaydedilirken,

- (a) Dosyalı, tedavide (Hasta kendi VSD'nizde dosyalı, tedavide)
- (b) Başka yerde tedavide (Hasta, kendi VSD'niz bölgesinde ama başka bir VSD'de dosyalı tedavide)
- (c) Bölge dışı hasta (Hastanın ikameti başka bir VSD bölgesinde veya ilde)
- (d) TB değil (TB olmadığı anlaşılmış hasta, tanısı ne ise yazılır)
- (e) Hastaya ulaşılamaz ise “ulaşılamadı, gelmedi” başlıklarından birisi işaretlenir.

Not: Daha önce kullanılan bildirim sonucu seçeneklerinden “Ölüm” kaldırılmıştır. Ölen kişi TB hastası ise a, b, c gruplarından birisine, TB değilse (d) grubuna girer.

İl TB koordinatörü ya da bulaşıcı hastalıklar birimindeki sorumlu kişi; bölge dışı olan (c) ve ilgili VSD'ye bildirdiği hastanın, kaydı yapılna dek takibini sürdürür. Bildirim sonuçlarını İl Sağlık Müdürlüğü'ne raporlar.

Ülke dışına çıkan hasta bildirimi: Tanı konulmuş TB hastası başka bir ülkeye gitmek durumunda ise, TBDB tarafından o ülkeye bildirim yapılması önerilir. Bildirimde hastanın tanı ve tedavisi ile ilgili zorunlu bilgiler, hastanın gideceği ülkedeki iletişim noktasına (contact point) ilettilir.

- TB; bildirimi zorunlu A grubu bir hastalık olup, tanıyı koyan hekim tarafından 24 saat içinde bildirimi yapılmalıdır
- Tedavi başlanmadan öldüğü tespit edilen hastaların da bildirimi aynı şekilde yapılır.
- Hastanede yatan TB hastaları, hastaneden taburcu olurken ayrıca Taburcu Bildirimi yapılır ve hasta VSD'ye devredilmiş olur.

13.

TEMASLI MUAYENESİ, RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR

13. TEMASLI MUAYENESİ, RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR

13.1. TEMASLI MUAYENESİ

13.1.1. Temaslı Tanımları, Temaslı Muayenesinin Amacı ve Bulaşma Süresi

Temaslı: Bulaştırıcı TB hastası ile aynı havayı paylaşan ve TB basiline maruz kalan kişidir.

Kaynak olgu: Başkalarına hastalığı bulaştıran bulaştırıcı TB hastasıdır.

İndeks olgu: Saptanan kaynak olgular içindeki ilk olguya indeks olgu denilir.

Temaslı muayenesini verem savaşı dispanseri yapar. TB hasta temaslarının muayenesinde Umumi Hıfzıssıhha Kanunu hekime yetki vermektedir.

Temaslı muayenesinin amacı;

a) Kaynak olguyu,

b) Hastanın basil bulaştırdığı kişileri,

c) Hasta ile aynı kaynaktan basil alıp hastalanmış kişileri saptamaktır.

Bu muayene ile hastaların ve enfekte olanlar saptanır. Çocuk hastalarda yapılan temaslı muayenesi genellikle kaynak olguyu bulmaya yönelik (177, 178).

Bulaştırıcılık süresinin belirlenmesi: Kaynak olgunun bulaştırıcı olduğu süreyi kesin belirlemek olanaksızdır. Bunun için tahmini bir yaklaşım gereklidir. Temaslı muayene dönemini belirlemek için semptomların süresi, yayma sonucu ve kavite olup olmadığı bilgileri kullanılır.

Akciğer ve larinks TB'de bulaştırıcılık süresi;

- Semptom yok, yayma (-) ve kavite yok ise 1 aydır bulaştırıcı olduğu kabul edilir.
- Şu üç bulgudan en az biri (TB ile uyumlu semptom, yayma (+) ya da kavite varlığı) varsa, saptanan ilk bulgu tarihinden 3 ay öncesinden beri bulaştırıcı kabul edilir (179).

TB hastasına tanı konulunca, VSD hekimince hastalığın özellikleri, ne zamandır semptomlarının olduğu, önceki akciğer filmleri öğrenilerek bulaştırıcılık süresi belirlenir ve bu sürede temaslarının adları, adresleri, maruz kalınan yerler ve süreler öğrenilir.

13.1.2. Bulaştırıcı Hastaların Temaslarından Tarama Yapılması Gerekenler

Yakın temas: Bulaştırıcı hasta ile toplam 8 saat ve üzerinde kapalı ortamda hasta ile birlikte bulunmuş kişiler.

- Ev içi
- Ev dışı (İşyeri vb)
- Okul, öğrenci yurdu, kışla, tutukevi ve cezaevi gibi toplu yaşanan yerlerde TB hastası saptanınca, aynı odayı paylaşan insanlar da temaslı kabul edilir.
- Bulaştırıcı TB hastası ile sekiz saatlik uçak yolculuğu yapanlar da temaslı kabul edilir, taranır (180).

Sıradan temas: Bulaştırıcı hastanın 8 saatten daha kısa süreyle kapalı alandaki temasları.

- **Temaslı taramasını genişletmek gereken durumlar:** İlk yapılan temaslı taramasında TB hastası saptanırsa ya da enfekte olanların oranı yüksek ise temaslı taraması genişletilebilir.
- Temaslılar içinde ev içi temaslılar ile hastalanma riski yüksek olanlar (15 yaş altı çocuklar, HIV pozitifler ve bağışıklığı baskılanmış olanlar), sağlık çalışanları ve toplu yaşam yerleri öncelikle taramalıdır.
- Akciğer dışı TB olgularında, kaynak olgunu saptamak için ya da aynı kaynak olgudan basil almış olabilecek yakın temaslılar taranır.
- Temaslı taramasında epidemiyolojik bulgularla belirlenen hedef kitle yanında moleküler (basil parmak izini belirleyen) yöntemle saptanan hedef kitlenin de taranması önerilir. Bu amaçla, kültür pozitif her hastanın bir örneğinden basil parmak izi çalışılması ve sosyal ağ analizi ile birlikte verilerin değerlendirilmesi önerilir.

13.1.3. Temaslı Taraması Öncesinde ve Temaslı Taramasında Yapılacak İşlemler

Toplu yaşam alanlarında temaslı taraması:

Toplu yaşam alanlarında yapılacak taramalarda;

- Etik kurallara, gizliliğe ve stigmaya (damgalanma) dikkat edilmesi gereklidir.
- Gerekli yazışmalar ve resmi işlemler eksiksiz ve hızlı şekilde yapılmalıdır.

Ceza infaz kurumlarında temaslı taraması:

Tutuklu ya da hükümlü bir hasta TB tanısı alınca;

- Ceza infaz kurumu yönetimi ile görüşülür, bilgilendirme yapılır.
- Yönetime, tutuklu ve hükümlülere yönelik bilgilendirme planlanır.
- Hastanın bulaşıcı olduğu dönemde bulunduğu alanlar belirlenir. Taramada yakın temaslı olan hedef grup belirlenir. Taranacak kişilerin listesi alınır.
- Tarama için resmi yazışmalar yapılır. İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Birimi aracılığıyla cezaevi müdürlüğüne yazılır. Yazı, ivedi ve gizli olarak gönderilir. İzin alınır.
- Tarama yapacak mobil ekip belirlenir. (Röntgen filmi ve TDT/İGST için).
- Tarama sonrası bulgular değerlendirilir. Tarama filmleri, en kısa sürede, mümkünse günlük okunur ve kalitesi kötü ise tekrarlanır.
- Taramada saptanan ve hastaneye sevk edilen hastaların nakil işlemlerinde refakat eden koruma görevlileri de taranır.
- Nakil sırasında enfeksiyon kontrol önlenmeli alınır.
- Bu taramadan 2 ay sonra aynı grup için tarama tekrarlanır.
- Bulaşıcı TB hastaları, bulaşıcılığı sona erene kadar izolasyon uygulanır.

Askeri birliklerde temaslı taraması:

Askeri birliklerde TB olgusu çıkması durumunda, olguyla aynı ortak mekanları (koğuş, yemekhane, gazino gibi) kullanan temashaların il sağlık müdürlüğü ya da görevlendireceği TSM (VSD), bununla birlikte ihtiyaç durumunda mobil tarama ekiplerince birlik bünyesinde taramalarının yapılması sağlanır. Geniş temaslı gruba semptom sorgulaması ve akciğer filmi çekilir, yakın temaslılara ayrıca TDT ya da İGST yapılır. Aynı gruba 2 ay sonra aynı tarama yapılır.

Yaşlı bakım evlerinde temaslı taraması:

Bir TB hastası saptandığında, ortak mekanları (oda, yemekhane, kafeterya, sosyal alanlar, vd.) kullananlar taranır. Bunun için kurumun yöneticileri ile görüşme ve resmi yazışmalar yapılır.

Okullarda temaslı taraması:

Okulda bir TB hastasına tanı konulunca yapılacak taramalar ve tedaviler için gizlilik ve etik ilkelere çok özen gösterilmelidir.

- Bu konuda hasta ve ailesine bilgi verilir.
- VSD hekimi, randevu alarak okulu ziyaret eder.
- Okul yönetimi bilgilendirilir.
- Okulda hastanın paylaştığı yüksek riskli ortak mekanlar belirlenir. Sınıfı ve bu mekanlardaki öğrencilerin, öğretmenlerin ve diğer çalışanların taraması hedeflenir. Bunun yanında kontrol amacıyla bir sınıf daha taranabilir. Bu hem stigma (damgalanma) açısından hem de enfeksiyon oranını karşılaştırmak açısından önemlidir. Hasta öğretmen ise, girdiği bütün sınıflar taranır.
- Taranacak sınıflardaki kişilerin ebeveynlerine bilgilendirme notu yollanır.
- Taramaya başlamadan il sağlık müdürlüğünden resmi yazı ile tarama yapılacak belirtilir.

Kreş ve anaokulu: Bulaştırıcı TB hastası saptanırsa, tüm kreş öğrenci ve personeli taranır. Aktif TB bulunmayan bütün çocuklara koruyucu tedavi verilir.

Üniversite vb. büyük amfide tarama gerekirse: Bulaştırıcı kişinin yakın temaslısı dar grup taranır. Bu grupta, latent enfeksiyon yüksek oranda saptanırsa, daha geniş bir grup taranabilir.

Sağlık çalışanlarında temaslı taraması:

Bir sağlık çalışanında bulaşıcı TB hastalığı tanısı konulunca, TB hastasının bulaştırıcı olduğu sürede yakın teması olan sağlık kurumunda çalışanlar ve hastalarda tarama yapılır.

Hastanelerde temaslı taraması:

Hastanede bulaştırıcı TB hastası tanı almadan ve enfeksiyon kontrol önlemleri alınmadan yatmış ise, teması olan diğer hastalar ve çalışanlarda tarama yapılır.

Böyle bir durumda hastanenin enfeksiyon kontrol programı gözden geçirilir.

13

13.1.4. Temaslı Tarama Yöntemi

- TB hastasına tanı konulunca temaslı listesi saptanır. Dispanserde bu aynı gün yapılır. Hastanede yatan hastada bildirim VSD'ye geldikten sonra üç iş günü içinde yapılır.
- Temaslıların muayenesi, bir hafta içinde yapılır.
- Temaslı muayenesinde,
 - Kişinin semptomları sorulanır.
 - Akciğer arka-ön film çekilir.
 - TDT ya da İGST yapılır.
 - Yukarıdakilerle TB hastalık şüphesi oluşmuşsa, mikrobiyolojik tetkik için en az 3 balgam örneği alınarak incelenir.
- Temaslıda TB hastalığı saptanırsa tedaviye alınır.
- Temaslıda TB hastalığı saptanmazsa endikasyonu olanlara koruyucu tedavi verilir (Bakınız sayfa 28, 143).
- Temaslı muayene sonucu hastaya bildirilir.

- Temaslılara hastalık, bulaşma, tedavi ve koruyucu tedavi konusunda bilgilendirme yapılır.

Temaslılar, hasta tanı aldıktan sonraki **bir hafta içinde** muayene edilir. Temaslıların sonraki muayeneleri; **3., 6., 12., 18. ve 24.** aylarda yapılması önerilir.

13.1.5. Hayvan Tüberkülozunda Temaslı Taraması

TB'li hayvan tespit edildiğinde bu bilgi il sağlık müdürlüğü aracılığıyla VSD'ye ilettilir. Bu bilginin alınması sonrası, temaslılar saptanır ve standart temaslı taraması yapılır. TB'li hayvanların bakıcıları, kesim yapanlar ve takip eden veterinerler, hayvanın etini ve sütünü tüketenler temaslı kabul edilir.

- TDT ya da İGST pozitif olan, hastalık saptanmayan temaslılarda endikasyon dahilinde koruyucu tedavi verilir.
- Hastalık saptananlarda basil tür tayini yapılır ve uygun tedavi verilir. Tedavide PZA direnci olasılığı dikkate alınmalıdır.

13.2. RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR

Risk grupları kimlerdir?

Günümüzde yüksek riskli grplarda aktif TB hastalığı taraması önerilmektedir. DSÖ tarafından yüzbin nüfusta 100 ve üzeri hasta olan topluluklar yüksek risk grubu olarak kabul edilir. Ülkemizde yüksek insidanslı topluluklar şunlardır:

1. TB hastalarının temasları (181),
2. Ceza ve tutukevlerinde kalanlar (182),
3. Sağlık çalışanları (183),
4. Bağışıklığı baskılanan hastalığı olanlar (AIDS, diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği, vb.) ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi uygulananlar (TNF alfa inhibitörü kullananlar vb.),
5. Yüksek insidanslı ya da ilaç direnç oranı yüksek ülkeden gelen kişiler (4, 105, 123).

Okul, yurt girişinde, evlilik öncesi, askerlik sağlık muayeneleri ve işe girişlerde rapor isteği nedeniyle yapılan muayene ve taramalarda saptanan hasta oranları, ülke genelindeki hasta oranlarından daha fazla değildir. Bu nedenle bu gruplar TB risk grubu değildir (184).

Risk grubu taramasını kim yapar?

Listede belirtilen risk gruplarından ceza ve tutukevlerinde kalanların taramaları il sağlık müdürlüğüne bağlı mobil tarama ekipleri (MTE) tarafından yıllık plan dahilinde yapılır. MTE, il sağlık müdürlüğünün talebi doğrultusunda yaşılların bulunduğu yatılı kurumlar (bakımevleri, huzurevleri), diğer yatılı rehabilitasyon ve bakımevleri, okul, yurt gibi kurumlardaki temaslı taramaları, göçmenler vb. diğer grplarda yapılan taramalara da destek olabilirler.

Sağlık çalışanlarının taramaları kendi kurumlarında yapılır.

Tarama nasıl yapılır?

Risk gruplarından ceza ve tutukevlerinde kalanlara yılda bir kez tarama yapılır. Diğer grplara gerekli olduğu durumlarda tarama yapılır. Riskin

çok yüksek olduğu özel durumlarda tarama yılda iki ya da daha fazla kez yapılabilir.

1. Tarama yapmadan hemen önce, tarama yapılacak yerdeki kişilerin (çalışanlar dahil) tam bir listesi alınır, bunların hepsinin taraması sağlanır.
2. Mikrofilm ya da standart akciğer filmi çekilir. Değerlendirilemeyecek kadar kötü filmler hemen belirlenerek yeniden çekilir. Çekilen filmler en geç 5 işgünü içerisinde değerlendirilir. Değerlendirmede tespit edilen TB şüpheli kişiler il sağlık müdürlüğüne yazılı olarak bildirilir. İndeks vaka için yapılan bir tarama (temaslı taraması) sonrasında çekilen filmler 24 saat içinde değerlendirilir. Şüpheli olarak tespit edilenler il sağlık müdürlüğüne hemen (telefon ya da faks ya da e-posta ve devamında resmi yazı ile) bildirimi yapılır.
3. Çekilen filmlerde patoloji saptanan kişiler ilgili VSD'ye çağrırlar. Dispanserde klinik durumları değerlendirilir, ilk çekilen film mikrofilm ise dispanserde standart film çekilir ve üç kez balgam ARB incelemesi yapılır.
4. TB saptananlara tedavi başlanır.
5. TB saptanmayan, önceden TB tedavisi almamış ve akciğer filminde üst zonlarda sekel lezyonu olan hastalarda balgam teksif ve kültürleri istenir.
6. Başka hastalık saptananlar, tedaviye alınır ya da ilgili branş hastanesine yollanır. Normal bulunanlara bir işlem yapılmaz.
7. Yapılan taramanın sonuçları aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde il sağlık müdürlüğüne ve oradan da TBDB'ye gönderilir:
 - a) Tarama yapılan kurum ve tarama tarihi
 - b) Tarama yapılması gereken hedef nüfus
 - c) Tarama yapılan kişi sayısı
 - d) TB şüpheli kişi sayısı
 - e) TB tanısı alan kişi sayısı ve yayma pozitif bulunan hasta sayısı

- f) TB tanısı alanlardan, daha önceden bilinen ve VSD'ye kayıtlı olanların ve bunlardan yagma pozitif olanların sayısı
- g) Diğer hastalık tanısı alan kişi sayısı

Ceza infaz kurumlarına girişte muayene ve semptomlu hasta takibi:

Ceza infaz kurumlarına girişte tutuklu ve hükümlüler, bir kez akciğer filmi çekilerek ve semptomatik açıdan değerlendirilerek TB olup olmadığına karar verilir. Bunun dışında ceza infaz kurumlarında yılda bir kez TB taraması yapılır.

Taramalarındaki zamanlarda TB semptomu olan, özellikle 2 hafta üzerinde öksürüğü olan kişilerin 3 kez balgarnı analiz edilir. Akciğer filmi çekilmesi önerilir. Mümkinse hasta, TB açısından tetkik edilmek üzere hastane ya da VSD'ye gönderilir.

Ceza infaz kurumlarında tanı alan TB hastasının tedavisi:

Ceza infaz kurumlarında TB hastası saptanınca bulaştırıcılığı kaybolana kadar hastanede tedavi edilmesi önerilir. Tedavinin tüm süresince hastanın ilaçları DGT ile içmesi sağlanır. Ceza infaz kurumlarında DGT uygulaması kurum hekimince sağlanır. Tedavi süresince yapılması gerekenler ilgili VSD ile birlikte düzenlenir.

Göçmenler ve diğer yabancı ülke doğumlular:

Tanımlar (185)

Düzensiz göçmen (irregular migrant): Yasa dışı giriş veya vizenin geçerlilik tarihinin sona ermesi yüzünden transit veya ev sahibi ülkede hukuki statüden yoksun kişi.

Göçmen (migrant): “Kişisel rahatlık” amacıyla ve dışarıdan herhangi bir zorlama unsuru olmaksızın ilgili kişinin hür iradesi ile göç etmeye karar verdiği durumları kapsadığı kabul edilir.

Hassas gruplar (vulnerable groups): Diğer gruplara kıyasla, çatışma ve kriz zamanlarında ayrımcı uygulamalar, şiddet, doğal ve çevresel felaketler veya ekonomik zorluklarla karşılaşma riski daha yüksek olan herhangi bir grup veya toplumdaki kesimler.

Kayıt dışı/belgesiz yabancı (undocumented alien): Uygun belgelere sahip olmadan bir ülkeye giriş yapan veya ülkede kalan yabancılar.

Mülteci (zorunlu) (refugee-mandate): BMMYK'nın tüzüğündeki kriterlere uygun olan, Yüksek Komiserlik tarafından sağlanan BM korumasından yararlanmaya hak kazanan kişi.

Mülteci (tanınmış) (refugee-recognized): "Irkı, dini tabiiyeti, belirli bir sosyal gruba mensubiyeti ve siyasi görüşleri yüzünden haklı bir zulüm korkusu nedeniyle vatandaşlığı olduğu ülkenin dışında bulunan ve söz konusu korku yüzünden ilgili ülkenin korumasından yararlanmak isteyen kişi.

Sığınmacı (asylum seeker): İlgili ulusal ya da uluslararası belgeler çerçevesinde bir ülkeye mülteci olarak kabul edilmek isteyen ve mültecilik statüsüne ilişkin yaptıkları başvurunun sonucunu bekleyen kişiler.

Geçici koruma: Ülkesinden ayrılmaya zorlanmış, ayrıldığı ülkeye geri dönemeyen, acil ve geçici koruma bulmak amacıyla kitlesel olarak sınırlarımıza gelen veya sınırlarımızı geçen ve haklarında bireysel olarak uluslararası koruma statüsü belirleme işlemi yapılamayan yabancılarla sağlanan koruma (Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı: FAD tanımı) (Ülkemizde geçici korumayı 04/04/2013 tarihli ve 6458 sayılı Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kanunu'nun 91'inci maddesi ve bu maddeye dayanılarak çıkarılan 13/10/2014 tarihli ve 2014/6883 sayılı Geçici Koruma Yönetmeliği çerçevesinde sağlamaktadır).

Hukuki durumundan bağımsız olarak, yabancı ülke doğumlu kişilerin de TB ile ilgili semptom ya da bulguları saptandığında tanı, tedavi, takip, temaslıların muayenesi ve gerekenlere LTBE tedavisi standart uygulama şeklinde yapılır. Bildirim ve kayıtları standart şekilde yapılır.

Bu hastaların başka bir ülkeye nakli gerekiğinde uluslararası bildirim yapılır (Bakınız sayfa 174).

Bulaştırıcı iken hastanın naklinin yapılmaması gereklidir. Eğer nakil zorunlu ise, özel araçla, enfeksiyon kontrol önlemleri alınarak yapılmalıdır. Hastanın bulaştırıcılığı sona erdikten sonra nakli daha uygun olacaktır.

14.

SAĞLIK KURUMLARINDA VE DİĞER YERLERDE BULAŞMANIN ÖNLENMESİ VE KONTROLÜ

14. SAĞLIK KURUMLARINDA VE DİĞER YERLERDE BULAŞMANIN ÖNLENMESİ VE KONTROLÜ

Ülkemizde sağlık çalışanlarında TB'nin topluma göre daha fazla görüldüğü değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Hastanelerde hemşirelerin ve hizmetli personelin en fazla basil ile karşılaşışı bilinmektedir (183).

TB bulaşmasının önlenmesinde Amerika'da Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün rehberleri kapsamlı bilgi içermektedir (186, 187).

TB bulaşmasının önlenmesi için bir dizi önlem alınır. Bu önlemler, hiyerarşik açıdan en önemlidен en az önemli olana doğru sıralanır: En önemlisi yönetimsel önlemler, ikinci sırada mühendislik önlemleri ve son olarak kişisel koruyucu maske kullanıdır.

TB bulaşmasının önlenmesinde, bulaştırıcı olgulara hızla tanı konulması ve tedavi başlanması önemlidir. En çok bulaşma, tanı öncesinde olmaktadır. Özellikle de şüphelenilmeyip tanı konulmamış bulaştırıcı TB olguları önemli bulaş kaynağıdır.

14

14.1. YÖNETİMSEL ÖNLEMLER

Uygulama Planı

Sağlık kurum ve kuruluşlarında, TB bulaşmasının değerlendirilmesi ve önlenmesine yönelik önlemlerle ilgili yazılı bir plan olmalıdır. Bu plan, basılın bulaşma riskini, bu riskin yüksek olduğu yerleri ve koşulları belirtir; alınacak önlemleri, yönetimle ilgili, mühendislikle ilgili ve bireysel olarak belirler. Bu planda belirlenmiş olan durum ve önlemler konusunda yıllık yeniden değerlendirilmeler yapılarak planın geliştirilmesi gereklidir.

Triaj

Tanı konulmamış TB kuşkulu hastaların diğer hastalardan ayrıılması için çaba gösterilir. Sevkli gelen hastalar genel polikliniklere girmeden TB ile ilgili bir poliklinik ya da klinikte görülür.

Erken Tanı

TB hastalığı ayrıcı tanıda akıldan çıkarılmamalıdır. Semptomlar, muayene bulguları, radyoloji ve laboratuvar bulguları ile TB hastalığı şüphesi oluşur. Tanıya bakteriyolojik testlerle hızla kesinleştmek gerekir. Şüphe edilip araştırılmadığı sürece tanı konulmayabilir. Bakteriyolojik tetkikin en geç 24 saat içinde sonucu verilmelidir.

Gecikmeden Tedaviye Başlamak

TB hastalarına tanı konulunca gecikmeden tedaviye başlamak gereklidir. TB tedavisi ile hastanın balgamındaki basil sayısı hızla azalmaktadır. Tedaviye başlanan hastaların balgamlarındaki basil sayıları kantitatif olarak belirlendiğinde görülmüştür ki, günler içinde basil sayısı çok büyük hızla düşmektedir (18). Bu arada hastanın öksürük sayısı da azalmaktadır (19). Tedavi başlanan hastaların hızla bulaştırıcılıklarını yitirdikleri bilinmektedir. Bu nedenle TB tedavisi için “kimyasal karantina” deyimi kullanılmaktadır.

Hastanın hastanede tedavisi düşünülüyor fakat yatışı gecikiyorsa, bakteriyolojik tanıdan sonra hemen tedaviye ayaktan başlanmalıdır.

Hastanede Hastaların İzolasyonu

Bulaşıcı TB hastaları (özellikle balgam yayması pozitif olanlar) hastaneye yatırılınca mutlaka izole edilmelidirler. TB'den şüphelenilen bir hasta, tanı konulana kadar bulaşıcı TB kabul edilmelidir ve buna uygun şekilde izole edilmelidir. Bulaşıcı olmayan TB hastası için özel önlem almak gerekmekz.

TB hastası bir izolasyon odasına alınmalıdır. Tek kişilik oda sağlanamıysa, TB hastaları ile TB dışı hastalar ayrı odalara alınmalıdır. Dirençli hastalar varsa, onları diğer bir odaya almak gerekir. Oda kapıları kapalı tutulmalıdır. Negatif basınç sağlayan havalandırma sistemi yoksa, pencereler olabildiğince açık tutulmalıdır.

Öksürük ya da hapşırık sırasında ağızlarını kağıt bir mendille kapatmaları gereği hastalara belirtilmelidir. Odalarından çıkışken cerrahi maske takarak çıkmaları sağlanmalıdır. Bazı maskelerin ekspirasyonda açılan kapağı (valfi) vardır (dışarıya hava verir), bunlar hastanın takması için uygun değildir.

14. Sağlık Kurumlarında ve Diğer Yerlerde Bulaşmanın Önlenmesi ve Kontrolü

Ziyaretçilerle açık havada (balkonda) görüşmeleri sağlanmalı, ziyaret süreleri çok kısa tutulmalıdır. Ziyaretçilerle görüşürken hastanın maske takması istenmelidir.

Hastanın çarşaflarının, kullandığı tabak, kaşık, bardağın yıkanması normal şekilde yapılır, yüzeylerin dezenfektanlarla temizlenmesi önerilir.

Hastaların balgam çıkardıkları kaplar tek kullanımlık olmalı ve sağlık kurumlarında tıbbi atık kutusuna atılmalıdır.

Personelin Eğitimi

TB hastası ile karşılaşan sağlık kurumlarında personelin, verem basılınnı bulaşması ve buna karşı alınacak önlemler konusunda eğitilmeleri gereklidir.

Personelin Taranması

Ülkemizde sağlık çalışanlarında TB insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının işe giriş ve periyodik taramalarının yapılması ve sonuçların kaydı gereklidir.

Taramada tüberkülin deri testi (TDT) yapılır, AC grafisi çekilir ve semptom sorgulaması yapılır. İlk TDT negatif ise booster etkiyi araştırmak için ikinci test yapılır (booster etki için ikinci TDT, bir ila dört hafta arasında yapılır; bir yıla kadar yapılabılırse de, zaman geçtikçe yeni bulaşma ve konversiyon ile booster ayrimının zorluğu ortaya çıkar). Booster etki bakılınca, TDT sonucu olarak bu yazılır. İkinci TDT pozitif ise TB için koruyucu tedavi verilir; koruyucu tedavi öncesi aktif hastalık olmadığı gösterilmelidir.

Başlangıçta TDT negatif olan personelin sonraki taramalarda pozitif hale gelmesi (konversiyon) koruyucu tedavi gerektirir. Daha önce TDT pozitif bulunanlarda periyodik taramalarda tekrar TDT yapılmaz.

Taramalarda TB şüphesi varsa üç kez balgamlarında ARB ve kültür incelemesi yapılmalıdır.

14

14.2. HASTANEDE MÜHENDİSLİK ÖNLEMLERİ

Bulaşırıcı TB hastalarının yattığı odaların **negatif basınçlı** olması önerilmektedir. Negatif basınçlı odalar hasta sayısını da dikkate alarak, belirlenmiş hastanelerde yeterli sayıda hazırlanmalıdır. Odadan havalandırma yöntemi ile alınan hava UV olan kanaldan ya da HEPA filtreden geçtikten sonra dışarıya ya da aynı ortama verilmelidir.

TB hastalarının bulunduğu ortamları **havalandırmak**, bu ortamlara temiz hava sağlamak, havadaki bulaşırıcı partikülleri seyreltir. Bulaşma olasılığını azaltır.

Bulaşırıcı TB hastalarının yattığı odalarda doğal havalandırma var ise bunların sürekli ölçülmesi ve yeterli düzeyde olması için ek önlemler alınır. Bu odalardan koridorlara ve diğer odalara basil gitmemesi için önlem alınır.

Bu odalarda kapı ve pencereden dışarıya hava geçişini önlemek gereklidir; oda havasını da saatte en az 6-12 kez değiştirecek bir havalandırma uygulanmalıdır.

Odalara, TB hastalarının bulunduğu koridor ve böülümlere **ultraviyole (UV)** lamba takılması daha ucuz bir uygulamadır. UV-C lambası takılırken şunlara dikkat edilmelidir. Her 20 m^2 alana 2 adet 15 Watt'lık ampul önerilmektedir. UV-C lambaları gece ve gündüz açık kalacağından, açma kapama düğmesi, kilit altında olmalıdır. UV-C lambalarının göze ve cilde yan etkileri olduğundan, lambanın altın ve yanlarını kapatılan plakalar ışığın görülmemesini engellemelidir. Yerden yüksekliğinin 2 metre olması yeterlidir. Böylece lambalar üst oda havasına işin verecekler ve üst oda bölgesinde havadaki basiller öldürülmiş olacaktır. Odadaki hava hareketi sonucunda üstte basılı ölen hava, alt oda bölgesindeki hava ile sürekli yer değiştirmektedir.

Başka bir UV uygulaması şöyledir: Odadan alınan hava, içine UV lambalar konulmuş boru(lar)dan geçirilerek tekrar odaya verilir. Bu sistemde havanın hareketini sağlayan sistem ses yapmaktadır. Bu sistemin dezavantajı, sadece cihazın olduğu yerdeki havanın tekrar UV'den geçmesine yol açabilmektedir. Bu da tüm oda havasının değişimini sağlamamaktadır.

14. Sağlık Kurumlarında ve Diğer Yerlerde Bulaşmanın Önlenmesi ve Kontrolü

UV lambaların belirli aralıklarla temizlenmesine ihtiyaç vardır. UV lambaların kullanım süresi, üreticinin önerilerine göre dikkate alınır. Etkili olduğunun gösterilmesi için UV-metre kullanılır. UV- metre yok ise, her bir UV lamba için bir kayıt tutulur. Bu kayıt ile temizlenme zamanları ve kullanım süreleri izlenir.

HEPA (yüksek etkinlikli partikül)filtresi uygulamasında da odadan alınan hava bu filtrelerden geçirilerek tekrar odaya verilmektedir. Bunun için bir fan sistemi kullanılmaktadır. Ancak, hem pahalı, hem de ses yapan bir sistemdir.

14.3. KİŞİSEL KORUYUCU MASKE KULLANIMI

Kullanılacak maske, TB basillerini filtre edebilecek yetenekte (FFP2/N95 ya da FFP3/N97) ve yüze iyi oturan tipte olmalıdır. Kirlenme ya da yırtılma olmadıkça bir maske kullanılabilir.

TB hastalarının bulunduğu odaya giren her kişi, koruyucu maske kullanır.

Odasından dışarı çıkan hastanın cerrahi maske kullanması gereklidir.

Yoğun basil olan ortamlarda bulaşma fazla olduğu için personelin özellikle koruyucu maske kullanmasına gerek vardır. Bronkoskopi, balgam indüksiyonu, öksürük yaratıcı diğer işlemler, nebulizatör ile tedaviler sırasında çok yoğun basil çıkabilir.



Şekil 12 a. Cerrahi Maske (Hasta için)



Şekil 12 b. Solunum Maskesi (Sağlık personeli ve diğer kişiler için)

(Fotoğraflar: Dr. Aysegül YILDIRIM)

14

14.4. EVDE KORUNMA ÖNLEMLERİ

TB hastalarının evde tedavisi ile hastanede tedavisi arasında aile bireylerine bulaştırma açısından fark yoktur; hasta yakınlarında yıllar içinde hastalanma oranında ya da deri testi konversiyonları arasında önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir (100).

Hastanın balgam çıktıgı kap varsa, tuvalete boşaltılmalı; balgam çıkarılan kap atılamıyorsa yıkani kaynatılmalıdır. Mutfakta kullanılan malzemeler (bardak, tabak, kaşık, vb.), yatak örtüleri, vb. için normal temizlik işlemlerinin yapılması yeterlidir.

Hastalara verilen temel TB eğitiminde ve bilgi içeren broşür, kitapçık gibi materyalde, bulaşmanın hava aracılığıyla ve solunum yoluyla olduğu belirtilmeli ve **öksürük ya da hapşırık sırasında ağızlarını kağıt ya da bez bir mendille kapatmaları** gereği belirtilmelidir.

TB hastalarının bulunduğu ortamları **havalandırmak**, bu ortamlara temiz hava sağlamak, havadaki bulaştırcı partikülleri seyreletir. Bulaşma olasılığını azaltır. Odanın güneş görmesi, ortamdaki basilleri öldürür. Hastanın en azından balgam mikroskopisi negatif olana kadar ayrı bir odada kalması da önerilmelidir.

15.

BCG AŞISI

15. BCG (BACİLLE CALMETTE-GUÉRİN) AŞISI

Fransa'da Calmette ve Guérin 1920'li yıllarda, bovin tipi TB basillerini 13 senelik bir sürede sadece safralı ve gliserinli patates üzerinde 230 defa kültürden kültüre aktararak BCG aşısını ürettiler. Yapılan çalışmalarda, bu şekilde üretilen basillerin, insanlarda hastalık yapmadığı, fakat TB basiline karşı insan organizmasında direnç oluşturduğu belirlendi. Bu şekilde virulansı azaltılmış, canlı, yani hastalık yapmadan direnç kazandıran basile, basilin ve bulucularının isimlerinin baş harfleri alınarak kısaca BCG ismi verilmiştir. TB için yeni aşı çalışmaları sürdürülmemekle birlikte BCG, günümüzde TB'ye karşı kullanılan tek aşıdır. Doğumdan itibaren uygulanabilir.

BCG, kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden miliyer, menenjit TB gibi durumların ortaya çıkışını azaltır (188, 189). 12 kohort çalışmasının değerlendirildiği bir meta analizde BCG'nin akciğer TB'den koruyuculuğu 11 çalışmada %44-99 arasında bulunmuş, bir çalışmada ise koruyucu olmadığı belirtilmiştir (190). Bu çalışmada yenidoğan döneminde yapılan BCG aşısı daha yüksek düzeyde bir koruma sağlarken, okul çağında yapılan aşının orta düzeyde bir koruma sağladığı bildirilmiştir. BCG'nin koruyuculuğu, ülkemizde erişkinlerde %72,7 iken, 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur (191). Altı randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, aşının ağır TB hastalarında %85 azalma sağladığı gösterilmiştir (192). BCG'nin miliyer ve menenjit TB üzerine etkisinin değerlendirildiği 14 vaka kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizde ise TB menenjitlerde %73, miliyer TB'da ise %77 azalma sağladığı gösterilmiştir (193).

BCG aşısı TB dışında *M. leprae*'nin etken olduğu Lepra ve *M. ulcerans*'ın etken olduğu Buruli ülserini önlemede etkilidir (194).

Bebeklikte yapılan BCG aşısının koruyuculuk süresi bir meta-analizde 15 yıl olarak belirtilmiştir (190). Kuzey Amerika ve Alaska'da yaşayan yenidoğan döneminde aşılan yerlilerde koruyuculuğun 50-60 yıla kadar sürdüğü gösterilmiştir (195). İngiltere'de 12-13 yaşlarında okul çocuklarına uygulanan BCG'nin koruyuculuğunun 20 yıla kadar olduğu gösterilmiştir (196). Tekrarlanan aşının ek koruyuculuk sağladığı düşünülmemektedir.

KULLANMA SÜRESİ:

Sulandırılmadan, oda sıcaklığında bir ay, buzdolabında +2 ile +8°C de 1-2 yıl etkinliğini korur. Işığa ve ısuya karşı çok dayaniksızdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gereklidir (Elinizdeki aşının prospektüsünü okuyunuz).

Kendi sulandırıcısı dışında herhangi bir sulandırıcı ile kesinlikle sulandırılmaz. BCG aşısı sulandırıldıktan sonra dağılmayan parçacıklar ya da yabancı madde ihtiwa ediyorsa, kullanma süresi dolmuşsa, flakon üzerinde etiket yoksa, flakon çatlaksa kesinlikle kullanılmaz. Işığa ve ısuya duyarlı olduğu kadar, donmaya da hassastır. Sulandırılmış aşı buzdolabının içinde saklanır, buzluğunda ya da kapağında muhafaza edilmez.

UYGULAMA TEKNİĞİ:

1. BCG aşısı 1 ml'lik, bir kullanımılık diyem taksimatlı enjektörlerle sol omuz deltoid bölgesine, deri içine (intradermal) uygulanır.
2. 0-12 aylık bebeklere 1/2 diyem (0,05 ml), daha yüksek yaş gruplarına 1 diyem (0,1 ml) uygulanır.
3. Aşı uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez.
4. Aşı yapılacak yerin cildi sol elin iki parmağı arasında gerilir ve enjektör cilde paralel gelecek şekilde tutularak deri içine girilir. Cildin en üst tabakalarına uygulanması BCG'nin komplikasyonlarını azaltır. İğne deri içine sokulurken, açık ucunun yukarı gelmesine ve açık ucunun tamamen deri içine girmiş olmasına dikkat edilmelidir. İğne deri içindeyse hafif bir direnç hissedilir ve enjeksiyondan sonra deride 5-6 mm bir kabarcık (papül) olmalıdır. Eğer bir direnç hissedilmez ise iğne deri altına girmiştir.
5. Flakonun işi bitince tekrar buzdolabı ya da aşı nakil kabına konur, masa üstünde bekletilmez.

Aşı yerinde oluşan 5-6 mm çapındaki papül 20-30 dakikada kaybolur. Daha önce TB basili ile karşılaşmamış olan kimselerde, aşı yapıldıktan 3-4 hafta sonra, aşı yerinde bir nodül oluşur. Bu nodül kızarır ve 6. haftaya doğru

hafif bir şekilde akar, 8. haftada kabuk bağlar ve sonraki birkaç haftada kabuk düşerek yerinde bir nedbe (skar) bırakır ve yaşam boyu kaybolmaz. Kabuk, dış tesirlerle zamanından önce düşebilir, bu durumda tekrar kabuk bağlayarak normal sürenin uzamasına neden olabilir. Nedbeleşmeyi çabuklaştmak için antibiyotik tozlar ve pomatlar kullanılmaz. Aşından sonra kırgınlık, ateş ve benzeri semptomlar görülmez. Aşının deri altına yapılması ya da steril koşullara dikkat edilmemesi sonucu deri altı apseleri oluşabilir.

Erken aşı reaksiyonu: Aşından sonraki bir hafta içinde aşı yerinde akıntı, yara ve şişlik oluşabilir. Bu, çocuğun daha önce TB basili ile enfekte olduğunu gösterir (197). Bu nedenle üç aylıktan büyük çocuklara BCG aşısı yapmadan önce TDT yapmak gereklidir. Erken aşı reaksiyonuna Koch Fenomeni ya da akselere reaksiyon da denilebilir.

Koch Fenomeni, TB basiliyle daha önce enfekte olmuş ve tüberkülin alerji düzeyleri yüksek kişilerin basille tekrar karşılaşıklarında basılın girdiği yerde 1-3 gün içinde meydana gelen kuvvetli spesifik reaksiyondur. Akselere (erken) reaksiyon, basille karşılaşmış fakat henüz ante-alerjik devrede olan ya da uzun yıllar önce karşılaştığı için tüberkülin alerjisi zayıflamış olan kimselerde görülür. Böyle kimselere aşı yapıldığında aşı yerinde 3. günden sonra kızarıklık ya da akıntı olabilir

BCG AŞISININ KOMPLİKASYONLARI:

BCG aşısı, yan etkileri az olan bir aşıdır. Aşından sonra görülen komplikasyonlar daha çok aşının dozu, aşılama yeri ve derinliği, aşılanın kişinin yaşı ve bağışıklık sisteminin durumuyla ilgilidir.

En sık görülen komplikasyonlar, aksiller ve servikal adenopatilerle, lokal apselerdir. Adenopatiler genellikle aşından 1-2 ay sonra meydana gelmektedir, fakat nadir de olsa 8-12 ay sonra ortaya çıkabilir. Fluktasyon vermeyen (süpüre olmayan) adenopatiler için bir şey yapmak gerekmekz. Genellikle kalsifiye olarak iyileşirler. Süpüre olanlar ise iğne ile aspire edilebilir veya drenaj sağlanabilir. Büyük olanlar total eksize edilebilir. İzoniyazid verilmesi tedavi süresini kısaltmaz ve verilmesi önerilmez.

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda lenfadenopati olarak başlayıp, BCG'ye bağlı yaygın hastalık görülebileceğinden BCG'ye bağlı lenfadenopatisi olan hastaların izlenmesi ve yaygınlaşması durumunda bağışıklık yetmezliği için araştırılması önerilir. Hücresel bağışıklık sisteminin etkilendiği doğumsal ve kazanılmış bağışıklık yetmezliklerinde; mikobakterilere karşı bağışıklığın bozulduğu İnterlökin 12 ve İnterferon-gamma reseptör bozukluklarında aşırı içerisindeki basillerin yayılması ile lokalize veya yaygın hastalık görülebilir. Doğumda HIV ile enfekte olan ve BCG yapılan çocukların daha sonra AIDS geliştiğinde, BCG'ye bağlı yaygın hastalığın görülme olasılığının arttığı gösterilmiştir. TB'ye yatkınlık sağlayan bağışıklık yetmezliği olup, BCG yapılan bebeklerin BCG'ye bağlı aktif hastalık açısından araştırılması ve aktif hastalık gösterilmeyenlerde koruma tedavisi (H ve R birlikte 9 ay süre ile) verilmesi önerilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda BCG'ye bağlı aktif hastalık varsa, *M. bovis*'in pirazinamide doğal direnci olması nedeni ile pirazinamid içermeyen 4'lü tedavi rejimi (2 ay HRSE / 7 ay HR) kullanılır.

BCG aşısının nadir de olsa diğer komplikasyonları, aşırı yerinde lupus vulgaris, aşırı suyuyla sistemik TB enfeksiyonu (özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda), aşırı suyu ile olan osteomiyelit, difüz lenfadenit, hepatosplenomegali ve genitoüriner lezyonlardır.

Aşırı yerinde meydana gelen geniş ve deriden yüksek hasır örgüsü görünümündeki anormal skarların (keloid) genetik nedenlerle olduğu düşünülmektedir.

BCG AŞISININ YAPILMAMASI GEREKEN DURUMLAR

1. Yaygın malign hastalık, lenfoma, lösemi, konjenitalimmün yetmezlik ya da HIV enfeksiyonu nedeniyle immün cevabının bozulduğu durumlar,
2. Kortikosteroidler, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler veya radyasyon nedeniyle immün cevabı baskılardığı durumlar.
3. Ateşli hastalığı olanlar (38.5°C 'nin üzeri),
4. Aşı yapılacak bölgede deri hastalığı olanlar (ekzema vs.),

5. TB hastalığı geçirenler,
6. BCG aşısı yapılmışlar (tekrarlayan BCG aşısının faydası gösterilememiştir),
7. Tüberkülin deri testi 6 mm ve üzerinde olanlar.

HIV enfekte ve antretroviral tedavi alan çocukların klinik olarak iyi ve immünolojik olarak stabil iseler (5 yaş altındaki çocuklarda CD4 sayısı, tüm lenfosit sayısının %25 ve üzerinde ise; 5 yaş üzerindeki çocuklarda CD4, 200 ve üzerinde ise) aşısı olabilirler.

TÜRKİYE'DE BCG UYGULAMASI

Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde (Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 13.03.2009 tarihli ve 17 sayılı genelgesi, 17.10.2011 güncellemesi) bebeklere doğumdan 2 ay sonra BCG aşısı yapılması önerilir. BCG aşısı yapılmış çocuklara, skar olsun olmasın BCG tekrar yapılmaz. BCG yapılmamış üç aylık ve daha büyük çocuklarda, 6 yaşa kadar önce TDT yapılır ve sonuç 0-5mm ise aşısı yapılır. TDT sonucu 6-9 mm ise aşısı yapılmaz. Eğer TDT sonucu $\geq 10\text{mm}$ ise ailesi ile birlikte tetkik edilir ve hastalık saptanmazsa çocuğa koruyucu tedavi başlanır. Altı yaşıdan sonra BCG aşısı önerilmemektedir.

BCG diğer aşılarla aynı anda yapılabilir. Canlı virüs aşılarıyla birlikte, aynı anda farklı kollardan uygulanabilir. Kızamık hastalığı ya da Kızamık aşısı sonrası lenfopeni (T lenfosit azalması) oluşma olasılığı nedeniyle, hücresel bağışıklık yetersiz kalabileceğinden Kızamık içeren aşılar sonrası BCG uygulanmasında 4 haftalık bir süre bırakmak gereklidir. BCG'nin önce uygulandığı durumda ise Kızamık içeren aşıların uygulanması için süre bırakmaya gerek yoktur. Canlı virüs aşıları Tüberkülin Deri Testini bozabilir, bu nedenle TDT uygulaması Kızamık içeren aşılar ile aynı günde veya 4–6 hafta sonra yapılmalıdır.

- BCG aşısı doğumdan itibaren yapılabilir, ancak uygulama kolaylığı, daha az komplikasyon olması ve immünenin daha kuvvetli gelişmesi için 2 ayı doldurduğunda uygulanmalıdır.

- BCG aşısı, 3. aydan sonra yapılacaksa PPD ile TDT yapıldıktan sonra sonucuna göre uygulanır.
- BCG aşılaması ile ilgili olarak;
- Kayıtlara göre BCG yapıldığı bilinen çocukların (skar görülsün veya görülmemesin) ve BCG skarı bulunan çocukların herhangi bir yaşta kontrol amacıyla TDT yapılmasına gerek yoktur ve bunun sonucuna göre BCG uygulaması gereklidir.
- 6 yaş üzerinde hiç aşılanmamış çocukta BCG gereklidir. 6 yaş altında BCG yapılmamış olan çocukta TDT sonucuna göre gerekiyorsa BCG uygulanır.

BCG'nin mesane kanserinde tedavi amacıyla kullanımı:

Mesane kanserinde mesane içi yüksek doz BCG kullanılmaktadır. Bu kullanıma bağlı sistemik klinik hastalık geliştiği kararı verilirse, hasta tedavi edilir. Lokal (üriner sistem) TB hastalığı tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak ilgili uzman tarafından konulur. Bu durumda, *M. bovis* BCG, pirazinamide dirençli olduğu için kullanılmaz. HRES (2 ay HRSE / 7 ay HR) tedavi rejimi önerilir. Tedavi süresi, pirazinamid olmadığından 9 aydır. Laboratuvardan *M. bovis* BCG olduğu gösterilmeli ve İDT sonucu görürlerek tedavi rejimi konusunda daha sağlıklı karar verilir.

16.

ANTI-TNF İLAÇ KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ

Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi Hazırlayanlar (İsme göre alfabetik)

Uzm. Dr. Ahmet Görkem ER

Prof. Dr. Ahmet GÜL

Uzm. Dr. AsİYE İNAN SÜER

Dr. Aslı Şule TIPIRDAMAZ YURTERİ

Doç. Dr. Aylin BABALIK

Uzm. Dr. Ayşegül YILDIRIM

Dr. Erhan KABASAKAL

Prof. Dr. Feride GÖGÜŞ

Prof. Dr. Füsun EYÜPOĞLU

Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ

Uzm. Dr. Mehmet AYDOĞAN

Prof. Dr. F. Nazan ÇOBANOĞLU

Doç. Dr. Şeref ÖZKARA

Uzm. Dr. Şermin BÖREKÇİ

Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

Prof. Dr. H. Uğur ÖZÇELİK

Uzm. Dr. Vural DİRİMİŞE

Prof. Dr. Yelda BİLGİNER

16. ANTİ-TNF İLAÇ KULLANIMI VE TÜBERKÜLOZ

(Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi'nden alınmıştır)

TANIMLAR

Koruma Tedavisi: Latent TB enfeksiyonu tedavisi

Latent TB Enfeksiyonu: Aktif TB hastalığı olmaksızın, TB basiline karşı TDT ya da İGST ile tespit edilen persistan immün yanıt varlığı.

Bir Hasta Yıl: Bir yıl boyunca hastanın anti-TNF ilaç kullanımı. Bir yıldan az tedavi gören hastalarda bu oran ay bazında hesaplanarak birin altında bir değerle yazılır. Örnek: 3 ay kullanan hasta 0,25 hasta yıl olarak; 5 yıl 6 ay olarak tedavi kullanan hasta ise 5,5 hasta yıl olarak ifade edilir.

Kümülatif İnsidans:

Anti TNF alan grupta çalışma süresi içinde

$$\frac{\text{görülen toplam TB hasta sayısı}}{\text{Anti TNF alan toplam hasta sayısı}} \times \text{yüzbin}$$

Ortalama Yıllık İnsidans:

Anti TNF alan grupta çalışma süresi içinde

$$\frac{\text{görülen toplam TB hasta sayısı}}{\text{Anti TNF alan hastaların toplam hasta yıl sayısı}} \times \text{yüzbin}$$

16.1. TÜBERKÜLOZ VE ANTİ-TNF'LER

1.A. TB Patogenezinde TNF ve Diğer Sitokinlerin Rolü

- *Mycobacterium tuberculosis* kompleks'e karşı gelişen immün yanıtta TNF ve diğer proenflamatuvlar sitokinler (özellikle IL-12 ve INF-gama) doğal ve edinsel bağışıklığın gelişimini sağlayarak rol oynar (199-201).
- TNF sitokini makrofajları uyararak ve çeşitli sitokin ve kemokin salımını artırarak mikrobakterilere karşı immün yanıtta önemli rol oynar. Mikrobakterilerin hücre içerisinde öldürülmesinde katkısı vardır. TNF sitokininin mikrobakterinin yayılmasını sınırlayan granülomların oluşumundaki katkısı tartışmalı ise de, granülomların devamlılığını sağlamadaki yer çok önemlidir (201).

- TNF hücre göçünü ve basilin çoğalmasını sınırlamada önemli bir mekanizma olan granülom oluşumunu sağlamaktadır (201). TNF yanıtının bozulması granülom oluşumunu ve devamlılığını aksatarak *Mycobacterium tuberculosis*'in çoğalmasına neden olmaktadır (202, 203).
- Standart tedavilere yanıt vermeyen otoimmün veya otoenflamatuvardaki hastalıklarda kullanılan ve TNF, İL-12, İNF gama gibi proenflamatuvardaki sitokin hedeflerine yönelik tedaviler TB enfeksiyonu ve hastalığı riskini artırmaktadır. Olguların çoğunda TB hastalığı latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile gelişir. Daha az sıklıkla reinfeksiyon yolu ile primer hastalık da gelişebilir (202-204).

1.B. Anti-TNF'ler

- TNF sitokini kronik enflamatuvardaki hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, TNF etkisini engelleyen biyolojik ilaçlar standart tedavilere dirençli romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, non-radyografik spondiloartrit, Crohn hastalığı ve psoriasisi olan hastalarda kullanılmaktadır. Anti-TNF ilaçlar bu hastalıklar dışında, mevcut tedavilere yanısız bazı otoimmun ve otoenflamatuvardaki hastalıkların tedavisinde de, gerekli izinler alınmak kaydıyla endikasyon dışı olarak kullanılabilir (205).

Anti-TNF biyolojik ilaçlar (206):

1. Monoklonal antikorlar

- a. Şimerik Monoklonal Antikorlar: İnfliximab
- b. Tam İnsan Yapısında Monoklonal Antikorlar: Adalimumab, Golimumab
- c. Pegile Humanize Antikorlar (Fab Parçası): Sertolizumab pegol

2. Reseptör füzyon proteinleri:

- a. TNFR1 Ig Füzyon Proteini: Etanercept

1.C. Anti-TNF Kullanımı ve TB Riski

- Anti-TNF tedaviler TB gelişme riskini arttırr. Bu risk o ülke veya topluluktaki TB görülmeye sıklığı ile orantılı olarak değişiklik gösterir (207).
- DSÖ tahminlerine göre Türkiye'de TB insidansı 2016 yılında 100.000'de 16'dır. Türkiye TB insidansı ve kayıtlı olgu hızı açısından, orta-düşük insidans grubundadır (175).
- Ülkemizde anti-TNF kullanımının TB riskini 10-20 kat artırdığını bildiren yayınlar vardır. Bu konuda ulusal düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır) (208-211).
- Altta yatan otoimmün hastalık varlığı tek başına TB riskini arttırr.
- Anti-TNF tedavilerin tümü TB riskini artırmaktadır. Bununla birlikte monoklonal antiTNF antikorların, reseptör füzyon proteinlerine göre TB riski daha yüksek bulunmuştur (204, 212).
- Anti-TNF ilaçların diğer immünsupresif ilaçlar ile kombine veya tedavi direnci nedeni ile ardışık kullanılması TB riskini tek başına kullanıma göre daha da artırmaktadır (213).
- Olguların yarısından fazlasında akciğer dışı TB izlenir. Bunu akciğer TB ve daha sonra dissemine TB izler (214).
- Verilen tedavi seçenekine göre TB hastalığı ortaya çıkma süresi değişkenlik gösterebilir.
- Daha önce TB hastalığı geçirmiş kişilerde TB tedavisi almış olsa bile anti-TNF tedavisi altında nüks TB riski vardır (213, 215).
- Anti-TNF tedavi ile artmış TB riski koruma tedavisi ile azaltılabilir. Bununla birlikte takip programlarına ve koruma tedavisine rağmen, TB tedavisi ile TB riski tamamen ortadan kalkmaz (216, 217).
- Anti-TNF tedavi kesildikten sonra TB riski devam edebilir. Bu nedenle hastaların TB yönünden en az 6 ay daha takip edilmesi uygundur (218).

16.2. ANTİ-TNF TEDAVİ ÖNCESİ TB HASTALIK TARAMASI

- Aktif TB varlığında anti-TNF tedavisi başlamak kontrendikedir (219). Bu nedenle anti-TNF tedavi öncesinde, aktif TB hastalığı dışlanmalıdır.
- TB tanısı konulan hastalara Ulusal “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi”ne uygun TB tedavisi verilmelidir.
- TB tanısı konulan hastalarda, TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır. Ancak istisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek olgu bazında TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir (220, 221).
- Anti-TNF tedavisi başlayan hastalar asemptomatik olsalar bile TB hastalığı açısından (anamnez, fizik muayene, radyolojik kontrol) 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Bununla birlikte semptomatik olan olgular süresine bakılmaksızın ilgili uzman tarafından TB hastalığı açısından incelenmelidir.
- Anti-TNF tedavisi öncesinde akciğer filminde saptanan sekel lezyonlar nedeni ile koruma tedavisi verilen hastalar aktif TB hastalığı açısından izlenmelidir (222).

16.3. ANTİ-TNF KULLANANLARDA LATENT TB ENFEKSİYONU TANISI VE TEDAVİSİ

3. A. Anti-TNF Kullananlarda LTBE Tanısı

- Aktif TB hastalığı dışlanan Anti-TNF tedavi başlanacak hastalarda LTBE taraması yapılmalıdır (29).
- LTBE tanısında altın standart bir test yoktur. Bununla birlikte LTBE taramasında TDT veya İGST kullanılabilir. Her iki testin de yanlış negatif ve pozitif sonuçları olabilir.
- Bu testler aktif TB hastalığında ve LTBE'de pozitif olabilir. Bu nedenle herhangi birinin pozitifliği aktif TB hastalığı ve LTBE ayrılmında yardımcı olmaz.

- LTBE taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde 5 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. Endurasyon 5 mm'nin altında olan olgularda İGST veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (booster) yapılır. İGST sonucu pozitif veya ikinci TDT sonucunda endurasyon 5 mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır. İkinci test negatif ise koruma tedavisi için klinik karar verilir.
- LTBE taramasında ilk test olarak İGST tercih edildiğinde sonuç pozitif ise koruma tedavisi verilir. Sonucun belirsiz olduğu durumlarda İGST tekrarı veya TDT yapılması önerilir. Sonucun negatif olduğu durumlarda koruma tedavisi için klinik karar verilir.
- Anti-TNF tedavi kararı verilen psoriazis hastalarında LTBE taramasında İGST öncelikli tercih edilmelidir. Psoriazis TDT yanıtını artırabilir (223, 224).
- LTBE saptanmayan hastalarda yıllık LTBE taraması uygundur. LTBE saptanan hastalarda tekrar LTBE taraması yapılmaz.
- LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir.

3.B. Anti-TNF Tedavi Kullananlarda Koruma Tedavisi

- Koruma tedavisi kararı hastayı takip eden hekim ile birlikte göğüs veya enfeksiyon hastalıkları uzmanıncı verilmelidir.
- Koruma tedavisinin anti-TNF tedavisinden en az 1 ay önce başlanması önerilir (7).
- Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.
- Anti-TNF tedavi almakta iken LTBE saptandığında koruma tedavisi hemen başlanır.
- Hasta, koruma tedavisi için bilgi notu ile birlikte bulunduğu bölgedeki verem savaş dispanserine yönlendirilir.
- Koruma tedavisi için 9 ay İNH kullanılır. İNH'in kullanılamadığı durumlarda 4 ay RİF tedavisi önerilir (225).

- Koruma tedavisi başlandıktan sonra anti-TNF tedavisi herhangi bir nedenle kesilse bile koruyucu tedavi tamamlanmalıdır.
- Koruma tedavisini terk eden hasta TB hastalığı açısından değerlendirilir. Dislandıktan sonra tekrar koruma tedavisi planlanır.
- Koruma tedavisi alan hastalarda da aktif hastalık gelişebileceği unutulmamalıdır.

3. C. Daha Önce TB Tedavisi Almış Hastalara Yaklaşım

- Daha önce TB hastalığı nedeni ile tedavi edilen olgularda da, anti-TNF tedaviye bağlı TB riski yüksektir.
- Geçmişte TB hastalığı nedeni ile tedavi edilmiş olgulara, anti-TNF tedavi başlanmadan, öncelikle uygulanmış olan TB tedavisinin süre, doz ve uyum açısından yeterliliği sorgulanmalıdır.
- Tedavi sonrasında bulaşıcı TB hastası ile temas öyküsü olup olmadığı öğrenilmelidir. Ek hastalıkları ve sosyal durumu (iş, meslek, seyahat vs) açısından değerlendirilmelidir. Mükemmelle hastanın hastalıklı döneme ve tedavi bitimine ait klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguları dispanser ya da hastane kayıtlarından sorgulanmalı ve güncel bilgiler ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Bu grup hastalarda TDT ve İGST tanıya yardımcı olmadığından yapılması önerilmez.
- TB hastalığı saptanırsa tedavi başlanır. Aktif hastalık saptanmamış ancak geçmiş tedavi ve re-enfeksiyon açısından şüpheli bir durum varsa ilgili uzman tarafından koruma tedavisi açısından tekrar değerlendirilmelidir.

16.4. ANTI-TNF KULLANIMI İLE ORTAYA ÇIKAN TB HASTALIĞINA YAKLAŞIM

- Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı gelişirse tedavi edilmelidir.
- Anti-TNF tedavi kullanırken ortaya çıkan TB olgularında, anti-TNF tedavinin kesilmesine bağlı olarak TB tedavisine rağmen klinik tabloda kötüleşme olabilir

- Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı saptanırsa Ulusal “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi”ne uygun tedavi başlanır.
- TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır. Ancak istisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek olgu bazında TB tedavisinin başlangıç döneminin sonunda anti-TNF tedavi başlamaya karar verilebilir

16.5. ANTİ-TNF TEDAVİSİ ALAN ÇOCUK HASTALARDA TB YÖNETİMİ

5.A. Çocuk TB'nin Erişkin TB'den Farkları

- Türkiye'de 2016 yılında (0-14 yaş) çocuklarda TB insidansı 3,3/100.000'dir.
- LTBE insidansı erişkinlerden belirgin olarak düşüktür. Bu nedenle reaktivasyon TB gelişme riski daha düşüktür.
- Çocuklarda TB hastalığı çoğunlukla primer TB'dir. Buna karşılık yaş küçüldükçe enfeksiyonun hastalığa dönüşme ve yaygın TB gelişme riski artmaktadır. Bu oran bebeklerde %50'ye varabilir.
- Ülkemizde tüm bebeklere 2. ayın sonunda BCG aşısı rutin olarak uygulanmaktadır. BCG aşılama oranı %95'in üzerindedir. BCG aşısı uygulanması aşı sonrası 15 yıl süreyle yalancı TDT pozitifliğine neden olabilir (226).
- İGST'lerin duyarlılığı özellikle 2 yaş altında olmak üzere küçük çocuklarda erişkinlere göre düşüktür.
- Anti-TNF tedavisi alan çocuklarda TB gelişme riskine yönelik veriler sınırlıdır, bildirilen çalışmalarda olgu sayıları düşüktür.
- Çocuklarda TB hastalığının mikrobiyolojik tanı oranı düşüktür. Tanı daha çok temas öyküsü, TDT/İGST, klinik/radyolojik bulgularla konulmaktadır.

5.B. Anti-TNF Tedavi Öncesi TB Hastalık Taraması

- Aktif TB varlığında anti-TNF tedavisi başlamak kontrendikedir.
- Bu nedenle anti-TNF tedavi öncesinde, aktif TB hastalığı dışlanması gereklidir.

- TB tanısı konulan hastalara Ulusal “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi”ne uygun TB tedavisi verilmelidir.
- TB tanısı konulan hastalarda, TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır. Ancak istisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek olgu bazında TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir.
- Anti-TNF tedavisi başlayan hastalar asemptomatik olsalar bile TB hastalığı açısından 3 ayda bir klinik, 6 ayda bir radyolojik kontrol yapılmalıdır. Bununla birlikte semptomatik olan olgular süresine bakılmaksızın ilgili uzman tarafından TB hastalığı açısından incelenmelidir.
- Anti-TNF tedavisi öncesinde akciğer filminde saptanan sekel lezyonlar nedeni ile koruma tedavisi verilen hastalar TB hastalığı açısından izlenmelidir.

5.C. Anti-TNF Tedavi Öncesi LTBE Taraması

- LTBE taramasında TDT veya İGST kullanılabilir (227).
- LTBE taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde BCG aşısı olmayanlarda 5 mm ve üzeri, BCG aşılı olanlarda 10 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. TDT negatif olan olgularda İGST yapılabilir. İGST sonucu pozitif ise koruma tedavisi verilir, negatif ise hasta takip edilir. İGST yapılamıyorsa TDT sonucu göz önünde bulundurulur.
- LTBE taramasında ilk test olarak İGST tercih edildiğinde sonuç pozitif ise koruma tedavisi verilir. Sonucun belirsiz olduğu durumlarda İGST tekrarı veya TDT yapılması önerilir. İkinci testin sonucu negatif ise klinik olarak karar verilir.
- Anti-TNF tedavi kararı verilen psoriazis hastalarında LTBE taramasında İGST öncelikli tercih edilmelidir.
- LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir.

5.D. Anti-TNF Kullananlarda Koruma Tedavisi

- Koruma tedavisi kararı hastayı takip eden hekim ile birlikte çocuk göğüs veya çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanlarında verilmelidir. Bu uzmanların bulunmadığı merkezlerde, takip eden hekim ile birlikte çocuk uzmanı bu karar verilebilir.
- Koruma tedavisinin anti-TNF tedavisinden en az 1 ay öncesinde başlanması önerilir.
- Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.
- Anti-TNF tedavi almakta iken LTBE saptandığında koruma tedavisi hemen başlanır.
- Hasta, koruma tedavisi için bilgi notu ile birlikte bulunduğu bölgedeki verem savaş dispanserine yönlendirilir.
- Koruma tedavisi için 9 ay İNH kullanılır. İNH'in kullanılamadığı durumlarda 4 ay RİF tedavisi önerilir.
- Koruma tedavisi başlandıktan sonra anti-TNF tedavisi herhangi bir nedenle kesilse bile koruyucu tedavi tamamlanmalıdır.
- Koruma tedavisini terk eden hasta TB hastalığı açısından değerlendirilir. Hastalık dışlandıktan sonra koruma tedavisi planlanır.
- Koruma tedavisi alan hastalarda da hastalık gelişebileceği unutulmamalıdır.

5.E. Anti-TNF tedavi kullanımı ile ortaya çıkan TB hastalığına yaklaşım

- Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı gelişirse tedavi edilmelidir.
- Anti-TNF tedavi kullanırken ortaya çıkan TB olgularında, TB tedavisine rağmen anti-TNF tedavinin kesilmesine bağlı olarak klinik tabloda kötüleşme olabilir (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS).

- Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı saptanırsa Ulusal “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi”ne uygun tedavi başlanır.
- TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır. Ancak istisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek olgu bazında TB tedavisinin başlangıç döneminin sonunda anti-TNF tedavi başlamaya karar verilebilir.

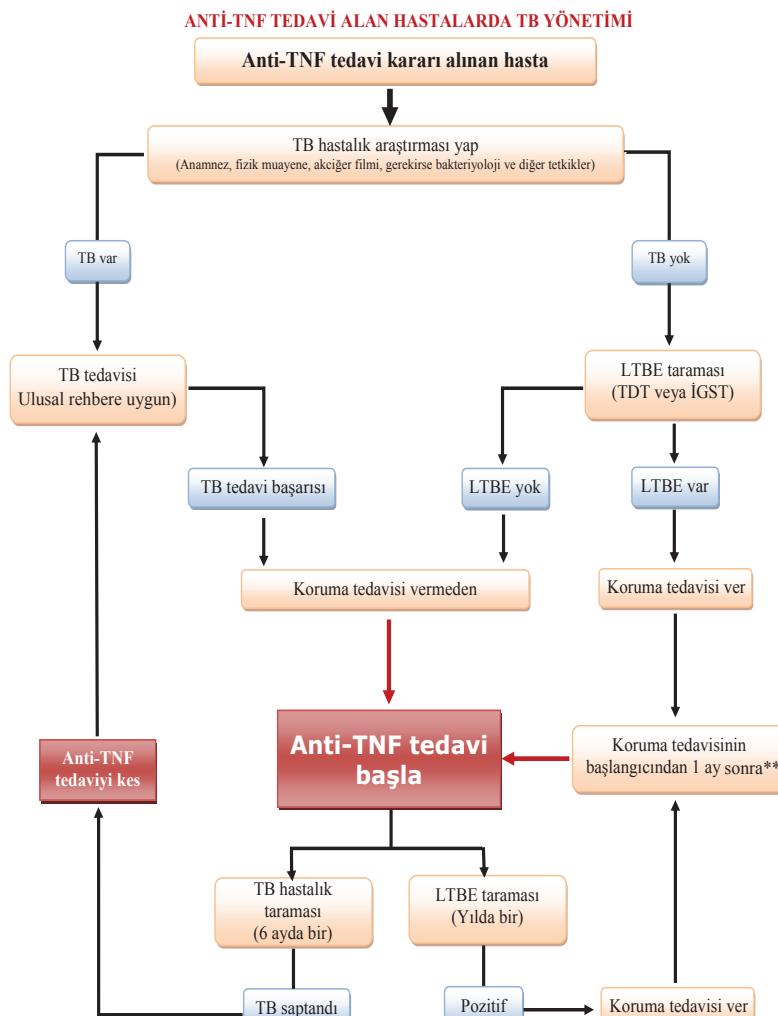
5.F. Özel durumlar

- Gebelikte anti-TNF ilaç kullanan annelerin bebeklerinde aşıyla bağlı ciddi enfeksiyonlar görülebileceğinden, bebeklere BCG dahil canlı aşıların yapılması 6. aydan sonraya ertelenmelidir.

16.6. ANTİ-TNF TEDAVİ ALAN HASTALarda TB ENFEKSİYON KONTROL ÖNLEMLERİ

- Anti-TNF tedavi alan hastaların, iyi havalandırılmış ve TB temas olasılığı düşük ortamlarda muayene edilmesi önerilir (228).
- TB bulaşı açısından riskli ortamlarda çalışan kişilerde, anti-TNF tedavi kararı verildiğinde çalışma ortamının değiştirilmesinde yarar vardır (229).

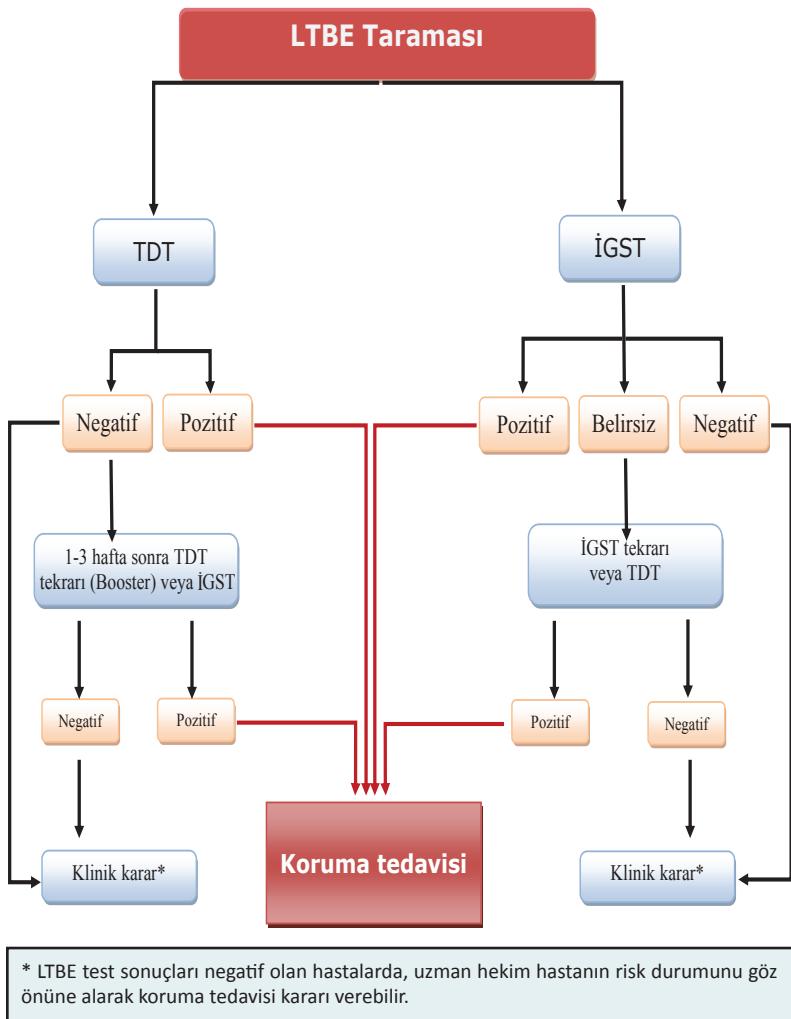
Şekil 13



*İstisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir.

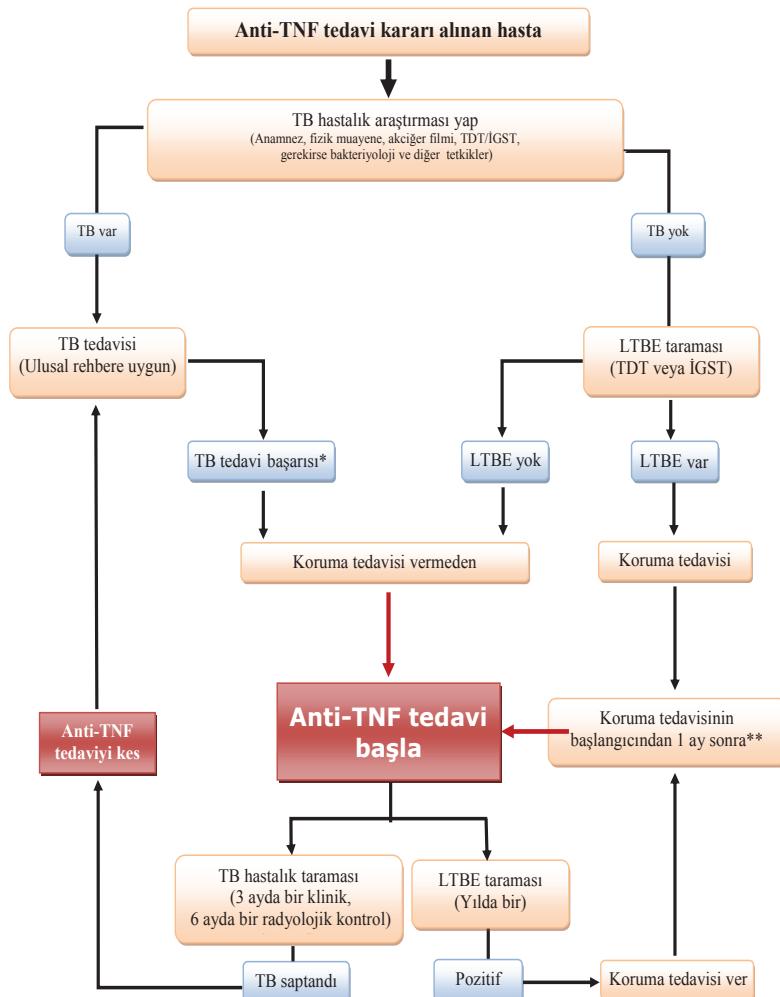
**Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.

Şekil 14



Şekil 15

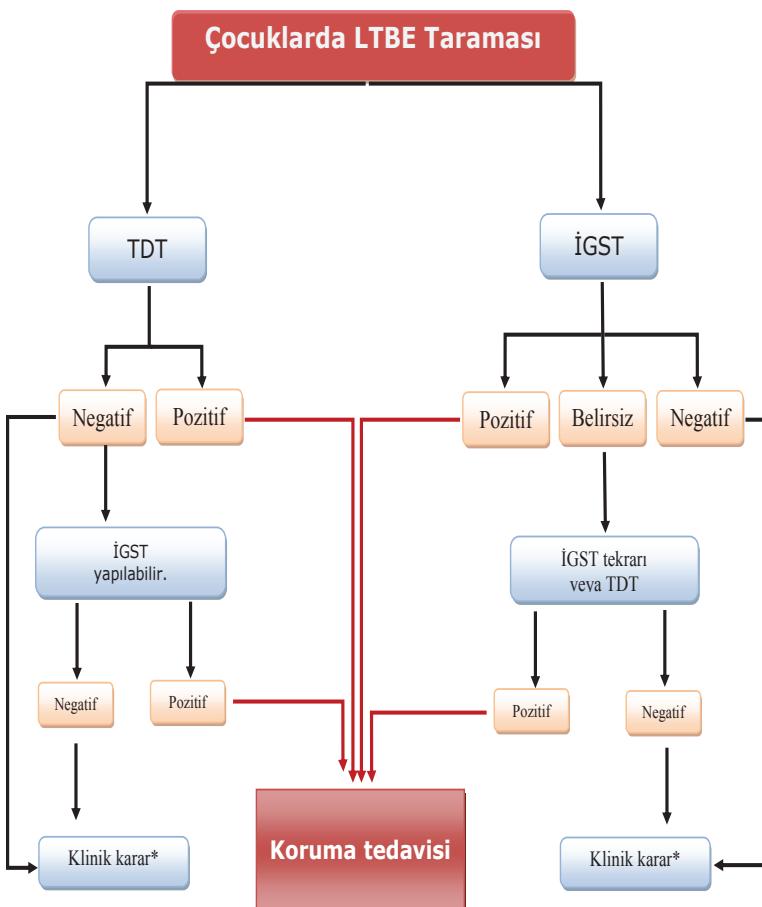
ANTİ-TNF TEDAVİ ALAN ÇOCUK HASTALARDA TB YÖNETİMİ



* İstisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir.

** Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.

Şekil 16



* LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir.

17.

TÜBERKÜLOZ DİŞİ MİKOBAKTERİLER

17. TÜBERKÜLOZ DİŞİ MİKOBAKTERİLER

TB dışı mikobakteriler (TDM), "atipik", "çevresel" olarak da adlandırılır. Dünyanın birçok yerinde doğal sulardan ve topraklardan üretilmiştir. Su aerosollerleri, özellikle duşların artması bu hastalığın artışına neden olmaktadır. TDM hastalarının çoğu akciğer sağlam kişilerde görülür. Akciğer savunmasındaki eksiklikler bazı kişilerde akciğer TDM hastalığı için en sık risk faktörleridir. Bunlar arasında bronşektazi, geçirilmiş TB, silikoz, kistik fibroz ve KOAH önemlidir (231). TDM hastaları genellikle 50 yaş üstü gruptadır.

Bu bakterilerin insandan insana bulaşması son derece nadirdir (232). Bu nedenle tedavileri zorunlu değildir, bildirimi yapılmaz. TDM hastalığı tanısı sadece kültürde etken üretilmesi ile değil, klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik bulguların birleştirilmesi ile konulur.

KLİNİK BULGULARI VE TANI

TDM akciğer hastalığı tanısı için klinik ve mikrobiyolojik kriterler (12)

Klinik (her iki kriter de olmalıdır)

1. Akciğer semptomları, akciğer filminde nodüler ya da kaviteli lezyonlar, ya da yüksek çözünürlük BT'de değişik odaklarda bronşektazi ile birlikte çok sayıda küçük nodüller ve
2. Diğer tanıların uygun şekilde dışlanması

Mikrobiyolojik

1. Balgamda iki örnekte kültür pozitifliği. Eğer sonuçlar tanısal değilse tekrar balgam yayma ve kültürleri düşünülmelidir.
Ya da
2. En az bir bronş yıkama ya da lavajında kültürde üreme
Ya da
3. Transbronşiyal ya da diğer akciğer biyopsisinde mikobakteri histopatolojik özellikleri (granülomatöz inflamasyon ya da ARB) olması ve TDM için pozitif kültürü olması ya da transbronşiyal ya da diğer akciğer biyopsisinde mikobakteri histopatolojik özellikleri (granülomatöz inflamasyon ya da ARB) olması ve bir ya da birden fazla balgam ya da bronş yıkamasında TDM için pozitif kültürü olması.

TDM hastalığı değişik organları tutabilir. En çok erişkinde görülür. Deride, yumuşak dokuda, lenf bezlerinde, yaygın tutulum görülebilir. Akciğer TDM hastlığında en az iki balgam kültüründe üreme olması gereklidir. Balgam veremeyenlerde bronkoskopik lavaj kültüründe bir kez üreme de tanı için bakteriyolojik gerekliliktr. Tanı koymada bu bakteriyolojik sonuçlara ek olarak semptomlar ve radyolojik bulgular da uyumlu olmalıdır. Bütün bu bulgular birleştirilerek klinisyenin kararı ile tanı kesinleştirilip tedavi başlanır.

TDM türlerinden bazıları hastalık değil kontaminasyon etkeni olarak kabul edilir. *M. gordonaee* genellikle hastalık etkeni değildir, laboratuvarındaki kontaminasyonu gösterir. *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. malmoense*, *M. fortuitum*, *M. celatum*, *M. scrofuloceum*, *M. simiae*, *M. terrae*, *M. immunogenum* seyrek hastalık etkenidirler.

TDM türlerinin bazıları ise daha çok hastalık ile birlikte görülür. Bunlar: *M. avium* kompleks, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. cheloneae*.

Akciğerde sıklıkla hastalık yapanlar ise *M. avium* kompleks, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. malmoense*, *M. xenopi*'dır.

Radyolojik olarak akciğerdeki TDM hastlığında iki grup görünüm söz konusudur:

- Nodül ve bronşektazi olan grup: Akciğerde minik nodüller, tomurcuklu ağaç görünümü, bronşektazi görülür. Ağırlıklı olarak orta lob ve lingula tutulur. Bazen konsolidasyon da olabilir. Bu grup hastalarda alitta yatan başka bir hastalık genellikle yoktur. Zayıf ve ince yapılı, uzun boylu, narin beden yapılı bu kişilerde skolyoz, pektus ekskavatum, mitral kapak prolapsusu da görülebilir.
- Fibrozis ve kavite olan grup: Görünümü genellikle tipik TB'ye benzer. Üst lobları tutan, kavitedir bir hastalık vardır. Bu hastalarda amfizem, bronşektazi gibi bir zemin vardır.

LABORATUVAR

Tanı için kullanılan örnekler, balgam, uyarılmış balgam, bronş yıkamaları, bronkoalveolar lavaj ya da transbronşiyal biyopsilerdir. Farklı günlerde alınmış en az iki balgam örneği incelenmelidir. Mikroskopik inceleme sonrası mutlaka katı ve sıvı besiyerine ekilmelidir. Bir haftada üreme olabileceği gibi, 8 haftalık bekleme süresinin 12 haftaya uzatılması da söz konusu olabilir (13).

Laboratuvara örneklerin TB'nin kültürde üretilmesi ile benzer yolla TDM'ler üretilir. Eğer TDM şüphesi varsa örneğe ve olası basile göre laboratuvar yöntemlerinde değişiklik yapılabılır.

TDM saptandığında bulaşıcı olmadığı için, biyogüvenlik önlemlerine gerek kalmaz. Genetik ve fenotipik testler yapılana kadar bu basılın TB olmadığı bilinmediğinden biyogüvenlik düzey 3 laboratuvara çalışılır. Bazen TDM varken aynı zamanda TB basılı de olabilmektedir. Laboratuvara eğer sadece TDM kolonileri görülen üremeler oluyorsa bu kültürler artık güvenlik önlemi gerekmeden işlenebilir.

TDM, onlarca yıldır klasik olarak büyümeye hızı, koloni morfolojisi, koloni rengi gibi büyümeye özellikleri yanında biyokimyasal testler ile TB'den ayırt edilmeye çalışıldı. Son yıllarda büyümeye özelliklerine, MPT 64'ün varlığını gösteren kromatografik bir test önemli bir katkı sağlamıştır. TDM olduğu anlaşılırınca, moleküler testler ("line probe" testleri) kullanılarak tür adları belirlenir. Bu yöntemle tanı konulamayan türler için tüm genom dizi analizi yapılmaktadır.

Saptanan TDM türü için İDT yapılır. Hızlı üreyen mikobakterilerde İDT önemlidir. *M. avium* komplekste makrolit (ve amikasin) (13), *M. kansasii*'de RIF direnci çalışılması önemlidir.

TEDAVİ

TDM nedenli akciğer hastalığı tanısı konulması, tedaviyi zorunlu kılmaz. Tedavi başlama kararı dikkatle verilmelidir. Hastalığın şiddeti, hastalığın ilerleme riski, ek hastalıkların olması ve tedaviden göreceği yarar dikkate alınmalıdır. Tedavi verilmeyen hastaların periyodik takiplerine gerek vardır.

Tedavi rejimi, etkene ve İDT sonuçlarına göre düzenlenir. Tedavide başarılı olacak bir rejim oluşturmak esastır. Tedavi yanıtları genellikle TB'ye göre daha az başarılıdır. Bir kaç ilaçtan oluşan bileşik tedavi uzun sürelidir.

Başlanan tedaviyi hastanın tahammül etmesi önemlidir. Eğer ilaçları kullanırken yan etki ya da tahammülsüzlük olursa tedavi değişiklikleri gerekebilir.

Tedavinin izlenmesinde bakteriyolojik takip esastır. Her ay mümkün değilse 2-3 ayda bir bakteriyolojik takip önerilir. Klinik ve radyolojik bulgular takipte kullanılır. Her kontrolde akciğere ait ve sistemik semptomlar kaydedilmelidir.

Tedavi tamamlandıktan sonra hastanın nüks gelişimi açısından periyodik olarak izlenmesi gereklidir.

18.

EKLER

EK 1. END TB STRATEJİSİ (TÜBERKÜLOZU BİTİRME STRATEJİSİ) (233, 234)

Giriş: Son 25 yılda DSÖ tarafından önerilen TB kontrolü stratejileri şunlardır:

- a. Doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (DGTS), 1994-2005;
- b. Stop TB stratejisi, 2006-2015;
- c. End TB stratejisi, 2015.

Dünya Sağlık Asamblesi 2014 Mart ayında DSÖ'nün End TB Stratejisini benimsedi (233, 234). Bu strateji, TB'ye karşı yürütülen mücadelenin güçlenmesini artırmak ve küresel TB salığını sonlandırmayı amaçlamaktadır. DSÖ tarafından geliştirilen bu strateji 2035'te TB insidansında %90 düşüş sağlamayı hedeflemektedir. Bu Strateji, sağılıkla ilgili Sürdürülebilir Gelişme Hedefleri'nin üçüncüsü içinde "TB salığını sonlandırmak" başlığı altında yer almaktadır. TB'nin tanı ve tedavisindeki önemli başarılar sağlanmıştır. Bunun yanında TB'nin sadece biyomedikal ve halk sağlığı sorunu olmadığını aynı zamanda yoksullukla ilişkili olduğu görülmektedir; yoksulluk südürükçe TB sorunu da sürecektir. End TB Stratejisi, sağlık ve sosyal müdafalelerin bütünlüklü bir karışımını içermektedir. Bu nedenle ülkelerin TB salığını bitirmek için hem sağlık kapsamını hem de sosyal koruma kapsamını güçlendirmesi gereklidir. Buna ek olarak yeni araçlara da ihtiyaç vardır: TB enfeksiyonu ve hastalığı tanısında hasta başı bir test, hastalık ve enfeksiyon tedavisinde daha kısa süreli ve daha iyi rejimler ve maruziyet öncesi ve sonrası bir aşısı. Aşağıda bu stratejinin temel unsurlarının bir özeti verilmiştir.

VİZYON: Tüberkülozsuz bir dünya

– TB'ye bağlı ölümler, hastalık ve yakınmaların sıfırlanması

AMAÇ: Küresel TB epidemisinin bitmesi

2015 Sonrası Küresel TB Stratejisinin Bileşenleri

TB hastalığı olan herkesin, yıkıcı maliyetler ya da sosyal etkilerle karşılaşmaksızın yüksek kalitede tanı, tedavi, bakım ve korunmasını garantileyebilecek kritik girişimleri biraraya getirir.

1. Bütüncül, hasta odaklı bakım ve önleme

- ERKEN TANI: Tüm hastalara İDT ve temaslılar ile yüksek risk gruplarının sistematik taramasını içeren erken tanı.
- TEDAVİ: İlacı dirençli TB dahil TB'li her kişinin tedavisi ve hasta desteği
- HIV: TB/HIV ortak aktiviteleri ve ek hastalıkların yönetimi
- KORUMA: Yüksek risk taşıyan kişilerin koruyucu tedavisi ve TB'ye karşı aşılama

2. Cesur politikalar ve destek sistemleri

- Politik kararlılık, TB bakımı ve korunması için yeterli kaynaklarla birlikte.
- Toplulukların, sivil toplum kuruluşlarının ve bütün kamu ile özel bakım sağlayanların katılması
- Evrensel sağlığı kapsayan politika ve düzenleyici yapılar: Olgu bildirimi, ölüm kaydı, kaliteli ilaç ile ilaçların akılcı kullanımı ve enfeksiyon kontrolü için.
- Sosyal koruma, yoksulluğu azaltma ve TB'nin diğer belirleyicilerine yönelik aktiviteler.

3. Yoğunlaştırılmış araştırma ve yenilikçilik

- Yeni araçların, girişimlerin ve stratejilerin keşfi, geliştirilmesi ve hızla kabulü
- Uygulamaların ve etkinin en iyi hale getirilmesi için araştırma yapmak ve yenilikleri desteklemek

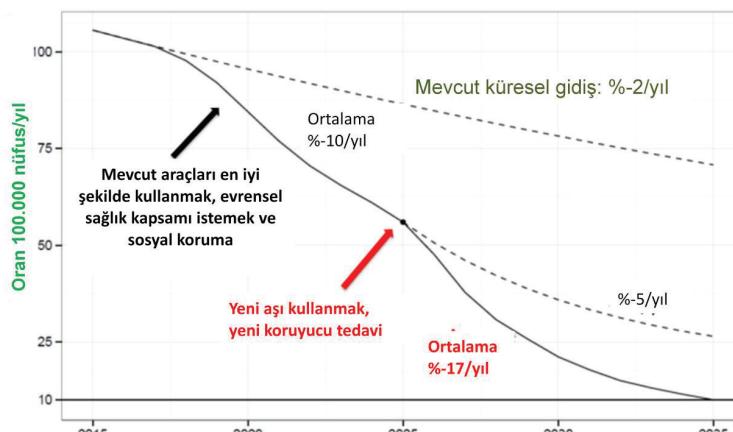
2015 Sonrası Küresel TB Stratejisinin İlkeleri

TB ölümlerini ve hastalığı aşağı çekmede Stratejinin başarısı, her bir sütunda özetlenen girişimlerin uygulanması sırasında ülkelerin anahtar ilkelere saygı göstermesine dayanır.

- Hükümetin yöneticiliği ve sorumluluğu, izleme ve değerlendirme ile birlikte
- Sivil toplum ve topluluklarla güçlü bir koalisyon kurmak
- İnsan haklarını, etiği ve eşitliği korumak ve geliştirmek
- Ülke düzeyinde strateji ve hedeflerin uyarlanması, küresel işbirliği ile

2015 Sonrası Strateji Hedefleri

GÖSTERGELER	KİLOMETRE TAŞLARI		HEDEFLER	
2015 ile kıyaslandığında	2020	2025	SKH 2030	End TB 2035
TB ölüm sayılarında azalma	%35	%75	%90	%95
TB insidansında azalma	%20	%50	%80	%90 (~10/100.000)
TB'ye bağlı yıkıcı maliyetlerle karşılaşan TB'den etkilenmiş ev halkı yüzdesi	%0	%0	%0	%0



Şekil 17. 2035 Hedeflerine Ulaşmada Küresel TB İnsidans Hızlarında Arzu Edilen Düşüş

Ülkeler Stratejiyi Nasıl Uyarlayabilir?

Başarmak için, var olan programlar tarafından edinilen kazanımların üzerine stratejinin yapılandırılması ve bunun ötesine geçerek daha geniş sistemlerin yanıtını oluşturmak gereklidir. Bunun için de, daha başarılı TB yöneticiliği, kararlılık ve farklı koşullarda işbirliği gereklidir.

Stratejiyi uygulamak için ülkeler ve ortakların ihtiyaç duydukları:

SAVUNUCULUK

- Yüksek düzeyde politik kararlılık
- Çok sektörlü işbirliği
- Stratejinin uyarlanması ve uygulanmasını yönetmek için yüksek düzeyde ulusal mekanizmalar için

Savunuculuk yapmak ve başarmak gereklidir.

BAŞLANGIÇTA HAZIRLIKLI OLMAK

- TB'nin durumu: "epideminizi bilmek"
- Var olan yanıtın durumu ve sağlık sistemi kapasitesi
- Politika ve düzenleyici çerçeveyi

Değerlendirmek gereklidir.

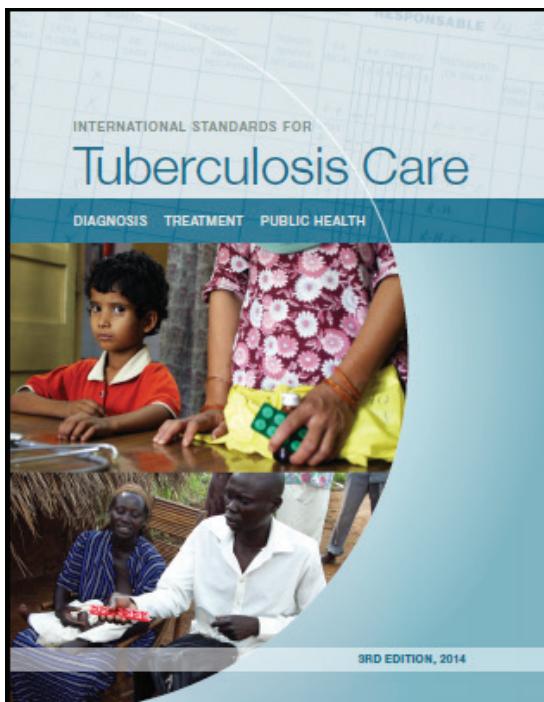
İŞBİRLİĞİ

- İlgili değişik bakanlıklar ve daireler arasında,örneğin sağlık, ekonomi, eğitim, beslenme, sosyal-yardım, adalet, iş, taşıma ve göç
- Hastalar, etkilenen topluluklar ve sivil toplum ile
- Özel sektör ile
- Ulusal ve uluslararası destekçiler ve ortaklar ile

İşbirliği yapmak.

EK 2. ULUSLARARASI TÜBERKÜLOZ BAKIM STANDARTLARI

3. Baskı, 2014 (235)



Şekil 18. Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartlarının 3. Baskısının Kapağı

*Uluslararası TB Bakım Standartlarının (UTBS'nin) amacı, TB hastalığı olan, olduğundan şüphelenilenlerin ya da TB gelişme riski olan hastaların yönetiminde, kamu ve özel bütün hekimlerin gözetmesi gereken yaygın kabul görmüş bakım düzeyini tanımlamaktır. Standartlar, balgam yayması pozitif, balgam yayması negatif ve akciğer dışı TB, çok-ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (*M. tuberculosis*) basilleri ile oluşan TB'leri ve HIV enfeksiyonu ve diğer hastalıklarla birlikte olan TB'yi de içeren her yaştan hastaya yüksek kalitede bakım vermeye, bütün hizmet sunanların etkin bir şekilde katılımını kolaylaştmayı amaçlamaktadır. Bunlara ek olarak, TB hastalığı gelişme riski yüksek kişilerde TB taraması ve önlenmesi için kanıtlanmış yaklaşımları, hizmet sunanların uygulamasının önemi daha fazla benimsenmektedir.*

TB ya da bu hastalık şüphesi olan kişilerin bakımındaki temel ilkeler bütün dünyada aynıdır: Tanı hızlı ve doğru bir şekilde konulmalıdır; kanıtlanmış etkinliği olan standart tedavi rejimleri kullanılmalıdır, bunun yanında uygun tedavi desteği ve denetim olmalıdır; tedavi yanıtı izlenmelidir; temel halk sağlığı sorumlulukları mutlaka yerine getirilmelidir. **M. tuberculosis'in bulaşmasını durdurmadada en etkili yol hızlı ve doğru tanı ile etkili tedavidir. İyi hasta bakımı için zorunlu olmanın yanında TB'ye yönelik halk sağlığı yanıtının temelidir.** Bu nedenle **TB hastalarının değerlendirmesini yapan ve tedavi eden bütün hizmet sunucular farkına varmalıdır ki, sadece bir kişiye bakım vermemekte, bunun yanında toplum ve hasta birey için yüksek düzeyde sorumluluk gerektiren önemli bir halk sağlığı görevi üstlenmektedirler.**

Ulusal ve uluslararası birçok rehber, hükümetin TB kontrol programları için çalışan hizmet sunucularına yönelikir ve onlar tarafından ulaşılabilir. Ayrıca, bu hizmet sunanların, düzenli izleme ve değerlendirmeleri yapılır. Öte yandan özel hizmet sunanlar rehberlerin ve önerilerin genellilikle ana hedefi olarak kabul edilmezler ve sundukları hizmet için değerlendirmeye tabi tutulmazlar. Bu nedenle, UTBS esas olarak özel ve program dışı kamu sektörü hizmet sunanlarına odaklanır. Bununla birlikte vurgulanması gereken konu, ulusal ve yerel TB kontrol programlarının, program dışı hizmet sunanların UTBS'ye uyumlu olmalarını sağlayacak politikalar ve uygulamalar geliştirmeleri gerekebilir. Örneğin UTBS'de tanımlandığı gibi tedavi gözetimi ve temaslı muayenelerini kolaylaştırmak için uyarlamalar gerekebilir.

Özel sektörde sağlık hizmeti sunanlara ve hükümetin TB programlarına ek olarak, hem hastalar hem de topluluklar hedef kitlenin parçasıdır. Hastalar, bakımlarının yüksek bir standartta olması gerektiğini giderek daha fazla farkına varmakta ve bunu beklemektedirler. Genel olarak benimsenmiş standartların olması, hastaların kendilerine sunulan bakımın kalitesini değerlendirmelerine güç verecektir. TB olan hastalara iyi bakım sunulması aynı zamanda toplumun da en çok özen gösterdiği konudur.

UTBS'deki standartların, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerileri ile uyumlu yerel ve ulusal TB kontrol politikalarını tamamlayıcı olması amaçlanmıştır. Yerel rehberlerin yerini alması amaçlanmamıştır ve yerel

uygulama farklılıklarını gidermek için yazılmıştır. Standartlar, tek tek TB olan ya da TB'den şüphelenilen hastalara iyi klinik bakımın, toplum temelli TB kontrolüne katkısına odaklanmıştır. TB'nin yarattığı acıları ve ekonomik kayıpları azaltmak için hem tek tek hastaların bakımını hem de hastalık kontrolünün halk sağlığı ilkelerini vurgulayan dengeli bir yaklaşım esastır.

UTBS aynı zamanda “Tüberküloz Bakımı İçin Hastaların Bildirisi”ne yardımcı ve destekleyicidir. Bu “Bildiri”, hastaların hakları ve sorumluluklarını belirtir ve hastanın bakış açısı ile bir standartlar bütünü oluşturur, hastanın hizmet sunandan ne beklemesi gerektiğini ve hizmet sunanın hastadan ne beklemesi gerektiğini tanımlar.

UTBS, teknoloji, kaynaklar ve koşullar değiştiğinde gözden geçirilecek yaşayan bir belge olarak görülmelidir. Yazıldığı gibi, UTBS'deki standartlar, genel olarak, bugün ya da yakın gelecekte uygulanabilir, kabul edilen bir çerçevede sunulmuştur.

Standartlar aşağıda sıralanmıştır:

TANI İÇİN STANDARTLAR

Standart 1. Erken tanıyı garantilemek için, hizmet sunanlar TB için risk faktörleri taşıyan kişi ve grupları bilmelidirler ve TB ile uyumlu semptom ve bulguları olan kişilerin klinik değerlendirmeleri ve uygun tanı testlerini yapmaları gereklidir.

Standart 2. Açıklanamayan iki-üç hafta ya da daha uzun süren öksürüğü olan ya da akciğer filminde tüberkülozu düşündüren açıklanamayan bulguları olan çocuklar dahil bütün hastalar TB açısından incelenmelidir.

Standart 3. Akciğer tüberkülozu olan ya da şüphe edilen ve balgam çıkarabilen çocuklar dahil her hastadan, kalite kontrolü olan bir laboratuvara mikroskopik inceleme yapılması için en az iki* ya da Xpert MTB/RIF[†] testi için bir balgam örneği alınmalıdır. İlaç direnci taşıyan hastalar, HIV riskleri taşıyanlar ya da ciddi hasta olanlarda ilk tanısal test olarak Xpert MTB/RIF uygulanmalıdır. Aktif TB tanısında kan kullanılan serolojik testler ve interferon gama salınım testleri kullanılmamalıdır.

(*Türkiye'deki TB Tanı ve Tedavi Rehberine göre üç balgam örneği alınmalıdır.)

([†]Xpert MTB/RIF (Cepheid Corp. Sunnyvale, California, ABD) DSÖ tarafından TB tanısında ilk test olarak onaylanmış tek hızlı moleküler testtir, bu nedenle, bu dokümdanda ticari adı ile anılacaktır. Xpert'in ülkemizde kullanım önerileri sayfa 44-45'de yer almaktadır.)

Standart 4. Akciğer dışı TB olduğundan şüphelenilen çocukların dahil her hasta için mikrobiyolojik ve histopatolojik inceleme için tutulduğundan şüphelenilen yerlerden uygun örnekler alınmalıdır. TB menenjitten şüphelenildiğinde, hızlı bir tanı gerektiğinden tercih edilen ilk mikrobiyolojik test olarak bir Xpert MTB/RIF testi önerilir (++)).

(^{††} Ülkemizde Xpert yerine başka moleküler testler de kullanılabilir).)

Standart 5. Balgam yaymaları negatif olan akciğer tüberkülozundan şüphelenilen hastalarda Xpert MTB/RIF ve/veya balgam kültürleri yapılmalıdır. Klinik kanıtlar güçlü bir şekilde tüberkülozu düşündürüyorsa yayma ve Xpert MTB/RIF negatif kişilerde, kültür incelemesi için örnekler alındıktan sonra antiTB tedavi başlanmalıdır.(**)

(**Türkiye için not: Ülkemizde yayma negatif TB hastasının tanısı için üç kez balgam yayması negatifliği gösterilmesi, kinolon dışı antibiyotik tedavisinden yarar görmemesi ve “ayırcı tanı olanakları olan bir hastanede tanı konulması” gereklidir. Moleküler testlerin kullanım önerileri sayfa 257'de yer almaktadır.)

Standart 6. İntratorasik (yani akciğer, plevra ve mediasten ya da hilusta lenf nodu) tüberkülozu olduğundan şüphelenilen bütün çocuklarda, bakteriyolojik doğrulama aranmalıdır; bunun için solunum salgılarının (ekspektorasyonla ya da uyarmakla alınan balgam, mide lavajı) incelemesi, yayma mikroskopisi, bir Xpert MTB/RIF testi ve/veya kültür gereklidir.

TEDAVİ İÇİN STANDARTLAR

Standart 7. Hizmet sunan, hem halk sağlığı hem de hastaya karşı sorumluluğunu yerine getirmek için, uygun bir tedavi rejimi başlamalı, tedaviye uyumu izlemeli ve gerektiğinde tedaviye ara vermeye ya da tedaviyi kesmeye yol açacak unsurları ele almalıdır. Bu sorumlulukları yerine getirmek, yerel kamu sağlığı kurumları ve/veya diğer kurumlarla koordinasyon gerektirir.

Standart 8. Daha önce tedavi görmemiş ve ilaç direnci için diğer risk faktörleri olmayan bütün hastalar kalitesi sağlanmış DSÖ onaylı birinci grup tedavi rejimi almalıdır. Başlangıç dönemi iki ay süreyle İNH, RIF, PZA ve EMB'den oluşmalıdır^{***}. İdame dönemi, dört ay süre ile İNH ve RIF içermelidir. Anti TB ilaçların dozları DSÖ önerilerine uymalıdır. Sabit doz ilaçlar (SDİ)^{***}, ilaç uygulamanın daha uygun bir şekli olabilir.

(^{***}HIV negatif ise ve kavited tüberkülozu yoksa çocuklarda EMB kullanılmayabilir.)

(^{***}Türkiye'de sabit doz ilaçlar kullanılmamaktadır. Erişkin hastalarda, ilaçlarını içmede sorun yaşayan hastalar için kombin TB ilaçların temini önerilir.)

Standart 9. Tedaviye uyumu artırmak, yaşam kalitesini geliştirmek ve sıkıntıları geçirmek için her hastada, hasta odaklı bir tedavi yaklaşımı geliştirilmelidir. Bu yaklaşım, hastanın ihtiyaçlarına göre ve hasta ile hizmet sunan arasındaki karşılıklı saygıya dayanmalıdır.

Standart 10. Akciğer tüberkülozu olan hastalarda (hızlı bir moleküler test ile tanı konulan tüberkülozlar dahil) tedavi yanıtı, tedavinin başlangıç döneminin sonunda (iki ayda) balgam mikroskopisi takibi ile izlenmelidir. Başlangıç dönemi tamamlandığında eğer balgam yayması pozitif ise balgam mikroskopisi 3. ayda yeniden incelenmelidir ve pozitif ise hızlı moleküler ilaç duyarlılık testi ("line probe testleri ya da Xpert MTB/RIF) ya da kültür ve ilaç duyarlılık testi mutlaka yapılmalıdır. Akciğer dışı tüberkülozu olanlarda ve çocuk hastalarda tedavi yanıtı en iyi klinik olarak değerlendirilir.

Standart 11. Her hasta için, ilaç direnci olasılığı, önceki tedavi öyküsü ile, ilaca dirençli basili olan kaynak olguya maruz kalmak ile ve (eğer biliniyorsa) toplumda ilaç direnci prevalansı ile değerlendirilmelidir. İlaç direnci riski olan bütün hastalarda ilaç duyarlılık testi tedavi başlangıcında mutlaka yapılmalıdır. Üç aylık tedaviyi tamamladığında balgam yayması pozitif kalan hastalar, tedavisi başarısız olan hastalar ve bir ya da daha fazla kez tedaviyi terk eden ya da nüks eden hastalar mutlaka ilaç direnci açısından ele alınmalıdır. İlaç direnci yüksek olasılıklı kabul edilen hastalar için bir Xpert MTB/RIF testi ilk tanışal test olmalıdır. Eğer RIF direnci saptanırsa, en kısa sürede kültür ve İNH, florokinolonlar ve ikinci seçenek enjektabl ilaçlar için duyarlılık testi yapılmalıdır. Bulaşma olasılığını en aza indirmek için hemen hastanın değerlendirimesi ve eğitimi yanında empirik bir ikinci seçenek tedavi rejimine başlanmalıdır. Koşullara uyan enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

Standart 12. İlacı dirençli (özellikle ÇİD/YİD) basillerle TB hastalığı olan ya da yüksek olasılıkla olan hastalar, kalitesi garantilenmiş ikinci seçenek anti TB ilaçları da içeren özel rejimlerle tedavi edilmelidir. AntiTB ilaçların dozları DSÖ önerilerine uymalıdır. Seçilen rejim standart olabilir ya da şüphelenilen ya da kesinleşen ilaç duyarlılık durumuna göre belirlenebilir. En az 5 ilaç, pirazinamid ve basilin duyarlı olduğu bilinen ya da kabul edilen en az dört ilaç, biri enjektabl olmak üzere 6-8 ay başlangıç tedavisinde kullanılmalıdır ve idame döneminde basilin duyarlı olduğu bilinen ya da kabul edilen en az 3 ilaç idame döneminde kullanılmalıdır. Kültür konversiyonundan sonra en az 18-24 ay tedavi verilmelidir. Tedaviye uyumu sağlamak için tedavinin gözetimli olması da dahil hasta odaklı yaklaşımlar gereklidir. ÇİD/YİD TB hastalarının tedavisi konusunda deneyimli bir uzmanla konsültasyon yapılmalıdır (**).**

(****Ülkemizde bu hastalar bu konuda yetkili olan deneyimli 4 hastaneden birinde tedavi edilir.)

Standart 13. Bütün hastalar için verilen ilaçların, bakteriyolojik yanıtın ve yan etkilerin, ulaşılabilir, sistematik olarak hazırlanmış yazılı bir kaydı tutulmalıdır.

HIV ENFEKSİYONU VE DİĞER EŞLİK EDEN HASTALIK DURUMLARINA İLİŞKİN STANDARTLAR

Standart 14. Son iki ayda doğrulanmış bir negatif testi olmayan, tüberkülozu olan ya da TB olduğundan şüphelenilen her hastaya HIV testi ve danışmanlığı önerilmelidir. TB ile HIV enfeksiyonu arasındaki yakın ilişki nedeniyle, yüksek HIV prevalansı olan yerlerde, hem TB hem de HIV enfeksiyonunun korunma, tanı ve tedavisi için entegre yaklaşım önerilir. Toplumda HIV enfeksiyon prevalansı yüksek olan bölgelerdeki bütün hastalarda, HIV ile ilişkili durumların semptomları ya da bulguları olan hastalarda ve HIV'e maruz kalma riski yüksek olduğunu düşündüren öyküsü olan hastalarda rutin tedavinin bir parçası olarak HIV testi özel önem taşır.

Standart 15. HIV enfeksiyonu ve tüberkülozu olan kişilerde eğer belirgin bağılıklık baskılanmış (CD4 sayımı mm^{-3} 'te 50 hücrenin altında) ise TB menenjit olmayan hastalarda TB tedavisinin başlanmasıından itibaren 2 hafta içinde ART başlanmalıdır. HIV ve tüberkülozu olan diğer bütün hastalarda, CD4 sayımı dikkate alınmaksızın, TB tedavisinin başlanmasıından sonraki 8 haftada ART başlanmalıdır. TB ve HIV enfeksiyonu olan hastalar, diğer enfeksiyonların profilaksi için mutlaka kotrimaksazol kullanmalıdırlar.

Standart 16. HIV enfeksiyonu olan kişiler, dikkatli inceleme sonrası aktif tüberkülozu yoksa, muhtemel latent TB enfeksiyonu için en az 6 ay INH ile tedavi edilmelidir.

Standart 17. Hizmet sunanlar, TB tedavi yanıtını ve tedavi sonucunu etkileyebilecek eş zamanlı hastalıkların bütünlüklü bir değerlendirmesini yapmalıdır ve her hasta için en iyi tedavi yanıtı sağlayacak ek sağlık kurumlarını belirlemelidir. Bireysel bakım planına, diğer hastalıklarının tedavisi için değerlendirme ve sevk etmeyi içeren bu sağlık hizmetleri dahil edilmelidir. Tedavi sonucunu etkileyeceği bilinen hastalıklar ve durumlara özel ilgi gösterilmelidir, örneğin diabetes mellitus, ilaç ve alkol bağımlılığı, yetersiz beslenme ve tütün kullanımı. Diğer psikososyal destek hizmetine ya da antenatal ya da iyi bebek bakımı hizmetlerine sevk yapılması da gereklidir.

HALK SAĞLIĞI VE KORUNMA İÇİN STANDARTLAR

Standart 18. TB hastalarının tedavisi ile ilgili tüm hizmet sunanlar, bulaşıcı tüberkülozu olan hastalarla yakın teması olan kişilerin uluslararası önerilere uyumlu şekilde incelenmelerini ve tedavi edilmelerini sağlamalıdır. Değerlendirmede en öncelikli temaslılar şunlardır:

- TB düşündüren semptomu olan kişiler
- <5 yaş çocuklar
- Bağışıklığı baskılanan durumu bilinen ya da şüphelenilen temaslılar, özellikle HIV enfeksiyonu
- ÇİD/YİD tüberkülozu olan hastaların temaslıları.

Standart 19. Bulaştırıcı bir kaynak hastanın yakın temaslısı olan 5 yaş altı çocuklar ve HIV enfeksiyonu olan her yaştaki kişiler, dikkatli değerlendirmeden sonra eğer aktif tüberkülozları yoksa, muhtemel latent TB enfeksiyonu için İNH ile en az 6 ay tedavi edilmelidir (****).

(**** Ülkemizde bulaştırıcı hastanın temaslarında koruyucu tedavi 35 yaş altı nüfus için önerilmektedir.)

Standart 20. Bulaştırıcı TB hastalığı olan ya da olduğundan şüphelenilen hastalara bakan her sağlık kurumunun, *M. tuberculosis*'in hastalara ya da sağlık çalışanlarına muhtemel bulaşmasını en aza indirmek için mutlaka uygun bir TB enfeksiyon kontrol planı geliştirmesi ve uygulaması gereklidir.

Standart 21. Bütün hizmet sunanların, hem yeni hem de önceden tedavi görmüş TB hastalarını ve onların tedavi sonuçlarını, yerel halk sağlığı departmanı yetkililerine, uygulamadaki yasal mevzuat ve politikalarla uyumlu şekilde bildirmeleri zorunludur.

EK 3. TÜBERKÜLOZ HASTA BAKIMI VE ETİK (236)

TB, 2016 yılında 10,4 milyon kişiyi hastalandıran ve 1,7 milyon (0,4 milyonu HIV pozitif) insanı öldüren bir hastalıktır. Yani önemli bir sağlık sorunudur ve özellikle yoksul korunmasız toplulukları etkilemektedir. Dirençli TB tedavisi zor ve kimi zaman olanaksız bir durumdur. Tüberkülozla ilgili korunma, tanı, tedavi ve bakım hizmetleri sadece teknik değil aynı zamanda etik konuları da içerir. Örneğin dünyanın bazı bölgelerinde istemleri dışında alıkonulan (tutuklanan, izolasyon uygulanan) TB'li insanlar, bireysel haklar ve özgürlüklerin halk sağlığını korumaya karşı nasıl dengeleneceği sorusunu ortaya çıkarmaktadır. TB salığını 2030'da sonlandırmayı hedefleyen DSÖ'nün End TB Stratejisi, eşitlik, insan hakları ve etik konusuna gerekli ilginin gösterilmesini istemektedir. DSÖ'nün End TB Stratejisinin dört temel ilkesinden biri “İnsan haklarını, etiği ve eşitliği korumak”tır.

DSÖ, TB etiği konusunda rehber olarak “End TB Stratejisinin Uygulanması İçin Etik Öneri” başlıklı metni yayımlamıştır (237). Bu öneri, End TB Stratejisinin uygulanmasının mantıklı etik standartlarla uyumlu olmasına yardım içindir. TB kontrolünde çalışanlara etik sorularda pratik yanıtlar önermek ve var olan zorluklar konusunda hastalara, ailelere, sivil topluma, sağlık çalışanlarına ve politikacılara bilgi vermek amaçlanmıştır. Bu doküman, önem verilmesi gereken toplulukları, örneğin çocuklar, göçmenler, mahkumlar ve aynı zamanda dijital sağlık teknolojileri, tarama, surveyans ve araştırma bölümlerini içermektedir.

ETİK NEDEN ÖNEMLİDİR

- Etik ve insan hakları, hasta odaklı, insancıl TB bakımının kalbinde yer alır.
- Başarılı TB programı için, hastaların ve hizmet verenlerin güvenini ve işbirliğini kazanmada etik konuların belirtilmesi yaşamsaldır. Örneğin, hastanın katılımını sağlamak, hastayı eğitmek ve desteklemek, sağlık çalışanlarının olumlu bir tedavi sonucunu sağlamakla doğrudan ilişkili etik sorumluluklardır.

- TB bir yoksulluk hastalığıdır. Sosyal adalete odaklanması anlamına savunmasız ve kenarda kalmışlara özen göstermeyi ve TB salgınına zemin oluşturan sosyal belirleyicileri gündeme almak demektir.
- Sağlık çalışanlarına yeterli koruma sağlamak, sağlıklı ve kendini adamış bir iş gücüne sahip olmanın önemli bir unsurudur.
- Mahkumların büyük çoğunluğunun topluma yeniden kazanılmasını beklediğimiz için onların yeterli bakım ve tedavileri etik bir zorunluluktur ve bir halk sağlığı görevidir.
- Çocukların tanı ve tedaviye ulaşmaları, ihtiyacı olan herkese ulaşmak için yaygınlaştırımı gerekmektedir.
- TB araştırmaları büyük ölçüde yeterli bütçeye sahip değildir. Yaşamları kurtarmak için bu alanda yatırımları artırmak uluslararası toplumun ve bağışçıların etik görevidir.

TB EPİDEMİSİNİ BİTİRKEN TEMEL ETİK KONULAR

End TB Stratejisini esas alan hizmet merkezlerini kurmaları konusunda hükümetlerin etik sorumluluğu vardır. Sağlık çalışanlarının güvenli ortamlarda çalışmaları, hastaların uygun destek almaları da hükümetin görevidir. Bu zorunluluğun dayanağı, sağlık alanında insan haklarını sağlama görevidir. TB tedavisi bireylerin sağlığını iyileştirmekle kalmaz aynı zamanda hastalığın yayılmasını durdurarak topluma da yarar sağlar. Hükümetlerin ÇİD-TB bakımını sağlama görevleri de vardır, birçok ülkede tedavinin daha fazla kişiye ulaşması gereklidir. İlaçlar yokken bile tanı testlerinin hastalara ve toplum sağlığına yararları vardır.

TB'nin durumu konusunda halkın tam olarak bilgilendirilmesi ve halka öneriler sunulması gereklidir. Bireylerin bedensel bir otonomi hakkı vardır, bu nedenle TB tanısı ve tedavisi yapılacak kişilerin, bu işlemlerin riskleri, yararları ve alternatifleri konusunda tam ve doğru bilgi alma hakları vardır; ayrıca tedaviye uyum konusunda her tür bilgiyi almaya hakları vardır.

Sağlık hizmeti sunanların, hastaların tedavilerini tamamlamasına destek olma ve tüm olası tedavi seçeneklerini teklif etme zorunlulukları vardır. Doğrudan gözetimli tedavi de dahil tedaviye uyumu sağlayan her

araç, hasta odaklı bir yaklaşımı dayanmalıdır; böylece sunulan bakıma hastanın değerleri ve ihtiyaçları yol gösterir, otonomisine ve gizliliğine saygıyı sağlar. TB hastalığını tedavi ederken bütün kaynaklara ulaşmada hastaya insani erken erişim programı ve genişletilmiş ulaşma programları yardımcı olabilen yollardır.

Sağlık çalışanlarının bakım sağlama zorunlulukları vardır fakat yeterli korunma hakları da vardır. Sağlık çalışanlarının, kendi hastalarının bakımı için etik zorunlulukları vardır, bunu yapmak bazı riskleri içerse de. Ancak, bakım sağlarken koşulların yetersizliğinden kaynaklanan riskleri üstlenmeleri beklenmez. Hükümetler ve sağlık bakım kurumları, güvenli bir çalışma ortamı sağlama gerekliliği nesneleri ve servisleri sunmalıdır. Aynı zamanda, TB'ye yakalanma riski yüksek olan sağlık çalışanları, örneğin HIV pozitif olanlar, bakım görevlerinden muaf tutulmalıdır.

İstemsiz alikoyma (tecrit), TB programlarının hiçbir zaman rutin bir bileşeni olmamalıdır. TB tedavisi, gönüllü bir şekilde sunulmalıdır, hastayı tedavi işlemeye katarak ve onun otonomisine saygı göstererek bu yapılmalıdır. Eğer bir hasta tedaviyi reddederse, bu olasılıkla yetersiz bilgilendirme ya da tedavi desteğinin eksikliğindendir. Çok nadir durumlarda, hastanın tedaviye uyumu konusundaki bütün çabalar başarısız olursa, toplumun diğer üyelerinin hakları, bulaşıcı hastanın istemi dışında alikonulması çabalarını haklı çıkarabilir. Ancak, **alikoyma daima en son seçenek olmalıdır** ve hasta reddederse zorla tedaviyi içermemelidir.

TB araştırmasının öncelikli yapılması etik bir yolla yönetilmelidir. TB bakım standartlarını geliştirmeyi sürdürmek için, TB tanısı, korunması, tedavisi ve bakımı için güçlendirilmiş kanita dayanan yaklaşım sürdürülmelidir; bunlar arasında hasta başı testlerin, yeni ilaçların ve aşıların geliştirilmesi vardır. Araştırmacı, insan deneklerini içeren biyomedikal araştırma için uluslararası rehberlerde belirtilen ilkelerle yönetilmesi zorunludur ve ulusal ve küresel politika oluşturmada gecikme olmaması için veriler hızla paylaşılmalıdır, bunun sonucunda etkilenen topluluklar yarar sağlar ve yaşamlar kurtarılır.

TB BAKIMINDA SIKLIKLA ORTAYA ÇIKAN ETİK KONULAR

- Yeterli tedavi yokken hastalara tanı konulmalı mıdır?
- TB'li kişilerin durumu, kendi onayları olmadan üçüncü kişilerle paylaşılmalı mı?
- Hastaların tedaviyi reddetme hakkı var mıdır?
- Hasta odaklı bir yaklaşım yokken tedavi doğrudan gözetimli olarak uygulanmalı mıdır?
- Bulaştırıcı hastaları, kendi isteklerine karşı gelerek alıkoymak yasal mıdır (meşru mudur)?
- Sadece TB tedavisi uygulamak için çocuklar hastaneye yatırılmalı mıdır?
- ÇİD-TB hastalığı olan kişilere palyatif bakım önerilmeli midir?
- Sağlık riskleri taşısa bile sağlık çalışanları bakım vermeye mecbur mudur?
- Araştırmacılar, hakemli dergide yayımlanana kadar, halk sağlığı politikası için gereken verileri saklamalı mıdır?

EK 4. TÜBERKÜLOZUN MİKROBİYOLOJİK TANISI (238-241)

Tüberkülozun mikrobiyolojik laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler temel olarak, klinik örnektan hazırlanan yaymada çeşitli boyama yöntemleri sonrasında mikroskopik inceleme ile basılın görülmesi ve çeşitli sıvı ve katı besiyerleri kullanılarak kültürde TB basılınının üretilerek tanımlanması esasına dayanır. Günümüzde moleküler yöntemlerle basılın gösterilmesi de tanı açısından yeterli kabul edilmektedir. Mikroskopik incelemede aside dirençli basılın (ARB) görülebilmesi için örneğin mililitresinde en az 5.000 kadar bakteri bulunması gereklidir. Tanıda altın standart kültürde *Mycobacterium tuberculosis*'nın üretilmesidir. Kültür ile örnekteki çok az sayıdaki canlı bakterinin bile saptanması mümkün olabilmektedir. Ancak kültürde üremenin saptanma süresi 6-8 haftaya (ortalama 2-3 hafta) kadar uzayabilmektedir. Her iki yöntemin farklı avantajları nedeni ile gönderilen örneklerde mikroskopik inceleme ve kültürün birlikte yapılması tercih edilir.

TB laboratuvarlarında moleküler testler de klinik örnektan TB tanısı, hızlı ilaç direncinin saptanması ve tür tanımlanması amacıyla kullanılmaktadır. Sonucun kısa sürede alınabilmesi avantajına rağmen İDT sonuçları açısından moleküler test sonuçları kültür yöntemleri ile doğrulanmalıdır. Moleküler testler genotiplendirme (moleküler epidemiyoloji) amacıyla de kullanılmaktadır. Toplumdaki MTBC izolatları arasındaki klonal ilişkinin tanımlanması için gerekli durumlarda ulusal ve bölgesel genotiplendirme çalışmaları TB Kontrol Programı kapsamında yetkilendirilmiş laboratuvarlarca yapılmalıdır.

En hızlı ve en güvenilir sonuçların TB laboratuvari sorumlusu ve klinisyen arasındaki yakın iş birliği ile alınabileceği unutulmamalıdır.

ÖRNEKLERİN ALINMASI ve TAŞINMASI

Tüberkülozun doğru tanısı için, hasta örneğinin doğru yerden, doğru şekilde alınması ve uygun şekilde laboratuvara nakledilmesi çok önemlidir. Bu amaçla hastalığın etkilediği organa göre alınan akciğer veya akciğer dışı örneklerden yararlanılmaktadır. İzolasyon şansını artırmak için hasta örneği; tercihen anti-TB tedavi başlamadan önce alınmalı, uygun

kalitede, yeterli miktarda ve sayıda olmalı, alırken mümkün olduğunda aseptik şartlara uyulmalı, örneği koymak için, tek kullanımlık, steril, vida kapaklı sızdırmaz kaplar kullanılmalı, içerisindeki hiçbir zaman alkol, formol ve benzeri fiksatif veya koruyucu kimyasal madde konmamalıdır.

Örneklerin doğru etiketlenmesi çok önemlidir. Örnek kabının üzerinde, hasta adı-soyadı, dosya ya da örnek numarası, örneğin alınma tarihi ve örnek türü belirtilmelidir. Örnek bilgileri kabın üzerine etiketlenmelidir, işlem esnasında kapakların açılması ile örnekler karışabileceğinden kapağa etiketleme sakıncalıdır. Ayrıca istem formunda ya da otomasyon sisteminde testi isteyen merkez ya da hekimin iletişim bilgileri, hasta ve örnek bilgileri bulunmalıdır.

Akciğer Örnekleri

a. Balgam:

Akciğer tüberkülozu tanısı için en sık kullanılan örnek balgamdır. En uygun balgam örneği sabah aç karnına, derin ve kuvvetli bir öksürükle çıkartılan, kıvamlı, en az 3 ml (ideali 3-5 ml) miktardaki balgamdır. Basil saptama olasılığını artırmak için ardışık üç gün sabah balgamı alınması (en az iki) en uygundur. Üç gün üstü sabah ilk balgam örneği şu şekilde alınır:

- İlk balgam örneği; kliniğe başvuru sırasında (anlık),
- İkinci balgam örneği; ikinci gün sabahı uyanınca (evde),
- Üçüncü balgam örneği; üçüncü gün sabahı uyanınca (evde) alınır. Bu mümkün değilse, ikinci balgam örneğini getirdiğinde (anlık) alınır.

Balgam koyu kıvamlı, opak beyazdan yeşile değişen renklerde görülmeli, kanlı örnekler kırmızımsı veya kahverengi görünebilir. Tükürük örnekleri, biriktirilen balgam örnekleri, içinde yiyecek artıkları olan balgam örnekleri ve taşıma süresi 3 günü geçen balgam örnekleri mikrobiyolojik laboratuvar tanısı için uygun değildir. Hastadan tekrar balgam almanın olanaksız olduğu durumlarda, miktar ve kalite açısından uygun olmayan örnekler kabul edilip işleme alınmalı, ancak sonuç negatif bulunduğuunda bu durum “uygun olmayan örnek” şeklinde raporda belirtilmelidir.

Balgam için sert, kırılmaz bir maddeden yapılmış, tek kullanımlık, steril, geniş ağızlı, vida kapaklı, sızdırmaz, 50 ml kapasiteli kaplar kullanılmalıdır. İçi görülecek şekilde şeffaf kapların kullanılması gereksiz açıp kapamaları önleyecektir.

Balgam çıkışma, öksürük yaratan ve çevreye bol basil saçılan bir işlemidir. Hasta, balgami, balkon veya bahçe gibi açık havada, diğer insanlardan uzak bir yerde, mümkünse bol güneşli bir ortamda çıkarmalıdır. Hastanın serviste ya da laboratuvara balgam çıkarması sakincalıdır. Klinik içindeki oda veya tuvalet gibi yerlerde de hastadan balgam çıkarması istenmemelidir.

Hastaya en uygun balgami nasıl vereceği açıkça anlatılmalı ve yazılı talimatlar verilmelidir. Aşağıdaki metin yazılı olarak hazırlanıp, balgam çıkaracak hastaya okutulabilir:

Balgam nasıl çıkarılır:

- Balgam kabını laboratuvardan alınız.
- Sabah aç karnına önce dişlerinizi fırçalayın veya ağınızı iyice çalkalayınız.
- Balgam çıkarmakta zorlaniyorsanız bol sıvı alın, kültürfizik hareketleri yapın (15-20 kez ellerinizi basın üstünde birleştirip derin nefes alın, elleri yanlara indirip derin nefes verin) veya merdiven inip çıkışınız.
- Balgamı balkonda ya da açık havada veriniz.
- Balgam kabının kapağını dikkatlice açın, kapağı ya öbür elinizde tutun ya da uygun ve temiz bir yere koyunuz.
- Derin bir nefes alıp bir süre nefesinizi tuttuktan sonra derin ve kuvvetlice öksürük ile balgaminizi doğrudan kabın içine çıkartınız. Tükürmeyiniz. (Tükürük veya burun akıntısı test için uygun değildir)
- Örnek kabının kapağını dikkatli bir şekilde ve sıkıca kapatınız.
- Kabı aynı gün en geç iki saat içerisinde laboratuvara getirin, iki saat içinde getiremeyecekseniz en geç ertesi güne kadar buzdolabında (+4 - +8 °C) saklayınız.



Şekil 19. Balgam Kabi Örneği
(Fotoğraflar: Dr. Erhan KABASAKAL)

b. Uyarılmış balgam:

Balgam çıkaramayan akciğer tüberkülozu kuşkulu hastalardan indüksiyon ile materyal alınır. Hastaya 10 ml, %3-10'luk NaCl solüsyonu nebulizör ile verilir. Hasta, 10-30 dakika nebulizörü inhale eder. Uyarılmış balgam normal balgamdan daha sulu, tükürük görünümünde olabileceğinden laboratuvara, reddetmemesi için örneğin indüksiyonla alınan materyal olduğu bildirilmelidir. Nebülizör uygulamasının ciddi öksürük nöbetleri yaratması nedeniyle bulaş riski vardır. Bulaşmanın önlenmesi için gerekli biyogüvenlik önlemleri alınmalıdır.

c. Açlık mide suyu (AMS):

Öncelikle akciğer TB şüpheli çocuklar olmak üzere balgam çıkaramayan hastalarda gece boyunca yutulan balgamın alınması için yapılır. En az 6 saat (8-10 saat) açlığı takiben, hasta daha yataktan kalkmadan alınmalıdır. Gastrik sonda yardımı ile 25-50 ml steril su veya serum fizyolojik mideye verilir ve tekrar aspire edilir. 50 ml kapasiteli steril kaba konulan 5-15 ml açlık mide suyu en geç bir saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Mikrobakterilerin açlık mide suyunda hızla ölmesi nedeniyle eğer gecikme olacaksa 100 mg sodyum karbonat ile nötralize edilmeli ve mümkün olan en kısa sürede, oda sıcaklığında nakledilmelidir. Basil saptama olasılığını artırmak için ardışık üç gün örnek alınması önerilmektedir.

d. Bronkoalveolar lavaj (BAL):

Düger yöntemlerle örnek almak mümkün olmazsa, bronkoskopi ile lavaj alınabilir. En az 3 ml (ideali 20-50 ml) örnek alınması önerilir ancak, bronkoskopi invazif bir yöntem olduğundan miktar az da olsa kabul edilmeli; yetersiz olduğu raporda belirtilmelidir. Bronkoskopi işlemi sırasında hastadan bulaş olabileceğinden, bu işlem uygun güvenlik standartları altında, eğitimli personel tarafından eldiven, önlük ve solunum maskesi kullanılarak yapılmalıdır. Ayrıca, bronkoskopi yapılan daha önceki hastalardan çapraz kontaminasyonu önlemek için, bronkoskopların temizliği ve dezenfeksiyonuna özen gösterilmelidir. Musluk suyundaki saprofit TDM'ler, mikroskopik incelemede ve kültürde yalancı pozitif sonuçlara yol açabileceğiinden bronkoskopun durulanmasında musluk suyu kullanılmamalıdır.

Akciğer-Dışı Örnekler

a. İdrar:

Sabah ilk idrarın orta akımı alınır. TB basilinin idrar ile atılımı aralıklı olduğu için, üç ardışık gün, sabah ilk idrarın alınması basilin yakalanma şansını artıracaktır. 24 saatlik biriktirilmiş ya da kateter torbasından alınan idrar, bekleme nedeniyle basillerin canlılığını olumsuz yönde etkileyebilir ya da örneğin kontamine olması ihtimali yüksek olabilir; bu nedenle kabul edilmemelidir. İdrar örneğinin aşırı kontaminasyonunu en aza indirmek için, idrar almadan önce dış genital bölge yıkanmalıdır. İdrar örneği 50 ml'lik steril bir kaba en az 10 ml (tercihen 40 ml) alınmalıdır. Laboratuvara kabul edilen idrar örneği hemen çalışılmalı, kültür işlemi hemen yapılamayacaksız idrar 3.000 x g de 15 dakika santrifüj edildikten sonra çökelti buz dolabında saklanmalıdır.

b. Steril vücut sıvıları:

Vücut sıvıları (BOS, plevra, perikard, sinovya, asit sıvısı, kan ve kemik iliği) cerrahi prosedürler veya aseptik aspirasyon teknikleri kullanılarak

steril kaplara, en az 10 ml (BOS en az 2 ml) alınmalıdır. İnvazif yöntemlerle alınan bu örnekler miktar az da olsa kabul edilmeli; yetersiz olduğu raporda belirtilmelidir. Kemik iliği ve kan gibi pihtlaşan sıvıların hasta başında mikrobakteri kan kültürü besiyerlerine alınması önerilir, bunun olası olmadığı durumlarda bu örnekler 0,2 mg/ml heparin içeren tüplere alınmalıdır (antikoagulan olarak kesinlikle EDTA kullanılmamalıdır). Örnekler en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalı ve işleme alınmalıdır. BOS, kemik iliği, kan örnekleri kesinlikle buzdolabında bekletilmemelidir. Kontamine olduğundan kuşkulanan örnekler laboratuvara bildirilmelidir.

c. Dokular:

Periton, perikard ve plevral biyopsinin mikrobakteriyolojik tanı değeri, vücut sıvılarından daha yüksektir ve bu yüzden tanı için biyopsi örneği tercih edilmelidir. Tüm doku örnekleri aseptik koşullarda, en az 1 gr (ince iğne aspirasyon örneği gibi zorunlu durumlar hariç) olacak şekilde alınmalı, içerisinde fiksatif ve koruyucu kimyasal içermeyen steril kaplarda en kısa sürede laboratuvara ulaşması sağlanmalıdır. İnce iğne aspirasyon örneği gibi zorunlu durumlar dışında örnek miktarı en az 1 gr olmalıdır. Miktarı çok az olan doku örneklerinin kurumalarını önlemek için 2-3 ml steril serum fizyolojik eklenmelidir. Örnekler gazlı bez, pamuk gibi materyale sarılmamalıdır. Deri, kolon biyopsisi gibi florali bölgelerden alınan örnekler dışındaki doku örnekleri laboratuvara steril örnek olarak kabul edileceğinden dekontaminasyon işlemi uygulanmaz, bu nedenle kontamine olduğundan kuşkulanan örnekler laboratuvara bildirilmelidir.

d. Apse ve yara örneği:

Steril serum fizyolojik veya %70'lik alkol ile yüzeyel eksuda uzaklaştırıldıktan sonra aseptik şartlarda, ponksiyon yolu ile alınması tercih edilir. Enjektör ile alınan örnekler laboratuvar çalışanı açısından biyolojik risk oluşturacağından steril kaba aktarıp yollanması gerekmektedir.

Yeterli örnek içermemelerinden dolayı TB tanısı için sürüntü örnekleri önerilmemektedir. Ancak başka örneklerin alınmadığı durumlarda larinks ve yara sürüntü örnekleri işlenmeli; örneğin uygun olmadığı raporda belirtilmelidir. Sürüntü örnekleri 2-3 ml steril serum fizyolojik içinde gönderilmelidir.

e. Dışkı:

TB tanısında dışkıdan yapılan mikroskopi ve kültür işlemleri, klinik yarar açısından tartışılmalıdır. Ancak dışkı örneği intestinal TB şüphesi veya özellikle AIDS'li hastalarda *M. avium-intracellulare* kompleksinin izolasyonu için gerekli olabilir. Dışkı 50 ml'lik steril polipropilen kapaklı santrifüj tüpüne en az 1 gr kadar alınarak 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Örneklerin saklanması ve nakli

TB basili balgamda bir hafta süreyle canlı kalabilmesine rağmen basili kültürde başarıyla üretme ihtimali zamanla azalır ve bu durum özellikle az basil içeren örnekler için önemlidir. Bu nedenle örnekler mümkün olduğunda çabuk laboratuvara teslim edilmelidir. Laboratuvara iki saat içinde gönderilemeyecek örneklerin (kan, kemik iliği ve BOS hariç) 4°C'de bekletilmesi önerilir. Kurum içi taşımalarda ikili kap sistemi kullanılır. Birinci kap örnek kabıdır, ikinci kap ise kilitli, sızdırmaz, dayanıklı, su geçirmez ve içerisinde örnek kaplarını yerleştirmeye uygun örnek taşıma çantası olmalıdır. Örnek kapları ikinci kap içerisine dökülmeyecek şekilde yerleştirilerek taşınmalıdır.

Başka bir kuruma gönderilecek örnekler aşırı sıcak ve soğuk, ani basınç değişikliği veya aşırı kuruma gibi olumsuz koşullardan korunarak en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. Örneklerin alınmasından işlenmesine kadar geçen süre yedi günü aşmamalıdır. Kurum dışına gönderilecek klinik örnekler (kategori B) veya üremiş kültürler (kategori A), uygun tüp içerisinde ağızları sıkıca kapatılmış olarak kilitli naylon poşete konulmalı, taşıma kutusunun içinde ayrılmış gözlere yerleştirilmeli, üçlü taşıma kabı ile taşıma kurallarına uygun olarak ulaştırılmalıdır (Bakanız 25.09.2010 tarih ve 27710 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Enfeksiyöz Madde ile Enfeksiyöz Tanı ve Klinik Örneği Taşıma Yönetmeliği).

Tablo 26. Kurum Dışı TB Şüpheli Hasta Örneği (Kategori B) Paketlenmesi ve Gönderme

Kategori B taşıma kaplarının özellikleri:

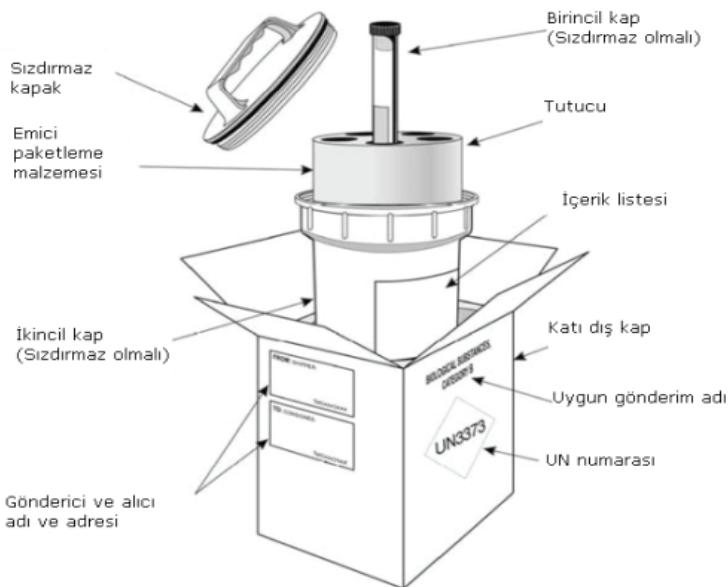
- **Birinci kap;** gönderici ve/veya paketlemeyi yapan tarafından kontrol edilmiş sızdırmaz, tercihenburgu kapaklı ve/veya contalı tipte olmak zorundadır (örnek kabının kendisi).
- **İkinci kap;** dayanıklı, su geçirmez ve sızdırmaz özellikte olmak zorundadır.
 - Birinci veya ikinci kap 95 kPa basınç testinden geçmiş sertifikalı olmalıdır.
- **Üçüncü kap ya da dış kap;**
 - Oluklu mukavva, oluklu plastik, köpük, kalın mukavva veya tahta gibi travma ve basınç etkilerine dayanıklı malzemeden yapılmış olmalı,
 - Kabın alt yüzeyi dışındaki bir yüzeyinde, ilgili evrak ve dokümanların düşmesini, ıslanmasını, karışmasını ve kaybolmasını engelleyecek şekilde tasarlanmış ve paket ile birlikte taşınmasına yönelik hazırlanmış bir cep veya bölme olmalı
 - Dış kap en az 1,2 m'den düşmeye dayanıklı özellikte olmalı
 - İkinci kap ya da dış kap sert olmalı (fiber, kalın mukavva, köpük vb.)
 - Dış kabin yüzeylerinden en az biri 100x100 mm boyutlarında olmak zorundadır.
- **Dış kabin üzerinde;**
 - Gönderici adı ve adresi
 - Alıcı adı ve adresi
 - Uygun gönderi adı “Biyolojik madde, Kategori B”
 - UN etiketi (UN3373) yer almmalıdır.

Klinik örneği paketleme ve gönderme:

Kategori B örnekler, PT 650 talimatına uygun paketlenmeli, “**biyolojik materyal**” taşıma kurallarına uygun gönderilmelidir. Buna göre;

- Örnek kabının ağızı sıkıca kapatılmalı ve kilitli naylon poşete konulmalıdır.
- Her bir örnek kabi, yeterince absorban madde (gazlı bez, kâğıt havlu, süzgeç kâğıdı vb.) bulunan ikinci kabın içerisine kapağı üst tarafa gelecek şekilde dik olarak konulmalıdır.
- İkinci kabın kapağı kapatılmalı ve dış kabin içerisine konulmalıdır.
- Klinik örneklerde ait ‘icerik listesi’ şeffaf dosya içinde ikinci kap ile dış kap arasına konulmalı ve dış kabin kapağı kapatılmalıdır.
- Toplam miktar 4 litre veya 4 kg'dan (buz aküsü, kuru buz, vb. hariç) fazla olmamalıdır.

Ek 4. Tüberkülozun Mikrobiyolojik Tanısı



Şekil 20 a. Klinik Örnek İçin Üçlü Taşıma Kabı Örneği



Şekil 20 b. Klinik Örnek İçin Üçlü Taşıma Kabı Örneği
(Fotoğraflar: Dr. Aysegül YILDIRIM)

MİKROSKOPİK İNCELEME:

Klinik örneklerde aside dirençli basil saptanması amacıyla kullanılan mikroskopik inceleme her düzey tanı laboratuvarında uygulanabilen hızlı, basit, ucuz ve kolay bir yöntemdir. Mikroskopik incelemenin en önemli dezavantajı pozitiflik için örnekte yüksek basil sayısı gereklmesi (mililitre başına 5.000-10.000 bakteri) ve yöntemin duyarlılığının düşük (%20 -85) olmasıdır. Mikroskopik incelemenin duyarlılığı ve pozitif prediktif değeri; hastalığın prevalansı, örneğin türü ve kalitesi, örneğin içерdiği bakteri miktarı, uygulanan teknik, yaymanın hazırlanma, boyanma ve değerlendirmeye işlemlerinin kalitesi gibi faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile özellikle TB insidansının orta ve yüksek olduğu bölgelerde, bulaştırıcı olan yayma pozitif akciğer tüberkülozunun erken tanısında hala vazgeçilmez bir yöntemdir.

Mikobakterilerin hücre duvarının kompleks lipidler açısından zengin olması nedeni ile bu bakteriler özel boyama yöntemleri ile boyandığında aldıkları boyayı asit-alkol solüsyonları ile bırakmadıkları için, sadece *M. tuberculosis* değil, tüm Mikobakteri üyeleri “**aside dirençli basil (ARB)**” olarak adlandırılır. Mikroskopinin duyarlılığının düşük olması, tür tanımlanmasının mümkün olmaması ve bakterinin canlılığı ile ilgili fikir vermemesinin yanında ilaç duyarlılık testinin de yapılabilmesi için **TB şüphesi ile gelen tüm örneklere mutlaka altın standart olan kültür işlemi de uygulanmalıdır**.

Aside dirençli basil aranması için yayma, direkt örnektten veya işlenmiş örnektен (teksif) hazırlanabilir. İşlenmiş örnekten yayma örneğin homojenizasyon, dekontaminasyon ve konsantrasyon (santrifüj) işlemlerinden geçirildikten sonra yapılan yaymadır ve aside dirençli basilin görülmeye şansını artırmak amacı ile işlenmiş örnekten yayma hazırlanması önerilmektedir. İşlenmiş örnekten mikroskopi yapılyorsa, direkt mikroskopi yapılmasına gerek yoktur. Direkt balgamdan yayma hazırlanacak ise balgamın özellikle sarı-gri ya da yeşil renkli koyu kısımlarından yapılmalıdır.

Mikobakterilerin mikroskopik tanısında 2 farklı boyama yöntemi kullanılır; karbol fuksin boyama (Erlich Ziehl-Neelsen (EZN) veya Kinyoun) ve florokrom boyama yöntemleri:

- Karbol fuksin boyama yöntemleri daha yaygın kullanılır.
- Florokrom boyama yöntemleri daha duyarlıdır ve preparatların daha hızlı taranmasını sağlar.

Kan veya çok kanlı örneklerden mikroskopik inceleme yapılması, duyarlılığın çok düşük olması nedeniyle önerilmemektedir. Ayrıca ürogenital bölgeyi kolonize eden saprofitik mikrobakteriler nedeniyle idrar örneklerinden de rutin olarak mikroskopik inceleme yapılması önerilmemektedir.

Bir preparata negatif diyebilmek için; ışık mikroskopu ile $\times 1000$ büyütmede en az 300 alan, floresan mikroskop ile $\times 250$ büyütmede en az 30, $\times 400$ büyütmede en az 70 alan incelenmelidir. Son zamanlarda geliştirilen LED temelli mikroskoplar da konvansiyonel floresan mikroskop ve konvansiyonel ışık mikroskoplarına alternatif olarak önerilmektedir.

Sonuç yayma pozitiflik derecesine göre (1+, 2+, 3+, 4+) “ARB pozitif” olarak raporlanır (Bakınız tablo 27).

Tablo 27. Yaymaların Değerlendirme Kriterleri

	Görülen ARB sayısı		
	Karbol fuksin boyama		Florokrom boyama
	$\times 1000$	$\times 250$	$\times 400$
Negatif	0	0	0
Şüpheli, tekrar	1-2/300 alan	1-2/30 alan	1-2/70 alan
1+	1-9/100 alan	1-9/10 alan	2-18/50 alan
2+	1-9/10 alan	1-9/1 alan	4-36/10 alan
3+	1-9/1 alan	10-90/1 alan	4-36/1 alan
4+	>9/1 alan	>90/1 alan	>36/1 alan

Sonuçları yorumlarken her ARB negatif sonucun hastanın TB olmadığı anlamına gelmediği gibi, yüksek özgüllüğe rağmen her pozitif sonucun da TB anlamına gelmeyeceği (örneğin TDM) unutulmamalıdır. Sonuçlar klinik bulgular ve diğer tanışal testler eşliğinde yorumlanmalı ve kültür ile doğrulanmalıdır.

Yayma pozitif bulunan preparatlar, kalite kontrol açısından en az kültür sonucu çıkana kadar ya da 3 ay süre ile saklanmalıdır.

Tüm pozitif mikroskopi sonuçları ilgili birim/hekime ve İl Halk Sağlığı Müdürlüğüne ivedilikle (24 saat içerisinde) bildirilmelidir.

KÜLTÜR YÖNTEMLERİ:

Tüberkülozun kesin tanısı bakterinin kültür ortamında üretilmesi ve tanımlanması esasına dayanır. Bu nedenle günümüzde tüberkülozun tanısında kültür altın standarttır. Kültür yöntemleri; TB basillerinin üremesine, tanımlanmasına, ilaç duyarlılık testleri ve epidemiyolojik moleküler çalışmaların yapılmasına olanak sağlar. Kültürde mikrobakterilerin üretilmesi için hasta örneklerinin mililitresinde 10-100 canlı basılın olması yeterli olduğundan, kültür mikroskopik incelemeye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Kültürü kullanılması, saptanan TB olgularını %30-50 artırmaktadır. Bu nedenle TB şüphesi ile gelen tüm örnekler mikroskopik inceleme ile birlikte kültür işlemi de uygulanmalı ya da örneğin kalan kısmı kültür için ilgili bir laboratuvara gönderilmelidir.

M. tuberculosis'nın bölünme süresi 18-24 saatे kadar uzadığından diğer bakterilere göre kültürde üremesi uzun zaman almaktadır. Bu nedenle kültürde üremenin değerlendirme süresi 6-8 haftaya kadar uzayabilmektedir. Üreme için ortamda özel maddelerin bulunması gerekiğinden MTBC genel üretim besiyerlerinde üretilemez; özgül besiyerlerine ihtiyaç duyulur. Besiyerlerine diğer kontaminant mikroorganizmaların üremesini engellemek için malaşit yeşili gibi inhibitörler veya çeşitli antibiyotikler eklenebilir. MTBC'nin üretilmesi için sıkılıkla gliserol ve asparajin içeren yumurta temelli veya agar temelli katı besiyerleri ve serum ve sığır albümü ile zenginleştirilmiş sıvı besiyerleri kullanılmaktadır. Ortalama 3-4 haftada sonuç veren katı besiyerlerine göre sıvı besiyerleri daha hızlı üreme sağlamaktadır (ortalama 1-2 hafta), katı besiyerlerinin avantajı ise kontamine ve karışık kültürlerde kolonileri görebilme şansı olmasıdır. Bu nedenle hem katı hem de sıvı besiyerlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Daha hızlı tanı sağlayabilmek amacıyla otomatize cihazlarda sıvı besiyerlerinin kullanıldığı çeşitli ticari sistemler

geliştirilmiştir. Daha kısa sürede sonuç verebildikleri için konvansiyonel sıvı besiyerinin yerine sıvı bazlı otomatize kültür sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılın, kültür yöntemlerinin verimliliği klinik örneğin türü, kalitesi, saklanma, taşınma ve işlenme süreçlerinin doğruluğuna bağlıdır. Uygun olmayan klinik örnekler hem maddi hem de iş gücü kaybına neden olmaktadır.

Tüm pozitif kültür sonuçları ilgili birim/hekime ve İl Sağlık Müdürlüğüne ivedilikle (24 saat içerisinde) bildirilmelidir. Laboratuvarın pozitif kültür sonuçlarını örnek kabulünü takip eden ortalama 21 gün içerisinde raporlamış olması beklenilir. Katı kültürdeki üremeler skorlanarak raporlanabilir (Tablo 28). Gerektiğinde ek testler için kullanılmak üzere, her hastaya ait en az bir pozitif kültür, uygun koşullarda en az bir yıl saklanmalıdır.

Tablo 28. Katı Kültürdeki Üremenin Skorlanarak Raporlanması

Kültür bulgusu	Rapora yazılacak not
ARB pozitif koloni yoksa	Üreme olmadığı
1-19 koloni	1-19 koloni *ARB pozitif basil üredi
20-100 koloni	ARB pozitif basil üredi (1+)
100-200 koloni	ARB pozitif basil üredi (2+)
200-500 koloni	ARB pozitif basil üredi (3+)
500 üstü koloni	ARB pozitif basil üredi (4+)

* Tür ayımı yapılmamış ise “ARB pozitif basil üredi” şeklinde raporlanır, tür ayımı yapılmış ise üreyen tür yazılır.

Kültürün yüksek duyarlılığına rağmen her negatif sonuç, hastanın TB olmadığı anlamına gelmemektedir. Üreme saptanması durumunda tür ayımı yapılip üremenin MTBC olduğu kanıtlanırsa hasta TB kabul edilir, ancak çok nadir olarak örnek alma işlemi sırasında (örneğin: BAL) veya örnek işleme sırasında çapraz kontaminasyonlara bağlı ya da etiketleme hatası gibi nedenlere bağlı yanlış pozitif sonuçlar raporlanabilmektedir.

TÜR AYRIMI:

Kültürde üreme saptandığında ilk basamak, üremenin bir ARB pozitif basil olduğunun kanıtlanmasıdır. ARB negatif üremelerde kültür sonucu “kontamine kültür” olarak raporlanır. Üreyen basilde ARB pozitifliği saptandığında tür ayrimı yapılır. MTBC’nin tanımlanması tedavi kararını belirlediği için hasta yönetiminde önemli bir basamak oluşturmaktadır. İnsan mikobakteri enfeksiyonlarının çok büyük bir kısmında etken MTBC olduğundan ARB pozitif basillerin tür tayininde temel hedef MTBC’nin TDM’den ayrılması olmalıdır. Bu nedenle tüm kültürde üreyen mikobakterilerin en azından MTBC ve TDM ayrimı yapılmalıdır. Gerekli durumlarda TDM’lerin ve MTBC’lerin tür tanımlanması da yapılmalıdır.

MTBC ile TDM ayrimında immünokromatografik yöntem kullanılır. Kültürde üremiş izolatların üreme özellikleri (üreme hızı, pigment, kord faktör gibi) ve biyokimyasal testler MTBC’nin kesinti tanısı için yeterli değildir; biyokimyasal testler zahmetli ve zaman alıcıdır. Bu nedenle günümüzde hızlı immünokromatografik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmünokromatografik yöntemler, MTBC’ye özgü antijenleri (MPB64 [MPT-64]) saptamaya yönelik geliştirilmiş, basit, uygulaması kolay, hızlı, donanım gerektirmeyen ve maliyeti düşük testlerdir.

MTBC içinde veya TDM içinde tür düzeyinde tanımlama gerektiğinde ise daha çok moleküler (genotipik) testler kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla en yaygın kullanılan testler uygulama ve değerlendirme kolaylığı nedeni ile ters hibridizasyon testleridir (“Line Probe Assay [LPA]”). Diğer moleküler yöntemler ile çözümsüz kalınan durumlarda DNA dizi analizi kullanılabilmektedir.

Tür düzeyinde tanımlama yapılmadığı sürece, MTBC olarak tespit edilen izolatlar “*Mycobacterium tuberculosis* kompleks” olarak, TDM olarak tespit edilen izolatlar “TB Dışı Mikobakteri” olarak rapor edilir.

ILAÇ DUYARLILIK TESTLERİ:

Tüberkülozda ilaç direncinin doğru ve hızlı tanısı, etkin tedavinin erken başlanması sağlayarak ilaç direncinin yayılmasını azaltabilir, hastalığın süresini kısaltabilir, kür oranını artırabilir. Dolayısı ile ilaç direncinin doğru

ve hızlı tanısı, uygun klinik takip ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin oluşturulmasında son derece önemlidir. Her hasta için izole edilen ilk MTBC suşuna, en kısa zamanda, öncelikle birinci seçenek ilaçlara karşı duyarlılık testi uygulanmalıdır.

MTBC'nin ilaçlara karşı duyarlığını belirlemeye, kültüre dayalı (fenotipik) yöntemler ve dirence neden olan mutasyonu belirlemeye yönelik moleküler (genotipik) yöntemler kullanılmaktadır. Katı besiyerinde kültüre dayalı yöntemler iyi standarize edilmiş güvenilir yöntemler olmakla birlikte sıvı besiyerinde kültüre dayalı otomatize yöntemler sonuç alma süresini önemli derecede kısalttığından bu kültür sistemlerine sahip laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Direnç ile ilişkili mutasyonları saptamaya yönelik olan moleküler yöntemler ise kültürde üremeyi bekleyen direkt klinik örnekten direnci göstermek mümkün olabilmektedir. Bu nedenle ilaç direnci kuşkusunu hasta örneklerinde en azından RIF için hızlı moleküler direnç testi yapılması önerilmektedir.

Fenotipik ilaç duyarlılık test sonuçlarının örnek kabulünden sonra ideal olarak ortalama 30 günde raporlanması önerilir. Tüm ilaç dirençli sonuçlar, tetkiki isteyen birim/hekime ivedilikle bildirilmelidir.

RIF dirençli izolatlar ikinci seçenek ilaç duyarlılık testi çalışılmak üzere Ulusal TB Referans Laboratuvarı'na gönderilmelidir.

RIF direnci saptanınca, ilgili birim/hekime ve İl Sağlık Müdürlüğü'ne ivedilikle (24 saat içerisinde) bildirilmelidir.

MOLEKÜLER YÖNTEMLER:

TB laboratuvarlarında moleküler testler 4 ana amaç için kullanılmaktadır; klinik örnekten TB tanısı, ilaç direncinin saptanması, tür tanımlanması ve genotiplendirme (Moleküler epidemiyoloji).

Klinik örnekten TB tanısında moleküler yöntemler: Klinik örnekten *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) DNA/RNA'sının nükleik asit temelli yöntemler ile gösterilmesidir. Bu amaçla günümüzde, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) klinik örnekten hızlı tanıyi desteklemek üzere yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Klinik örnekten TB

tanısında sıklıkla kullanılan bir çok NAAT yöntemi mevcut olmakla birlikte gerçek zamanlı PCR yöntemleri en yaygın kullanılmaktadır. Hızlı tanı, tedavinin erken başlamasını sağlayarak hasta bakım ve sonuçlarının daha iyi olmasına ve bulaşın engellenmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak moleküler testler mutlaka kültür yöntemleri ile birlikte ulusal TB tanı algoritmasına uygun olarak kullanılmalıdır.

Klinik örnekten moleküler test sonucunun üç gün içerisinde raporlanması önerilmektedir, raporlanmanın gecikmesi moleküler testin avantajını yok edecektir. Pozitif sonuç, "Mycobacterium tuberculosis kompleks DNA'sı tespit edildi" şeklinde raporlanır. Pozitif sonuç canlı basılı göstermez, kültür ile doğrulanmalıdır.

Klinik örnekten moleküler tanı testlerinin yapılması önerilen durumlar:

- HIV ile ilişkili TB şüpheli olgular
- Zor elde edilen materyallerde klinik tanıyı desteklemek için (apse, BOS, BAL, biyopsi örneği vb)

Tür Tanımlamasında Moleküler Yöntemler: Üremiş kültürden, mikrobakteri türlerinin nükleik asit temelli yöntemler ile tanımlanmasıdır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan yöntemler; ters hibridizasyon testleri, PCR-restriksiyon enzim analizi (PRA), spoligotipleme ve dizi analizidir. TDM tür tanımının yapılması, TDM enfeksiyonu için klinik, radyolojik ve bakteriyolojik tanı kriteri varlığında önerilir. MTBC tür tanımının yapılması ise; BCG ilişkili enfeksiyon şüphesinde (mesane tümör tedavisi nedeniyle BCG kullanılmış olması, 2 yaş altı çocuk olması, İDT sonucunda tek başına pirazinamid direnci saptanması gibi) ve kuşkulu hayvan teması varlığında önerilir.

İlaç Direncinin Saptanmasında Moleküler Yöntemler: Klinik örnekte veya kültürde üremiş MTBC için ilaç direnci ile ilişkili gen bölgelerindeki mutasyonların nükleik asit temelli yöntemler ile tanımlanmasıdır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan yöntemler; gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu, ters hibridizasyon testleri ve dizi analizidir. Günümüzde klinik örnekten tanı ile birlikte eş zamanlı en az RIF direncini de saptayan moleküler yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır ve özellikle ÇİD-

TB kuşkulu hasta olgu sayısı yüksek olan laboratuvarlar için bu testler öncelikle önerilmektedir. Moleküler hızlı direnç testleri fenotipik yöntemlerin yerini almamalı, sadece belli endikasyonlarda hızlı sonuç almak için kullanılmalıdır.

Moleküler direnç testlerinin yapılması önerilen durumlar: RİF direnci ya da çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) olduğundan kuşkulanan durumlardır.

- Yüksek direnç oranı olan ülke veya yerden gelmiş hasta
- ÇİD-TB teması olan hasta
- Tedaviye yanıt vermeyen hasta
 - Tedavinin üçüncü ayında hala yayma pozitif hasta
 - Tedaviye klinik yanıtsız hasta
- Daha önceye ait tedavi öyküsü olan hasta
- Önceden tedavi görmüş olan aktif hasta ile temas öyküsü olan hasta

Bu testlerde direnç ile ilişkili mutasyonlar araştırıldığından, sonuçlar “RİF direnci ile ilişkili mutasyon saptanmadı (ya da saptandı)” şeklinde raporlanır. Diğer antimikrobakteriyel ilaçlar için moleküler test yapılmışsa dirence ilişkili saptanan mutasyonlar ve yorumları raporda mutlaka belirtilir. Moleküler yöntemlerle saptanan mutasyonlar her zaman direnci gösterebileceği gibi, mutasyon saptanmaması bakterinin her zaman duyarlı olduğu anlamına gelmez. Bu nedenle moleküler yöntemler ile saptanan sonuç raporlandıktan sonra fenotipik ilaç duyarlılık testleri ile doğrulanmalıdır.

Genotiplendirmede moleküler yöntemler: MTBC izolatları arasındaki klonal ilişkinin nükleik asit temelli yöntemler ile tanımlanmasıdır. Spoligotiplendirme, IS6110 RFLP, MIRU-VNTR ve tüm genom dizileme en yaygın kullanılan yöntemlerdir. MTBC için genotiplendirme aşağıda belirtilen endikasyonlar dahilinde yapılır. Gerekli durumlarda ulusal ve bölgesel genotiplendirme çalışmaları TB Kontrol Programı kapsamında yetkili laboratuvarlarca yapılmalıdır.

Genotiplendirme aşağıdaki amaçlarla yapılır:

- TB Kontrol Programı'na bilgi sağlanması;
 - TB kontrol programının etkinliğinin değerlendirilmesi,
 - Tüberkülozun ulusal ve bölgesel epidemiyolojisinin anlaşılması,
 - Toplumda dolaşan MTBC suşlarının karakterizasyonun belirlenmesi,
 - Yeni bulaş için risk gruplarının belirlenmesi,
 - Yerel, ulusal ya da uluslararası şüpheli TB bulaşının doğrulanması.
- Reenfeksiyon-reaktivasyon ayrimı
- Laboratuvar çapraz kontaminasyonlarının tespit edilmesi.

EK 5. TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI

Burada, TB tedavisinde kullanılan birinci seçenek ilaçlar (İNH, RİF, pirazinamid, etambutol ve streptomisin) ile dirençli TB tedavisinde kullanılan ikinci seçenek ilaçlar (kanamisin, amikasin, kapreomisin, etionamid, prionamid, sikloserin, terizidon, PAS, ofloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin), rifampisin türevleri (RPT, RBT) ve yeni kullanılan eski ilaçlar (KLF, THİ, LNZ) ile yeni geliştirilmiş ilaçlar (DLM, BDK) anlatılmıştır.

Son yıllarda ikinci seçenek ilaçlar içinde etkinlikleri ile öne çıkan ilaçlar şunlardır: Gatifloksasin, moksifloksasin, levofloksasin, linezolid, klofazimin, bedakuulin.

İlaç etkileşimleri:

İlaç etkileşimleri, TB tedavisinde ilaç kullanırken önemlidir. Özellikle TB ilaçları dışında kullanılan diğer her ilaç için etkileşim olup olmadığı kontrol edilmesinde yarar vardır. Aşağıda bazı etkileşimler yazılmıştır.

- RİF'in ilaç etkileşimleri çok fazladır. Her bir ek ilaç kullanımında, RİF ile etkileşimi olup olmadığı kontrol edilmelidir.
- RBT, katabolik enzimleri uyarmaz ya da diğer ilaçların farmakokinetiğini değiştirmez.
- İNH, fenitoinin serum konsantrasyonlarını artırabilir.
- Sikloserinin nörotoksisite riski, aynı anda İNH, ETH ve kinolon kullanımı ile ilişkili olabilir.
- PAS ve ETH'nin her biri hipotiroidizmle birlikte olabilir. İki ilaç birarada kullanılırsa hipotiroidi olasılığı daha fazladır.

İzonyiyazid (İNH, H):

Etki şekli	Mikolik asit sentezine etki eder. Çoğalan basillere son derece bakterisidal etkilidir.
Farmasötik şekil	100 mg ve 300 mg tablet. İyi kapatılmış kaplarda, ışiktan uzakta korunmalıdır. Hızla emilir, tüm vücut sıvı ve dokularına dağılır. Plazma yarı ömrü, genetik olarak hızlı asetilatörlerde 1 saatten az, yavaş asetilatörlerde ise 3 saatten fazladır. Çoğunlukla idrarla 24 saatte ve genellikle inaktif metabolitler şeklinde atılır.
Doz	Erişkinlerde günlük 5mg/kg (4-6 mg/kg), maksimum 300mg; haftada üç kez gözetimli 10mg/kg (8-12mg/kg) maksimum 900mg. Çocuklarda 10-15 mg/kg (300mg) günlük.
Uygulama şekli	Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir. [Parenteral (İM, İV) uygulama için var olan preparatlar ülkemizde yoktur.]
Yan etkileri	Önerilen dozlarda genellikle iyi tolere edilir. Tedavinin ilk haftalarında sistemik ya da deride aşırıduyarlılık reaksiyonları olabilir. Uyukluluk ve letarji ilaç uygulama saati değiştirilerek ya da hastaya güvence vererek çözümlenebilir. Periferik nöropati günlük piridoksin (10mg) verilerek önlenebilir. Optik nörit, toksik psikoz ve sistemik konvülzyonlar duyarlı kişilerde görülebilir. Genellikle tedavinin ileri dönemlerinde görülür ve İNH'nın kesilmesini gerektirebilir. Karaciğer enzimlerindeki sınırlı yükselmeler, klinik önem taşımaz ve tedavi devam ederken düzeltilir. Semptomatik hepatit çok seyrek görülür, fakat önemli bir yan etkidir. İlacın kesilmesini gerektirir, fatal olabilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sendrom, aşırıduyarlılık reaksiyonları, pellegra, anemi, artraljiler olabilir. Yüksek monoamin içeriği olan besinlerle monoamin zehirlenmesi çok seyrek olarak görülebilir.
Kontrendikasyonları	Karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırıduyarlılık

İlaç etkileşimleri	İzonyazid fenitoin, karbamazepin, disülfiramın metabolizmasını inhibe ederek etkisini artırabilir (RIF bunun tersi etki gösterir). İzonyazid ile karbamazepin, triazolam gibi oksidasyonla metabolize olan benzodiazepinler, serotonerjik antidepresanlar, disülfiram, varfarin ve teofillin toksisitesini artırabilir. Fenitoin de İNH'nın serum düzeyini artırır.
Öneri	Periferik nöropati riskinin arttığı durumlarda günde 10 mg dozda piridoksin (vitamin B6) önerilir: Kronik alkolizm, diyabet, gebelik, adölesan dönem, ileri yaş, böbrek yetmezliği, kanser, malnütrisyon, HIV pozitifliği. Periferik nöropati varlığında piridoksin günde 50-75mg verilir. Karaciğer hastalığı olan kişilerde klinik ve gerekirse karaciğer fonksiyon testleri ile izlem önerilir.
Gebelikte kullanımı	Güvenlidir. Piridoksin (günde 25 mg) eklenmesi önerilir.
SSS geçişi	Mükemmeldir.
Böbrek hastalığında	Böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığında, hemodiyalizde güvenlidir.
Karaciğer hastalığında	KC hastalığında ilaç birikebilir ve ilaca bağlı hepatit artabilir. Stabil KC hastalarında kullanılabilir. Laboratuvar ve klinik izleme sık yapılmalıdır.
Aşırı doz	Aşırı doz alındıktan yarı saat içinde, bulantı, kusma, baş dönmesi, görüntü bulanması, konuşmanın bozulması görülür. Fazla doz almında solunum depresyonu, stupor ve koma olabilir. Durdurulamayan nöbetler olabilir. Kusturma, mideyi yıkama, aktif karbon, antiepileptikler, İV sodyum bikarbonat birkaç saat içinde verilirse yararlı olabilir. Bunu izleyerek hemodiyaliz yararlı olabilir. Nöbetleri önlemek için yüksek dozlarda piridoksin verilebilir.

Rifampisin (RİF, R):

Etki şekli	Nükleik asit (RNA) sentezini inhibe eder. Sterilize edici etkisi en kuvvetli ilaçtır. Bakterisidal etkisi de güçlündür.
Farmasötik şekil	Kapsül 150 mg, kapsül 300 mg, süspansiyon 100 mg/5ml. Oral alımı olmayan hastalar için İV formu da vardır. Sıkı kapalı kaplarda saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Yağda çözünür. Oral alımı izleyerek hızla emilir, doku ve sıvılara dağılır. Meninkslerde inflamasyon varsa, önemli miktarda beyin omurilik sıvısına geçer. Tek 600mg dozun, 2-4 saatte serumda 10ug/ml zirve konsantrasyon oluşturduğu ve yarı ömrü 2-3 saatir. Enterohepatik dolaşımdan yaygın olarak tekrar tekrar geçer ve karaciğerdeki deasetilasyon ile metabolitleri oluşur ve gayta ile atılır.
Doz	Günlük: 10 mg/kg (8-12mg/kg), maksimum 600 mg (Gözetimli verilen haftada üç gün uygulamalarda da aynı doz verilir.) Çocuklarda 10-20 mg/kg (600 mg).
Uygulama şekli	Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir.
Yan etkileri	Genellikle iyi tolere edilir, bazı hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma ile giden gastrointestinal reaksiyonlar ve döküntülü/döküntüsüz kaşıntı olabilir. Diğer yan etkiler, ateş, grip benzeri tablo, trombositopeni genellikle aralıklı (intermitan) ilaç uygulama ile olur. HIV pozitif hastalarda eksfoliyatif dermatit daha sık görülür. Geçici oligürü, dispne ve hemolitik anemi, haftada 3 kez ilaç kullanımında bildirilmiştir. Günlük ilaç uygulamasına geçilince genellikle bunlar düzelir. Serum bilirubin ve transaminaz düzeylerinde orta derecede artış olabilir. Doza bağlı hepatit olabilir ve ölümçül etki yapabilir; bu nedenle maksimum 600mg dozu geçmemek önemlidir.
Kontrendikasyonları	Aşırıduyarlılık; aktif, stabil olmayan (sarılık ile birlikte) karaciğer hastalığı

İlaç etkileşimleri	RİF karaciğer enzimlerini uyararak, karaciğerde metabolize olan ilaçların atılmasına yol açar ve ihtiyacı artırabilir. Bu ilaçlar: Anti-enflamatuvlar ilaçlar (bazi antiretroviral ilaçlar, meflokin, azol antifungaliler, klaritromisin, eritromisin, doksisiklin, atovakaon, kloramfenikol); horman tedavisi, etinilestradiol, norethindron, tamoksifen, levotiron; metadon; varfarin; sikloskopin, kortikosteroidler; antikonvülsanlar (fenitoin dahil); kardiyovasküler ilaçlar, digoksin, digitoksin, verapamil, nifedipin, diltiazem, propranolol, metoprolol, enalapril, losartan, kinidin, meksiletin, tokainid, propafenon; teofilin; sülfonylüre grubu hipoglisemikler, simvastatin ve fluvastatin dahil hipolipidemikler, nortriptilin, haloperidol, quetiapin, benzodiazepinler (diazepam, triazolam dahil), zolpidem, buspiron. RİF oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığı için, ya yüksek doz (50ug) östrojen içeren bir oral kontraseptif hap kullanmalı ya da hormon dışı bir yöntemle korunmalıdır, süresi, RİF kesildikten sonra 1 ay daha olmak üzere. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri RİFle etkileşir; bu nedenle antiretroviral ilaçların yetersizliği, TB ilaçlarının yetersizliği ya da ilaç toksisitesi riskinin artışı görülebilir. Radyokontrast ilaçların ve sulfobromoftalein sodyumun safra ile atılması azalabilir ve folik asit ve vitamin B12 mikrobiyolojik testleri etkilenebilir.
Öneri	Uzun süre aradan sonra yenide tedaviye başlamakla ciddiimmünolojik reaksiyonlar olabilir: Böbrek yetmezliği, hemoliz ya da trombositopeni. Bu durumlarda RİF hemen kesilir ve bir daha verilmez. Karaciğer hastalığı olanlarda klinik açıdan ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi gereklidir. İdrarının ve vücut sıvılarının turuncu-kırmızımsı olacağı konusunda hasta uyarılmalıdır.
Gebelikte kullanımı	Güvenlidir. RİF kullanan annenin bebeğine doğumda vitamin K verilmelidir, çünkü doğum sonu hemorajî riski vardır.
SSS geçiği	Serum düzeylerinin %10-20'si kadardır fakat klinik etkinliği yeterlidir. Menenjit varlığında penetrasyon gelişebilir.
Böbrek hastalığında	Böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığında, hemodializde doz ayarlaması olmadan kullanılabilir.
Karaciğer hastalığında	KC hastalığında ilaç klirensi bozulabilir. Genellikle KC hastalarında kullanılabilir. Laboratuvar ve klinik izleme sık yapılmalıdır.
Aşırı doz	RİF alındıktan sonraki birkaç saat içinde mide lavajı yararı olabilir. Çok yüksek dozlarda santral sinir sistemi işlevlerini baskılatabilir. Özgül bir antidot yoktur ve tedavi destek amaçlıdır.

Pirazinamid (PZA, Z):

Etki şekli	Nikotinamidin sentetik bir analogudur. Özellikle asit ortamlarda etkilidir. Etki şekli bilinmemektedir.
Farmasötik şekil	Zayıf bakterisidaldir. Kuvvetli sterilize edici aktiviteye sahiptir, özellikle makrofaj içi nispeten asidik hücre içi ortamda ve akut inflamasyon bölgelerinde. Akut enflamatuvardır değişikliklerin olduğu ilk iki ayda etkisi fazladır.
Doz	Günlük 25mg/kg (20-30mg/kg); haftada üç kez gözetimli 35mg/kg (30-40mg/kg). Çocuklarda 15-30 mg/kg (günde 2 g)
Uygulama şekli	Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir.
Yan etkileri	Gastrointestinal intolerans görülebilir. Bulantı, kusma. Aşırıduyarlılık reaksiyonları nadirdir, fakat bazı hastalar deride hafif kızarmadan yakınabilirler. Tedavinin erken döneminde serum transaminaz konsantrasyonlarında orta derecede artış sık görülür. Böbrek tübüllerinden sekresyonun engellenmesi nedeniyle, sıklıkla belirli derecede hiperürise görülsürse de genellikle semptomsuzdur. Nadiren allopürinol ile tedavi gerektiren gut ortaya çıkar. Özellikle omuzlarda görülen artralji olabilir, basit analjeziklerle (aspirin ya da nonsteroid antiinflamatuvlar ile) düzelir. Pirazinamidin aralıklı (intermitan) verilmesi ile hem hiperürise hem de artralji azaltılabilir. Nadiren sideroblastik anemi ve fotosensitif dermatit olabilir.
Kontrendikasyonları	Aktif, stabil olmayan karaciğer hastalığı (sarılıklı), aşırıduyarlılık, porfirı.
İlaç etkileşimleri	Ürikozürik probenesid ve sülfpirazonun etkisine antagonist etki.
SSS geçisi	BOS'a serbestçe geçer.

Böbrek hastalığında	Böbrekten atıldığı için, böbrek hastalığında haftada 3 gün verilir, diyalizden sonra verilir. Böbrek yetmezliğinde hiperürisemi riski artar.
Karaciğer hastalığında	H ve R'den az da olsa karaciğer hasarı yapabilir ve ciddi, uzun süreli olabilir. KC hastalığında laboratuvar ve klinik izlem artırılmalıdır.
Öneri	Diyabet hastalarında kan glukoz düzeyi oynak hale gelebilir, dikkatli izlem gereklidir. Gut alevlenebilir. Var olan karaciğer hastalığı durumunda klinik izlem ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir. Böbrek yetmezliğinde, pirazinamid haftada üç gün verilir.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte güvenilirdir. DSÖ, rutin kullanımını önerir.
Aşırı doz	Akut karaciğer hasarı ve hiperürisemi yayımlanmıştır. Tedavi semptomatiktir. Birkaç saat içinde mide yıkama ve kusturma işe yarayabilir. Özgül bir antidotu yoktur.
İzleme	Serum ürik asit ölçümü ilaç içiminin göstergesi gibi kullanılabilir. KC hastalığında KC kimyasal testleri izlenmelidir.

Etambutol (EMB, E):

Etki şekli	1,2-etandiaminin bir sentetik benzeridir. Sadece M. tuberculosis, M. bovis ve diğer bazı mikobakterilere etkilidir. Etki şekli bilinmiyor. Çok yüksek konsantrasyonlarda bakterisidaldir. En önemli yararı özellikle İNH ve streptomisine başlangıç direnci varlığında görülmüştür.
Farmasötik şekil	Ülkemizde 500 mg tabletleri vardır. Yurtdışında 400mg'lık tabletleri de vardır. Gastrointestinal kanaldan hemen emilir. Plazma düzeyi 2-4 saatte zirve yapar ve yarılanma ömrü 3-4 saatdir. İdrarda değişmeden ve inaktif karaciğer metabolitleri olarak atılır. Yaklaşık %20'si hiç değişmeden gayta ile atılır.
Doz	Günlük 15mg/kg (15-20mg/kg); haftada üç kez gözetimli 30mg/kg (25-35mg/kg). Çocuklarda 15-20 mg/kg (2,5 g maksimum) Toksisiteyi önlemek için doz, kiloya göre her zaman dikkatle belirlenmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda (kreatinin klirensi <70ml/dk) doz ve doz aralıkları ayarlanmalıdır. Eğer kreatinin klirensi <30ml/dk ise etambutol haftada üç doz verilmelidir.
Uygulama şekli	Besinlerle etkileşmez. Oral yoldan çok iyi emilir.
Yan etkileri	Doza bağlı optik nörit, bir ya da iki gözde görme keskinliği ve renkli görmede bozulmaya yol açabilir. Erken dönemde değişiklikler genellikle geri döner, fakat tedavi hemen kesilmezse körlük olabilir. Önerilen dozlarda 2-3 aylık kullanım ile görme toksisitesi nadirdir. Bacaklarda periferik nörit bulguları gelişebilir. Diğer nadir yan etkiler arasında yaygın deri reaksiyonu, artralji ve çok nadiren hepatit olabilir.
Kontrendikasyonları	Optik nörit varlığı, aşırıduyarlılık
İlaç etkileşimleri	Bilinmiyor.

Öneri	Görüntüde ya da renk ayrımında bozulma olursa hasta hemen ilacı kesmeli ve bir hekime durumu bildirmelidir. Tedaviden önce ve tedavi sırasında göz muayenesi önerilir. Tedaviden önce mümkünse böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Kreatinin klirensi <30ml/dakika ise plazma etambutol konsantrasyonu izlenmelidir.
Gebelikte kullanımı	Etambutol gebelikte zararlı değildir.
SSS geçisi	Enflamasyon varlığında meninks'lere penetre olur.
Böbrek hastalığında	Esas olarak E böbreklerle atılır. Böbrek hastalığında haftada 3 kez, diyalizden sonra verilmelidir.
Karaciğer hastalığında	Güvenle kullanılabilir.
Aşırı doz	Kusturma ve mide yıkama, birkaç saat içinde yapılrsa yararlı olabilir. Bunu izleyerek diyalizin yararı olabilir. Özgül bir antikor yoktur ve tedavi destek amaçlıdır.

Streptomisin (S):

Etki şekli	Aminoglikozid bir antibiyotiktir. <i>Streptomyces griseus</i> 'tan elde edilir. TB ve gram negatif basillere etkilidir. Belirli TB basili topluluklara karşı etkili bakterisidal bir ilaçtır. Bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder.
Farmasötik şekil	0,5 ve 1 gramlık streptomisin sülfat içeren flakonlar. Sulandırıldıktan sonra oda ısısında 48 saat, buzdolabında 14 güne kadar etkinliğini korur. Toz şeklinin sıkı kapalı kabında ışıktan korunmuş olarak tutulması gereklidir.
Doz	15mg/kg (12-18mg/kg) günlük ya da haftada üç dozda verilir. Maksimum doz 1.000mg'dır. 60 yaş üzeri hastalarda 10mg/kg doz önerilir, maksimum 500-750mg. 50kg altındaki hastalarda da 500-750mg verilir.
Uygulama şekli	Derin İM enjeksiyonla uygulanmalıdır. İV kullanım da mümkündür.
Yan etkileri	Streptomisin enjeksiyonu ağrılıdır. Enjeksiyon yerinde deride kızartı, şişlik ya da steril apse olabilir. Enjeksiyondan sonra ağız kenarında hissizlik ve ürperme olabilir. Deride aşırıduyarlılık reaksiyonları olabilir. Mevcut önerilen dozlarda vestibüler fonksiyon bozukluğu seyrektir. İşitme kaybı, vertigodan daha azdır. Sekizinci kafa (işitme) siniri hasarının bulguları arasında kulaklı çınlama, ataksi, vertigo ve sağırlık olabilir. Bu hasar genellikle tedavinin ilk 2 ayında görülür ve ilaç kesilince ya da doz azaltılınca geri döner. Streptomisin, diğer aminoglikozid antibiyotiklerden daha az nefrotoksiktir. Eğer idrar çıkışma azalırsa, albüminürü oluşursa ya da idrarda tübüler silendirler görülürse streptomisin kesilmeli ve böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. Hemolitik anemi, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni ve lipoid reaksiyonlar nadir yan etkilerdir.
Kontrendikasyonları	Aşırıduyarlılık, işitme siniri bozukluğu, myastenia gravis, gebelik.

İlaç etkileşimleri	<p>Düzen ototoksik ve nefrotoksik ilaçlar, streptomisin alan hastaya verilmemelidir. Bu ilaçlar arasında, diğer aminoglikozid antibiyotikler, amfoterisin B, sefalosporinler, etakrinik asit, siklosporin, sisplatin, furosemid ve vankomisin vardır.</p> <p>Anestezi sırasında verilen nöromusküler bloke edici ilaçların etkisini artırabilir.</p>
Öneri	<p>Aşırıduyarlılık reaksiyonları nadirdir. Genellikle tedavinin ilk haftalarında görülürse, streptomisin hemen kesilmelidir. Ateş ve deri döküntüsü düzelince desenzitizasyona çalışılabilir.</p> <p>Hem yaşlılar hem de böbrek hastlığı olan kişiler biriken doza bağlı toksik etkilere açıktır. Böbrek yetmezliği varsa streptomisinin dikkatle kullanılması gerekmektedir, çünkü nefrotoksitesite ve ototoksitesiteye yol açabilir. Haftada 2 ya da 3 dozda uygulanmalı ve 12-15mg/kg verilmelidir. Mümkinse serum düzeyi izlenir ve 4ug/ml'yi geçmemesi için çalışılır.</p>
Gebelikte kullanım	Plasentayı geçer ve fötuste işitme siniri bozulması ve nefrotoksitesiteye yol açabilir. Gebelikte kullanılmaz.
Aşırı doz	Hemodializ yararlı olabilir. Antidotu yoktur. Tedavi semptomatiktir.

Amikasin (AMK), Kanamisin (KAN)

Etki şekli	Bakterisidal etkilidirler. Bakteri ribozomunun 30s alt ünitesine geri dönüşümsüz bağlanarak protein sentezini inhibe ederler
Farmasötik şekil	Amikasin ülkemizde 100-250-50mg'lık amp. Ve 100-500mg'lık flk. halinde bulunur. Kanamisin yurt dışında 0,5-1g'lık flk. halinde bulunmaktadır.
Doz	Günlük doz; 15mg/kg, 50 yaşından sonra 10mg/kg, maksimum 1gr. dozlar haftada 7 gün veya 5-6 gün olarak uygulanır. Tedavinin idame döneminde gerekli görülsürse haftada 2-3 gün de uygulanabilir.
Uygulama şekli	IM veya IV.
Yan etkileri	<p>İnjeksiyon yerinde ağrı, proteinürü, serum elektrolit dengesizliği (hipokalemi ve hipomagnezemi).</p> <p>Ototoksiste; hem kohlear toksiste (ışitme kaybı) hemde vestibuler toksiste (bulantı, kusma, ataksi, nistagmus) şeklinde gelir. Ototoksiste, irreversible olabilir, dozla ilişkilidir, böbrek yetmezliği durumunda ve kıvrım diüretiği kullanan hastalarda daha sık görülür.</p> <p>Nefrotoksiste; tedavi öncesi kreatin düzeyi yüksekse, yüksek dozlarda kullanılıyorsa ve birlikte başka nefrotoksik ilaç kullanılıyorsa risk artar</p> <p>Periferik nöropati, döküntü, eosinofili nadir görülen yan etkilerdir.</p>
Kontrendikasyonları	Gebelik (fetusta konjenital ışitme kaybı ve nefrotoksiste yapabilirler), aminoglikozidlere karşı aşırı duyarlılık
İlaç etkileşimleri	Kıvrım diüretikleri (ototoksite riski artar), non-depolarian kas gevşeticiler (atracurium, pancuronium gibi kas gevşeticiler birlikte kullanıldıklarında solunum depresyonuna neden olabilir), Nefrotoksik ilaçlar, penisilinler (invitroanaktivasyon olabilir, uygulamadan önce karıştırılmamalılar)
Öneri	İnjeksiyon yerinde ağrıya neden olıldığı için sürekli aynı bölgeye uygulanmamalıdır. Kreatin ve potasyum düzeyi aylık izlenmelii (yaşlı ve yüksek riskli hastalarda daha sık olabilir), K düşüklüğü varsa Mg ve Ca düzeyleri de bakılmalıdır. Tedavi öncesinde ve yüksek riskli hastalarda her ay odiyometri kontrolleri yapılmalı.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanımı kontrendikedir. Fetal kulak için toksiktir.

Kapreomisin (KAP)

Etki şekli	Aminoglikozidlerden farklı bir kimyasal yapıdır ancak bakterisidal aktivitesi benzerdir.
Farmasötik şekil	Ülkemizde bulunmamaktadır. Yurt dışında 1g'lık flk halinde bulunur
Doz	Günlük doz; 15mg/kg, 50 yaşından sonra 10mg/kg, maksimum 1gr. Dozlar haftada 7 gün veya 5-6 gün olarak uygulanır. Tedavinin idame döneminde gerekli görülürse haftada 2-3 gün de uygulanabilir
Uygulama şekli	IM veya IV
Yan etkileri	Aminoglikozidlere benzer. İnjeksiyon yerinde ağrı, nefrotoksisite, tubuler disfonksiyon, proteinürü, ürtiker, makülopapüler döküntü, ototoksitçe (kohlear veya vestibüler), elektrolit dengesizliği (hipokalsemi, hipopotasemi, hipomagnezemi)
Kontrendikasyonları	Gebeler ve kapreomisin hipersensitivitesi olan hastalar
İlaç etkileşimleri	Aminoglikozidlere benzer
Öneri	İnjeksiyon yerinde ağrıya neden olabileceği için sürekli aynı bölgeye uygulanmamalıdır. Kreatin ve potasyum düzeyi aylık izlenmeli (yaşlı ve yüksek riskli hastalarda daha sık olabilir), K düşüklüğü varsa Mg ve Ca düzeyleri de bakılmalıdır. Elektrolit dengesizliği diğer parenteral ilaçlardan daha siktir. Tedavi öncesinde ve yüksek riskli hastalarda her ay odiyometri kontrolleri yapılmalı.
Gebelikte kullanımı	Önerilmemektedir. Aminoglikozidlere göre erişkinlerde kapreomisin daha az ototoksitçe rapor edilmiştir. Bu bilginin, gelişmekte olan fetal kulğa ekstrapole edilip edilemeyeceği bilinmiyor. Hayati durumlarda kapreomisin aminoglikozidlere tercih edilebilir.

Etionamid (ETH), Pritionamid (PTH)

Etki şekli	Bakteriyostatik ilaçlardır. Mikolik asit sentezini inhibe ederek etki gösterir. ETH ve PTH arasında tam bir çapraz direnç vardır. Thiasetazonla aralarında parsiyal çapraz direnç söz konusudur.
Farmasötik şekil	250mg'lık draje şeklinde bulunmaktadır
Doz	Erişkinler: Günlük doz; 15-20mg/kg, maksimum 1gr'dır. Sıklıkla 500-750mg olarak kullanılır. Çocuklarda 15-20 mg/kg (maksimum 1 gr/gün). Tek dozda ya da iki bölünmüş dozda kullanılır.
Uygulama şekli	Oral uygulanır
Yan etkileri	Gastrointestinal intolerans; ağızda metalik tat, bulantı, kusma (genellikle ciddidir), karın ağrısı ve diyare sık görülen yan etkilerdir. Genellikle zor tolere edilirler. Doz azaltılması, veriliş saatlerinin değiştirilmesi, tedaviye antiemetiklerin eklenmesi gibi önlemler gerekebilir. Hepatotoksisite Nörotoksisite; periferik nöropati, optik nörit, anksiyete, depresyon, psikoz görülebilir Endokrin sistemle ilişkili yan etkiler; jinekomasti, alopesi, hipotiroidi (PAS ile birlikte kullanıldıklarında daha sık), diyabet regülasyonunda güçlük ve hipoglisem Alerjik reaksiyonlar, pallegra benzeri sendrom, fotosensitivite, trombositopeni, purpura diğer yan etkilerdir
Kontrendikasyonları	Teratojenik etki nedenyle gebelerde kullanılmaz. Ciddi karaciğer hastalığı ve bu ilaçlara karşı hipersensitivite durumunda kontrendikedir.
İlaç etkileşimleri	Sikloserin (nörotoksisite riski artar), PAS (hepatotoksisite, hipotiroidi riski artar)
Öneri	Göz fonksiyonları, kan glukoz düzeyi, karaciğer ve tiroid fonksiyonları izlenmelidir.
Gebelikte kullanımı	Kullanımı önerilmemektedir. Hayvan çalışmalarında teratojenite saptanmıştır. Gebelik bulantlarını belirgin kötüleştirir.
SSS geçisi	BOS konsantrasyonu seruma eşittir.
Böbrek hastlığında	Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastaların günlük dozu 250-500 mg olması önerilir.
Karaciğer hastlığında	Karaciğer hastalığı olan hastalarda etyonamid dikkatle kullanılmalıdır.

Para-amino salisilik asit (PAS)

Etki şekli	Bakteriostatik ilaçtır. Folik asit yolağını bloke ederek etki eder.
Farmasötik şekil	Ülkemizde 1gr'lık tablet ve 4 gr'lık granül şase şeklinde bulunur.
Doz	Günlük doz: 150mg/kg (8-12gr/gün). Günlük doz 2-3 doza bölünmüş olarak verilir
Uygulama şekli	Oral yoldan uygulanır. Şase formu asitli yiyecek (yoğurt üzerine dökülperek) veya içeceklerle (domates suyu veya portakal suyu gibi) birlikte verilmelidir.
Yan etkileri	Tablet formunda gastrointestinal intolerans; en sık anoreksi ve diyare görülür (elektrolit dengesizliği gelişebilir). Gastrointestinal intolerans olması durumunda şase formuna geçilmesi önerilir. Hipotiroidi (etionamid ile birlikte kullanıldığından daha sık) Hepatotoksitesi, alerjik reaksiyonlar, ateş, koagülopati nadir yan etkileridir
Kontrendikasyonları	Aspirin alerjisi varlığında, ciddi böbrek yetmezliği ve hipersensitivite reaksiyonu geliştiğinde kontrendikedir.
İlaç etkileşimleri	Digoksin (digoksin emilimini azaltır), etionamid (hepatotoksitesi riski artar), INH (asetelizasyonunu azaltarak INH kan düzeyini artırır)
Öneri	Tiroid ve karaciğer fonksiyonları, elektrolit ve kan sayımı takipleri yapılmalı
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Teratojenik kabul edilmez. Gerektiğinde dikkatle kullanılmalıdır.

Sikloserin (CYC) ve Terizidon (TRD)

Etki şekli	Bakteriyostatik ilaçtır. Alanini alanil-alanin dipeptidine çeviren enzimi inhibe ederek etki gösteririr.
Farmasötik şekil	250mg kapsül şeklinde bulunur.
Doz	Günlük doz: 10-15mg/kg. Maksimum doz: 1gr. Sıklıkla 500-750mg/gün dozunda kullanılır. Çocuklarda 10-15 mg/kg (1 g maksimum) günde. Günde iki doza bölünerek verilir.
Uygulama şekli	Oral yoldan kullanılır.
Yan etkileri	Nörolojik ve psikiyatrik yan etkiler; Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, sersemlik, irritabilite uykı problemleri, kabus görme, konvülzyon, psikoz, depresyon, intihar girişimi. Nörotoksik etkilerini günlük 100-200 mg pridoksin önleyebilir ve tedavi edebilir. Nadiren periferik nörit yapabilir. Diğer; diş eti inflamasyonu, görme değişikliği, döküntü, el ve ayaklarda uyuşma, sarılık nadir görülen yan etkilerdir
Kontrendikasyonları	Epilepsi, depresyon, ciddi anksiyete veya psikoz varlığında, hipersensitivite reaksiyonu geliştiğinde, ciddi böbrek yetmezliği ve yoğun alkol kullanımında kontrendikedir
İlaç etkileşimleri	INH ve etionamid ile birlikte kullanıldığından nörotoksiste riski artar. Fenitoin ile birlikte kullanıldığından fenitoinin kan düzeyini arttırır
Öneri	Hastanın mental durumu, psikolojik sorunları yakından izlenmeli, ciddi nörolojik ve psikolojik yan etkiler geliştiğinde ilaç kesilerek nöroloji ve psikiyatри uzamları ile görüşülmelidir.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Hayvan çalışmalarında toksisite saptanmamıştır.
SSS geçisi	BOS'ta seruma yakın konsantrasyonlara ulaşır.
Böbrek hastalığında	Hemodiyaliz hastalarında haftada 3 gün 500 mg ya da günlük 250 mg verilir. Serum konsantrasyonları ölçülmesi önerilir.
Karaciğer hastalığında	Alkolle ilgili hepatit varlığında epilepsi nöbetleri artabilir. Bunun dışında güvenlidir.

Ofloksasin (OFL)

Etki şekli	Bakterisidal etkili bir ilaçtır. DNA giraz'ı inhibe ederek etki gösterir. Ofloksasin ve ciprofloksasin arasında tam bir çapraz direnç mevcuttur.
Farmasötik şekil	200-400mg film tablet ve 200-400mg flakon formu mevcuttur
Doz	Önerilen günlük doz: 800mg'dır. Günlük doz ikiye bölünerek verilir.
Uygulama şekli	Oral yolla veya IV kullanılabilir. Sıklıkla oral yol kullanılır
Yan etkileri	Genellikle iyi tolere edilir. Nadiren gastrointestinal intolerans (ıstahsızlık, bulantı, kuşma, dispepsi), Nörolojik yan etkiler (baş ağrısı, sersemlik hissi, kulakta çınlama, huzursuzluk, senkop), Cilt reaksiyonu (alerjik reaksiyonlar, döküntü, kaşıntı, fotosensitivite), daha nadiren de karaciğer enzimlerinde yükselme, tendon rüptürü, periferik nöropati görülebilir.
Kontrendikasyonları	Gebelik, kinolonlara karşı hipersensitivite
İlaç etkileşimleri	Aluminyum ve magnezyum içeren antiasitlerle birlikte alındığında emilimi azalır, antiasitler alındıktan sonraki 2 saat içinde kinolonlar kullanılmamalıdır. Teofillin ve kafeinin metabolizasyonunu inhibe eder.
Öneri	Özel bir monitorizasyon gereklidir
Gebelikte kullanımı	Zorunlu olduğunda dikkatle kullanılmalı. Kısa süre (2-4 hafta) kullanımda insanlarda teratojenik etki görülmemiştir. Gebelerde uzun dönem kullanım sınırlıdır fakat bakterisidal etkisi, risklerine tercih edilebilir.

Moksifloksasin (MOKS)

Etki şekli	Bakterisidal etkili bir ilaçtır. DNA giraz'ı inhibe ederek etki gösterir.
Farmasötik şekil	400mg tablet ve 400mg infüzyon çözeltisi formu bulunmaktadır.
Doz	Günlük doz 400mg'dır. Tek doz halinde verilir.
Uygulama şekli	Oral yolla veya IV kullanılabilir. Sıklıkla oral yol kullanılır
Yan etkileri	Genellikle iyi tolere edilir. Nadiren gastrointestinal intolerans (iştahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi), Nörolojik yan etkiler (baş ağrısı, sersemlik hissi, kulakta çınlama, huzursuzluk, senkop), Cilt reaksiyonu (alerjik reaksiyonlar, döküntü, kaşıntı, fotosensitivite). Moksifloksasin kullanımı sırasında EKG'de QT uzaması gelişebildiği bildirilmiştir.
Kontrendikasyonları	Gebelik, kinolonlara karşı hipersensitivite, QT uzaması
İlaç etkileşimleri	Class Ia (kinidin veya prokainamid gibi) veya Class III (amiodoron veya sotalol gibi) antiaritmikleri kullanan hastalara verilmemelidir. Aluminyum ve magnezyum içeren antiasitlerle birlikte alındığında emilimi azalır, antiasitler alındıktan sonraki 2 saat içinde kinolonlar kullanılmamalıdır. Sukralfat, vitamin ve mineraller de emilimini azaltır.
Öneri	Özel bir monitorizasyon gereklidir
Gebelikte kullanımı	Zorunlu olduğunda dikkatle kullanılmalı. Kısa süre (2-4 hafta) kullanımında insanlarda teratojenik etki görülmemiştir. Gebelerde uzun dönem kullanım sınırlıdır fakat bakterisidal etkisi, risklerine tercih edilebilir.

Levofloksasin (LEV)

Etki şekli	Bakterisidal etkili bir ilaçtır. DNA giraz'ı inhibe ederek etki gösterir.
Farmasötik şekil	500mg tablet ve 500mg infüzyon çözeltisi formu bulunmaktadır.
Doz	Günlük doz 500-1000mg'dır. Tek doz halinde verilir.
Uygulama şekli	Oral yolla veya IV kullanılabilir. Sıklıkla oral yol kullanılır
Yan etkileri	Genellikle iyi tolere edilir. Nadiren gastrointestinal intolerans (iştahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi), Nörolojik yan etkiler (baş ağrısı, sersemlik hissi, kulakta çınlama, huzursuzluk, senkop), Cilt reaksiyonu (alerjik reaksiyonlar, döküntü, kaşıntı, fotosensitivite). Daha nadiren QT uzaması, tendon rüptürü, periferik nöropati.
Kontrendikasyonları	Gebelik, kinolonlara karşı hipersensitivite, QT uzaması
İlaç etkileşimleri	Vitamin ve mineraller emilimini azaltabilir
Öneri	Özel bir monitorizasyon gereklidir
Gebelikte kullanımı	Zorunlu olduğunda dikkatle kullanılmalı. Kısa süre (2-4 hafta) kullanımında insanlarda teratojenik etki görülmemiştir. Gebelerde uzun dönem kullanım sınırlıdır fakat bakterisidal etkisi, risklerine tercih edilebilir.

Klofazimin (KLF)

Etki şekli	Bakteriostatik etkili bir ilaçtır. Mikobakterial DNA'ya bağlanıp mikobakteriyal replikasyon ve büyümeyi inhibe eder
Farmasötik şekil	50-100 mg'lık kapsül formu vardır
Doz	Günlük doz: 100-300mg'dır
Uygulama şekli	Oral yoldan kullanılır
Yan etkileri	Ciltte pembeden kahverengi-siyaha varan renk değişikliği, konjektiva ve korneada pigmentasyon, kaşıntı, gastrointestinal yan etkiler (karın ağrısı, bulantı, kusma, nadiren intestinal obstrüksiyon)
Kontrendikasyonları	Gebelik, ciddi karaciğer yetmezliği, klofazimine karşı hipersensitivite
İlaç etkileşimleri	RIF'in absorbsyonunu azaltabilir. INH klofaziminin serum ve idrar konsantrasyonunu arttırır cilt konsantrasyonunu azaltır. Portakal suyuyla birlikte alındığında biyoyararlanımı azaltır
Öneri	Özel bir monitorizasyon gereklidir. Hastalar ciltte oluşacak renk değişikliği konusunda bilgilendirilmelidir
Gebelikte kullanımı	Zorunlu olunca dikkate kullanılmalı; gebelikte lepra için düşük dozlarda kullanıldığından ilaç güvenli görülmektedir, fakat deneyim sınırlıdır.

Thiasetazon (THI)

Etki şekli	Bakteriyostatik etkili bir ilaçtır.
Farmasötik şekil	150 mg tablet formu mevcuttur
Doz	Günlük doz: 150mg
Uygulama şekli	Oral yoldan verilir
Yan etkileri	Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma), hepatotoksisite, akut hemolik anemi ve kemik iliği depresyonu (agronülositoz), ciddi cilt reaksiyonları (eritema multiforme, toksik epidermel nekroliz, Steven-Johnson sendromu)
Kontrendikasyonları	Thiasetazona karşı hipersensitivite, HIV ya da AIDS varlığı
İlaç etkileşimleri	Aşırı duyarlılık olması.
Öneri	Karaciğer fonksiyonları ve kan sayımı takibi yapılmalı
Gebelikte kullanımı	Kullanımı önerilmemektedir

Linezolid (LNZ)

Etki şekli	Bir oksazolidinon antibiyotiktir. Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. M. tuberculosis'e karşı belirgin in vitro aktivitesi vardır.
Farmasötik şekil	600mg tablet ve 600mg/300ml infüzyon solüsyonu. Oral yoldan hızlı emilir. Yemeklerden etkilenmez. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir, diyalizde diyalizden sonra kullanılır.
Doz	600mg/gün. (Son yıllarda yüksek doz, 1200mg/gün) kullanımın fazla yan etkisi olması nedeniyle, aynı etkinliğe sahip düşük doz (600mg/gün) kullanılmaktadır.
Uygulama şekli	Oral yolla ya da İV infüzyon yoluyla kullanılır.
Yan etkileri	Miyelosupresyon (özellikle anemi, ayrıca lökopeni, pansitopeni, trombositopeni) birkaç hafta kullanımından sonra görülebilir. Periferik nöropati ve optik nöropati görülmüştür. Optik nöropati, ilaç kesilince düzelirken; periferik nöropati devam edebilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler ve ciltte döküntü olabilir.
Kontrendikasyonları	Aşırıduyarlılık olması.
İlaç etkileşimleri	Adrenerjik ve serotonerjik ajanlarla etkileşebilir. Amfoterisin B, klorpromazin, diazepam, pentamidin, eritromisin, fenitoin, kotrimoksazin ve seftriakson ile kombine edilirse geçimsizlik görülebilir. Linezolid, sitokrom P450 enzimlerini uyarmaz ya da inhibe etmez; monoamin oksidaz inhibitörünü zayıflatır ve reverzibildir.
Öneri	Tam kan sayımı ile izlenir.
Gebelikte kullanımı	Yeterli sayıda çalışma yoktur. Hayvan çalışmalarında düşük dozlarda fetal zarar saptanmamıştır. Riskler ile yararlar gözetilerek kullanımına karar verilir.

Rifabutin (RBT)

Etki şekli	Rifabutin, R yerine duyarlı basiller için her tür tüberkülozdа kullanılır. Genellikle RIF ile istenmeyen etkileşimi olan ilaç kullananlarda ya da RIF'e tahammülsüzlüğü olanlarda kullanılır.
Farmasötik şekil	150 mg kapsül
Doz	Erişkinlerde 5 mg/kg (maksimum 300 mg). Nonnukleozit reverse transkriptaz inhibitörleri kullananlarda doz ayarlaması gerekebilir. Efavirenz ile birlikte kullanılıncı rifabutin dozu 450-600 mg olarak kullanılır. Çocuklardaki uygun doz bilinmiyor.
Uygulama şekli	Oral yolla verilir.
Yan etkileri	HIV pozitif hastalarda CD4 < 200 hücre/mikrolit ise nötropeni gelişebilir. Ciddi nötropenide ilaç kesilir. Nadiren uveit olur (klaritromisinle birlikte kullanılıncı daha yüksek oranda görülür). GİS semptomları, poliartralji, hepatotoksitesi, yalancı sarılık, cilt döküntüsü, grip benzeri sendrom, vücut sıvılarının turuncu olması.
Kontrendikasyonları	Aşırıduyarlılık, gebelik, emzirme
İlaç etkileşimleri	Antiaritmik, antikoagulan, antidiabetik, antiepileptik, antifungal, antipsikotik, antiviral, kontraseptifler, kortikosteroidler, makrolitler, PAS, sirolimus ve tacrolimus kan düzeylerini azaltır.
Öneri	Karaciğer hastalığında KCFT izlenmeli ve böbrek hastalığında doz azaltılmalıdır.
Gebelikte kullanımı	Gebelerde dikkatle kullanılmalıdır, veriler yetersizdir.
SSS'ne geçiş	İnflamasyon olan meninks'lere penetre olur.
Böbrek hastalığında	Böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek hastalığında doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.
Karaciğer hastalığında	Karaciğer hastalığı varsa ilacın klinik ve laboratuvar izlem altında kullanılması önerilir. Ciddi karaciğer hastalığında doz azaltılması gerekebilir.
Aşırı doz	

Rifapentin (RPT)

Etki şekli	Koruyucu tedavide H ile birlikte yüksek doz kullanılır. Haftada bir doz, 3 ay.
Farmasötik şekil	150 mg film kaplı tablet
Doz	10 mg/kg (600 mg) haftada bir doz. Çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır.
Uygulama şekli	Oral yolla
Yan etkileri	Yan etkileri R ile benzerdir. RPT, çok sayıda karaciğer enzimini uyarır, böylece birlikte verilen ilaçların metabolizmasını artırabilir.
Kontrendikasyonları	Aşırıduyarlılık, karaciğer hastalığı, ilaç etkileşimleri
İlaç etkileşimleri	(RİF'e benzerdir. Karaciğer enzim induksiyonu ile ilaçları dozlarını düşürür). Analjezik, antiaritmik, antikoagulan, antidiabetik, antiepileptik, antifungal, antiviral, kortikosteroid, teofillin ve bir çok ilaç.
Öneri	R ile benzer şekilde izlenir.
Gebelikte kullanımı	Gebe kadınlarda kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.
SSS geçisi	RPT'nin SSS'ne geçiği konusunda veri yoktur.
Böbrek hastalığında	Farmakokinetiği böbrek hastalarında çalışmamıştır.
Karaciğer hastalığında	Bu konuda klinik yeterli bilgi yoktur.
Aşırı doz	

Bedakuilin (BDK)

Etki şekli	Bir diarikuinolin antimikrobakteriyel ilaçtır, TB basılı ATP sentezini inhibe eder (Adenozin 5'-trifosfat sentezini önler).
Farmasötik şekil	100 mg tablet.
Doz	İlk 2 hafta hergün 400, sonraki 22 hafta haftada 3 kez 200 mg kullanılır
Uygulama şekli	Oral yolla kullanılır. Yiemeyle birlikte alınır.
Yan etkileri	Göğüs ağrısı, ölüm riski artışı, QT uzaması, aminotransferazlarda artış, hepatotoksites (ALT, AST artışı ile), bulantı, kusma, diyare, kan amilazi artışı, artralji ve miyalji, başağrısı, başdönmesi, hemoptizi, anoreksi, deri döküntüsü.
Kontrendikasyonları	Yok
İlaç etkileşimleri	Birlikte ketokonazol, RİF kullanılmamalıdır.
Öneri	EKG, serum potasyumu, kalsiyum, magnezyum ve karaciğer enzimleri
Gebelikte kullanımı	İnsانlarda yeterli bilgi yoktur. Yararları daha fazla olacaksa risk alınabilir.
SSS geçişi	SSS'ne geçişi konusunda veri yoktur.
Böbrek hastalığında	Böbrekle atılması çok azdır. Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizde dikkatli olunmalıdır; yan etkileri de artabilir.
Karaciğer hastalığında	Bu konuda klinik yeterli bilgi yoktur.
Aşırı doz	
Ülkemizde kullanımı	Bu ilaç, dirençli tüberkülozda tedavi rejimini oluşturmada duyarlı ve kullanılmamış ilaç sayısının yeterli olmadığı durumlarda kullanılır. Kullanım kararını ÇİD-TB tedavi kararı veren 4 hastanenin ilgili uzmanları verebilir. Üç uzmanın onayı ile karar verilir. Bu 4 hastane dışında tedavi başlamak gerekiğinde bu kurumlardan onay alması gereklidir. Onayı veren hastanede hastanın dosya bilgileri ve bakteriyoloji sonuçlarının saklanması gereklidir.

Delamanid (DLM)

Etki şekli	DLM, bir dihidro-nitroimidazooksazol türevidir. Hücre duvarının bileşeni olan metoksi-mikolik asit ve keto-mikolik asit sentezini inhibe eder (INH'dan farklı olarak alfa-mikolikasiti inhibe etmez).
Farmasötik şekil	50 mg film kaplı tablet
Doz	Günde iki kez 100 mg, 24 hafta kullanılır. 65 yaş üstü için bilgi yoktur. 18 yaş altında bilgi yoktur.
Uygulama şekli	Oral yolla alınır. Besinlerle birlikte alınır.
Yan etkileri	QT uzaması, çarpıntı, bulantı, kusma, baş dönmesi
Kontrendikasyonları	Aşırıduyarlılık, serum albumini <2,8 g/dL, CYP3A4'ü kuvvetli şekilde uyarıcı ilaçlar alıyor olmak.
İlaç etkileşimleri	Sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilmez. Antiretrovirallerle etkileşimi yoktur.
Öneri	24 haftadan uzun süre kullanımı konusunda bilgi yoktur. Akciğer dışı TB, TB dışı mikobakteri, latent TB enfeksiyonunda kullanım konusunda bilgi yoktur.
Gebelikte kullanımı	Hayvan çalışmalarında üremede toksisite gösterilmiştir. İnsanlarda veri yoktur.
SSS geçisi	BOS'a geçer.
Böbrek hastalığında	Hafif ve orta böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmeyen. Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.
Karaciğer hastalığında	Hafif karaciğer hastalığında doz ayarlama gerekmeyen. Orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez.
Aşırı doz	
Ülkemizde kullanımı	Bu ilaç, dirençli tüberkülozda tedavi rejimini oluşturmada duyarlı ve kullanılmamış ilaç sayısının yeterli olmadığı durumlarda kullanılabilir. Kullanım kararını ÇİD-TB tedavi kararı veren 4 hastanenin ilgili uzmanları verebilir. Üç uzmanın onayı ile karar verilir. Bu 4 hastane dışında tedavi başlamak gerektiğinde bu kurumlardan onay alması gereklidir. Onay veren hastanede hastanın dosya bilgileri ve bakteriyoloji sonuçlarının saklanması gereklidir.

EK 6. TÜBERKÜLOZUN SOSYAL BELİRLEYİCİLERİ VE HASTALARA SOSYO-EKONOMİK DESTEK UYGULAMALARI

Hastanın ve ailesinin ekonomik ihtiyacı varsa bu konuda gereken destekler sağlanır. Hastanın TB nedeniyle harcamaları:

- (a) Hastanın çalışmaması, raporlu olması, işten çıkarılması gibi nedenlerle ekonomik kayıpları olur (dolaylı maliyetler).
- (b) TB tanı ve tedavisi sırasında bazı tıbbi sorunları için de harcama yapabilir.
- (c) Tedavisinin belirli aralıklarla kontrolü için tedavi başlanan hastaneye gidip gelmesi, yolculuk ve konaklama için harcama yapabilir (doğrudan tıp dışı harcamalar). Bütün bu kayıpları için DSÖ, gelirlerinin %20'sinin üstünde TB nedenli harcama yapılmasını “yıkıcı ekonomik kayıp” olarak adlandırmaktadır. Hastaların bu giderlerinin karşılanması gereklidir.

Ülkemizde ekonomik olarak ihtiyacı olan TB hastalarına destek sağlanmaktadır. Onlarca yıldır, verem savaşı derneklerinin hastalara yaptıkları aynı yardımlar yanında son yıllarda ÇİD-TB hastalarının kira ve diğer giderlerini karşılamaya yönelik destekler yapılmıştır.

Sağlık Bakanlığı ile Aile ve Sosyal Yardım Bakanlığı 2017 yılında bir protokolle, ihtiyacı olan TB hastalarına tedavi süresince ve tedavi bitiminden itibaren belirlenen sürelerde nakdi yardım uygulaması başlatmıştır. Bu uygulamanın ön şartı, hastaların ilaçlarını gözetimli içmeleridir. TB kontrolü açısından hayatı önemi olan bu uygulama ülkemizde önemli bir soruna yanıt oluşturmuştur.

Tablo 29. Seçilmiş Risk Faktörleriyle İlişkili TB Olguları (241)

RİSK FAKTÖRÜ	BAĞIL RİSK*	MARUZ KALAN (2015'te milyon)	DÜNYA NÜFUSUNUN İLİŞKİLİ ORANI (%)	İLİŞKİLİ TB OLGULARI (2015'te milyon)
Beslenme bozukluğu	3,1-3,3	734	18	1,9
HIV enfeksiyonu	22	36	9,4	1,0
Sigara içimi	1,6-2,5	1.047	7,9	0,83
Diabetes	2,3-4,3	460	7,5	0,79
Alkolün zararlı kullanımı	1,9-4,6	407	4,7	0,49

*HIV enfeksiyonu için bağıl risk UNAIDS ve 2017 Küresel TB Raporunun (175) verilerine göre hesaplanmıştır.

Sürdürülebilir Gelişme Hedefleri Madde 3 İçin, İzlemde Kullanılan Seçilmiş 7 Gösterge (175):

- Zorunlu sağlık hizmetlerinin kapsamı,
- Cepten yapılan toplam sağlık harcamalarının yüzdesi,
- Kişi başına sağlık harcaması,
- HIV prevalansı,
- Sigara kullanma prevalansı,
- Diabeti olanların prevalansı,
- Alkol kullanma bozukluğu olanların prevalansı.

**Sürdürülebilir Gelişme Hedefleri 1, 2, 7, 8, 10, 11 İçin, İzlemde
Kullanılan Seçilmiş Göstergeler (175):**

- Uluslararası yoksulluk sınırının altında yaşayan nüfusun oranı,
- Sosyal koruma sistemleri tarafından kapsanan nüfusun oranı,
- Yetersiz beslenmenin prevalansı,
- Temiz yakıtlar ve teknolojiyi öncelikle kullanan nüfusun oranı,
- Kişi başına gayri safi yurtiçi hasıla (GSYH),
- Gelir eşitsizliği için Gini indeksi,
- Kent nüfusunun gecekonduarda (bunlar dünyada daha kötü barınaklar) yaşayanlarının oranı.

EK 7. TÜBERKÜLOZ KONTROLÜ İLE İLGİLİ MEVZUAT

TÜRKİYE CUMHURİYETİ ANAYASASI

Kanun Numarası : 2709

Kabul Tarihi : 18/10/1982

Yayımlandığı Resmî Gazete : Tarih : 9/11/1982 Sayı : 17863 (Mükerrer)

Yayımlandığı Düstur : Tertip : 5 Cilt : 22 Sayfa : 3

III. Kişi hürriyeti ve güvenliği

Madde 19 – Herkes, kişi hürriyeti ve güvenliğine sahiptir.

Şekil ve şartları kanunda gösterilen:

Mahkemelerce verilmiş hürriyeti kısıtlayıcı cezaların ve güvenlik tedbirlerinin yerine getirilmesi; bir mahkeme kararının veya kanunda öngörülen bir yükümlülüğün gereği olarak ilgiliinin yakalanması veya tutuklanması; bir küçüğün gözetim altında ıslahı veya yetkili merci önüne çıkarılması için verilen bir kararın yerine getirilmesi; toplum için tehlike teşkil eden bir akıl hastası, uyuşturucu madde veya alkol tutkunu, bir serseri veya hastalık yayabilecek bir kişinin bir müessesede tedavi, eğitim veya ıslahı için kanunda belirtilen esaslara uygun olarak alınan tedbirin yerine getirilmesi; usulüne aykırı şekilde ülkeye girmek isteyen veya giren, ya da hakkında sınır dışı etme yahut geri verme kararı verilen bir kişinin yakalanması veya tutuklanması; halleri dışında kimse hürriyetinden yoksun bırakılamaz.

UMUMİ HIFZİSSIHHA KANUNU

Kanun Numarası : 1593

Kabul Tarihi : 24/4/1930

Yayımlandığı R. Gazete : 6/5/1930 Sayı : 1489

Yayımlandığı Düstur : Tertip : 3 Cilt : 11 Sayfa : 143

ALTINCI FASIL

ALTINCI BÖLÜM

Veremle mücadele

Madde 113 - Akciğer ve hançere vereminin her sari şeklinde musap olanlarla veremin herhangi seriri şeklinde musap olarak vefat edenlerin isim ve adresleriyle ihbarı mecburidir. Musaplar sekiz gün ve vefatlar yirmi dört saat zarfında hastalığı veya ölümü tesbit eden her tabip tarafından en yakın sıhhiye dairesine şifahen veya tahriren ihbar edilir.

Madde 113 - Akciğer ve larenks vereminin her bulaşıcı şekilde yakalananlarla veremin herhangi bir klinik şekilde tutulmuş olarak ölenlerin isim ve adresleri ile ihbarı zorunludur. Hastalığa yakalananlar, sekiz gün ve ölenler yirmidört saat içinde hastalığı ya da ölümü teşhis ve tesbit eden her tabip tarafından en yakın sağlık kurumuna sözlü ya da yazılı olarak bildirilir.

Madde 114 - Veremli hastanın ikametgah değiştirmesi halinde nakilden haberdar olan tabip derakap keyfiyeti ve nakledilecek mahalli evvelce hastayı haber verdiği sıhhiye dairesine ihbara mecburdur.

Madde 114 - Veremli hastanın oturduğu yeri değiştirmesi halinde nakilden haberi olan tabip hemen durumu ve nakledilecek yeri evvelce hastayı haber verdiği sağlık kurumuna bildirmeye mecburdur.

Madde 115 - Hastanelerde, doğum evlerinde, hapisanelerde, sair resmi veya hususi müesesati sıhhiye ve hayriyedeki bütün veremli hastalarla buralarda vukua gelen verem vefiyatı yirmi dört saat zarfında o müessesenin müdürü tarafından ihbar edilir.

Askeri kitaat ve teşkilatta tedavi edilen veya vefat eden veremliler buralardaki askeri tabipler tarafından ve mensup oldukları kumandanlıklar vasıtasıyla alakadar sıhhat makamlarına ihbar olunur.

Madde 115 - Hastanelerde, doğum evlerinde, hapisanelerde, diğer resmi veya özel sağlık ve yardım kuruluşlarındaki bütün veremli hastalarla buralarda meydana gelen verem ölümleri yirmi dört saat içinde o kurumun müdürü tarafından bildirilir. Askeri birlikler ve kuruluşlarda tedavi edilen veya ölen veremliler buralardaki askeri tabipler tarafından ve bağlı oldukları komutanlıklar aracılığıyla ilgili sağlık makamlarına bildirilir.

Madde 116 - Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletince küsat edilen verem dispanserlerinin mevcut olduğu mahallerde verem musaplarının doğrudan doğruya dispanser tababetine ihbar edilmesi vekaletçe neşri ilan edilir.

Madde 116 - Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'ncı açılan verem dispanserlerinin bulunduğu yerlerde vereme yakalananları doğrudan doğruya dispanser tabipligine bildirilmesi bakanlıkça yayımlanıp ilan edilir.

Madde 117 - Resmi bakteriyoloji laboratuvarları veremlilere ait olup tabipler tarafından gönderilen maddeleri meccanen muayene ve neticesini gönderen tabiplere iş'ar ederler.

Madde 117 - Resmi bakteriyoloji laboratuvarları veremlilere ait olup tabipler tarafından gönderilen maddeleri ücretsiz muayene ederler ve sonucunu gönderen tabiplere yazılı bildirirler.

Madde 118 - Hükümet veya belediye tabiplerinin veya tabibi müdavilerinin talebi üzerine veremlilerin ikametgahları ve eşyaları meccanen tathir ve tephir olunur.

Madde 118 - Hükümet veya belediye tabiplerinin ya da hastaya bakan hekimlerin talebi üzerine veremlilerin ikametgahları ve eşyaları ücretsiz temizlenir ve dezenfekte edilir.

Madde 119 - Sarı şekilde verem hastalığına musap olduğu tebeyyün eden ve etrafında bulunan kimseleri intana duçar edecekinden şüphe olunan hastaları hastane veya sair bir müessesede tecrit veya tedaviye

veya meslek ve sanatları dolayısıyla küçük çocukları verem intanına duçar edecekleri tahakkuk edenleri meslek ve sanatlarını icradan men'e Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaleti salahiyettardır.

Madde 119 - Bulaşıcı şekilde verem hastalığına yakalandığı kesinleşen ve etrafında bulunan kimseleri enfekte edecekinden şüphe olunan hastaları hastane ya da diğer bir kurumda tecrit veya tedaviye ya da meslek ve sanatları dolayısıyla küçük çocukları verem basıyla enfekte edecekleri kesinleşenlerin meslek ve sanatlarını yürütmelerini yasaklamaya Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yetkilidir.

Madde 120 - Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaleti fennen lüzum gördüğü eşhasa veremden vikayeye matuf tedbirleri tatbika mezundur.

Madde 120 - Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, bilimsel olarak lüzum gördüğü kişilere, veremden korumaya yönelik tedbirleri uygulamaya yetkilidir.

Madde 121 - Veremle mücadele cemiyetlerine ait müesseselerle bu cemiyetler tarafından tatbik edilen mücadele tedbirleri Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletinin murakabesine tabidir.

Madde 121 - Veremle mücadele cemiyetlerine ait kurumlarla bu kuruluşlar tarafından uygulanan mücadele tedbirleri Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca denetlenir.

YEDİNCİ FASİL

YEDİNCİ BÖLÜM

Geçen fasıllar arasında müşterek hükümler

Geçen bölmeler arasında ortak hükümler

Madde 122 - Evlenecek erkek ve kadınlar evlenmeden evvel tıbbi muayeneye tabidir. Bu muayenenin sureti icrası ve teferrüati hakkında Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletince bir nizamname neşrolunur.

Madde 122 - Evlenecek erkek ve kadınlar evlenmeden evvel tıbbi muayeneye tabidir. Bu muayenenin yapılmış şekli ve ayrıntıları hakkında Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı bir tüzük yayımlanır.

Madde 124 - İlerlemiş sari vereme musap olanların nikahı altı ay tehir olunur. Bu müddet zarfında salah eseri görülmmezse bu müddet altı ay daha temdit edilir. Bu müddet hitamında alakadar tabipler her iki tarafa bu hastalığın tehlikesini ve evlenmenin mazarratını bildirmeye mecburdur.

Madde 124 - İlerlemiş bulaşıcı vereme yakalanmış olanların nikahı altı ay ertelenir. Bu süre içinde düzelleme belirtisi görülmmezse bu süre altı ay daha uzatılır. Bu sürenin bitiminde ilgili tabipler her iki tarafa bu hastalığın tehlikesini ve evlenmenin zararlarını bildirmeye mecburdur.

Madde 125 - Süt annelik yapacak kadınlar zührevi hastalıklarla sari vereme ve cüssama musap olmadıklarını müspit tabip raporları alırlar. Raporlar her altı ayda bir teedit olunur. Bu raporu olmayan kadınların süt annelik etmesi ve rapor talep etmeden herhangi bir kadının süt anneligi kabul edilmesi memnudur. Resmi tabipler süt annelik edecek kadınları meccanen muayene ve raporlarını ita ederler.

Madde 125 - Süt annelik yapacak kadınlar zührevi hastalıklarla bulaşıcı vereme ve cüssama yakalanmadıklarını bildiren tabip raporları alırlar. Raporlar her altı ayda bir yenilenir. Bu raporu olmayan kadınların süt annelik yapması ve rapor talep etmeden herhangi bir kadının süt anneligi kabul edilmesi yasaktır. Resmi tabipler süt annelik yapacak kadınları ücretsiz muayene eder ve raporlarını verirler.

Madde 126 - Yenilecek ve içilecek şeyler satan veya veren veya taharet ve nezafete mütaallik sanatlar ifa edenler her üç ayda bir kendilerini muayene ettirerek bir sıhhi rapor almağa mecburdurlar. Bunlardan devreli sirayette frengi ve sari verem ve cüssama müptela olanlarla halkın istikrah ve nefretini mucip bir deri hastalığına duçar olanlar sanatlarını icradan menolunurlar.

Madde 126 - Yenilecek ve içilecek şeyler satan ya da veren ya da temizlik ve güzellikle ilgili sanatlar yapanlar her üç ayda bir kendilerini muayene ettirerek bir sağlık raporu almağa mecburdurlar. Bunlardan bulaşıcı döneminde frengi ve bulaşıcı verem ve cüssama tutulmuş olanlarla halkın tıksınmesini ve nefretini gerektiren bir deri hastalığına yakalananların sanatlarını yürütütmeleri yasaklanır.

Madde 127 - 126 ncı maddede zikrolunan sıhhi muayene meccanen belediye tabipleri tarafından yapılır. Belediye tabipleri bulunmayan yerlerde bu vazife hükümet tabipleri tarafından icra olunur. Mahalli belediyelerince hangi meslek ve sanat erbabının muayeneye tabi olduğu 266 ncı maddede zikredilen nizamnameye dercolunur.

Madde 127 - 126 ncı maddede sözü edilen muayene ücretsiz olarak belediye tabipleri tarafından yapılır. Belediye tabipleri bulunmayan yerlerde bu görev hükümet tabipleri tarafından yürütülür. Yerel belediyelerince hangi meslek ve sanat sahiplerinin muayene zorunda olduğu 266 ncı maddede sözü edilen tüzükte belirtilir.

ON DÖRDÜNCÜ BAP

ON DÖRDÜNCÜ KONU

Ceza hükümleri

Madde 282 – (Değişik: 23/1/2008-5728/48 md.) Bu Kanunda yazılı olan yasaklara aykırı hareket edenler veya zorunluluklara uymayanlara, fiilleri ayrıca suç oluşturmadığı takdirde, ikiyüzelli **Türk Lirasından bin Türk Lirasına kadar idarî para cezası verilir.**

Madde 283 – (Değişik: 23/1/2008-5728/49 md.) Bu Kanunda yazılı belediye vazifelerine taallük edip 266 nci maddedede gösterilen sıhhi zabita nizamnamesinde mezkur memnuiyetlere muhalif hareket edenlerle mecburiyetlere riayet etmeyenler, 15/5/1930 tarihli ve 1608 sayılı Kanunun değişik 16/4/1924 tarihli ve 486 sayılı Kanun mucibince cezalandırılır.

Madde 284 – 66 ve 67inci maddelerde zikredildiği üzere sarı hastalıklar hakkında tetkikatta bulunmağa salahiyettar memurlara muhalefet eden kimseler Türk Ceza Kanununun 195inci maddesi mucibince cezalandırılır.

(1)

(1) 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu MADDE 195 Bulaşıcı hastalıklara ilişkin tedbirlere aykırı davranışma:

«**Bulaşıcı hastalıklardan birine yakalanmış veya bu hastalıklardan ölmüş kimseyin bulunduğu yerin karantina altına alınmasına dair yetkili makamlarca alınan tedbirlere uymayan kişi, iki aydan bir yila kadar hapis cezası ile cezalandırılır.**»

TÜRK MEDENİ KANUNU

Kanun Numarası : 4721

Kabul Tarihi : 22/11/2001

Yayımlandığı Resmî Gazete : Tarihi: 8/12/2001 Sayı: 24607

Yayımlandığı Düstur : Tertip: 5 Cilt: 41

ALTINCI AYIRIM

KORUMA AMACIYLA ÖZGÜRLÜĞÜN KISITLANMASI

A. Koşulları

Madde 432- Akıl hastalığı, akıl zayıflığı, alkol veya uyuşturucu Madde bağımlılığı, ağır tehlike arzeden bulaşıcı hastalık veya serserilik sebeplerinden biriyle toplum için tehlike oluşturan her ergin kişi, kişisel korunmasının başka şekilde sağlanamaması hâlinde, tedavisi, eğitimi veya ıslahı için elverişli bir kuruma yerleştirilir veya alikonulabilir. Görevlerini yaparlarken bu sebeplerden birinin varlığını öğrenen kamu görevlileri, bu durumu hemen yetkili vesayet makamına bildirmek zorundadırlar.

Bu konuda kişinin çevresine getirdiği külfet de göz önünde tutulur.

İlgili kişi durumu elverir elvermez kurumdan çıkarılır.

B. Yetki

Madde 433- Yerleştirme veya alikoymaya karar verme yetkisi, ilgiliinin yerleşim yeri veya gecikmesinde sakınca bulunan hâllerde bulunduğu yer vesayet makamına aittir.

Yerleştirme veya alikoymaya karar veren vesayet makamı, kurumdan çıkarmaya da yetkilidir.

C. Bildirim yükümlülüğü

Madde 434- Kısıtlı bir kişi bir kuruma yerleştirildiği veya alikonulduğu ya da ergin bir kişi hakkında vesayete ilişkin diğer önlemlerin alınmasına gerek görüldüğü takdirde, kişinin bulunduğu yer vesayet makamı veya özel kanunlarda öngörülen ilgililer, durumu yerleşim yeri vesayet makamına bildirmekle yükümlüdürler.

VEREM SAVAŞI HAKKINDA KANUN

Kanun Numarası : 5368

Kabul Tarihi : 11/4/1949

Yayımlandığı R. Gazete : Tarih : 15/4/1949 Sayı : 7183

Yayımlandığı Düstur : Tertip : 3 Cilt : 30 Sayfa : 921

Madde 1 – Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca gerekli görülecek yerlerde verem savaşı teşkilatı kurulur. Bakanlık bu maksatla gerekli verem sanatoryumlarını, hastanelerini, preventoryumlarını ve dispanserlerini veya bu bölgelerde mevcut hastanelere ek olarak verem paviyonlarını yaptırmak kılalamak, kamuştırmak veya satın almak suretiyle tesis ve teçhiz ederek faaliyete geçirir ve bunlar için her türlü taşıt araçlarıyla seyyar ve sabit röntgen cihazlarını satın alır.

Madde 2 – Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, özel idareler, belediyeler ve verem savaşı derneklerince kurulmuş verem sanatoryum, preventoryum, hastane ve dispanserlerine faaliyetlerinin devamı için, gerekli gördüğü hususlarda, her çeşit para ve aynı yardımı yapmaya ve bu kurumlarda, kanunlarla kazanılmış memurluk ve özlük hakları saklı kalmak kaydıyle, Bakanlık kuruluşundan tabip ve hemşire, eczacı ve laborant çalıştırılmaya, özel ve tüzelkişiliklere ilişkin sağlık kurumlarında veremli hastaları, ücreti Bakanlık verem ödeneğinden ödenmek üzere, tedavi ettirmeye yetkilidir.

Madde 3 – Veremle savaş genel giderleri için lüzumlu ödenek her yıl Bütçe Kanununa bağlı (A) işaretli cetvellerin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kisimlarında açılacak özel bölümde ödenir.

Madde 4 – (Mülga: 17/6/1957 - 7020/6 md.)

Madde 5 – Bu kanuna bağlı (1) ve (2) sayılı cetvellerde yazılı kadrolar, 11/2/1946 tarihli ve 4862 sayılı kanuna bağlı (1) ve (2) sayılı cetvellere eklenmiştir.

Geçici Madde 1 – 1949 yılı Bütçe Kanununa bağlı (A) işaretli cetvelin, bağlı (3) sayılı cetvelde gösterilen tertiplerine (323 894) lira ek ödenek verilmiştir.

Geçici Madde 2 – 1949 yılı Bütçe Kanununa bağlı (A) işaretli cetvelin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kısmında (Verem savaşı genel giderleri) adıyla yeniden açılan 698/A bölümüne (3 000 000) lira olağanüstü ödenek konulmuştur. Bu ödenekten gerekli görülecek miktarları, aynı cetvelin Maliye ve Bayındırlık Bakanlıklarını kısımlarındaki ilgili bölüm ve maddelere aktarmaya Maliye Bakanı yetkilidir.

Geçici Madde 3 – Bu kanuna bağlı (4) sayılı cetvelde yazılı kadrolar 1949 yılı Bütçe Kanununa bağlı (D) işaretli cetvelin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kısmına eklenmiştir.

Geçici Madde 4 – 1949 yılı Bütçe Kanununa bağlı (R) işaretli cetvelin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kısmındaki 699 uncu (Hastaneler, Sağlık ve Sosyal Yardım Kurumları) bölümüne ilişkin formül, bu kanunun ikinci geçici maddesiyle yeniden açılan 698/A (Verem savaşı genel giderleri) bölümü için de uygulanır.

Bu kanun gereğince 1949 yılı içinde satın alınacak bağlı (5) sayılı cetvelde gösterilmiş olan taşıtlar aynı yıl Maliye Bakanlığı bütçesinin 469 uncu bölümüne ait (R) cetvelindeki formülün 9 uncu (Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı) maddesine eklenmiştir.

Madde 6 – Bu kanun yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 7 – Bu kanunu Maliye, Bayındırlık ve Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanları yürütür.

HUSUSİ HASTANELER KANUNU

Kanun Numarası : 2219

Kabul Tarihi : 24/5/1933

Yayımlandığı R. Gazete : Tarih : 5/6/1933 Sayı : 2419

Yayımlandığı Düstur : Tertip : 3 Cilt : 14 Sayfa : 275

İKİNCİ FASIL

Hususi hastanelerin teşkilatı

Madde 11 – Munhasıran emrazi akliye malüllerinin muhafaza ve tedavisine veya çocuk hastalara veyahut doğum yardımcılarına mahsus hususi hastanelerin müdürü mesulleri bunların her birine ait tababet şubelerinde, verem sanatoryumlarının müdürü mesulleri de emrazi dahiliyede birinci sınıf mütehassis tabip olurlar.

Madde 16 – Her hususi hastanede yatak sayısına uygun şekilde seririyat laboratuvarı ve arıtma etüvü, verem sanatoryumlarında her türlü teşhis yapılacak kuvvette bir röntgen cihazı, cerrahi ve doğum ameliyelerini yapan hastanelerde muntazam ameliyathaneler bulunur. Bu tesisat bulunmayan hastaneler hasta alamazlar. Verem sanatoryumları, doğum evleri ve bulaşıcı hastalıklar kabul edenlerden başka hususi hastanelerde, yatak sayısı yirmi beşten noksan olduğu ve yakınında şehrde ait temizleme istasyonu bulunduğu halde, arıtma etüvleri bulundurmak mecburi değildir.

ÜÇÜNCÜ FASIL

Hususi hastanelerin vazifeleri

Madde 26 – Hususi hastanelerde para ile yatan hastalardan sınıflarına göre alınacak gündelik ücrette; ikamet, iaşe ve hastalığın icaplarına göre yapılması lazımgelen bütün bakım ve hastanede yapılan basit laboratuvar muayeneleri ve 12 nci maddede yazılı hastanenin muvazzaf mütehassis hekimleri ücretleri dahildir. Ancak cerrahi ameliyeler ile hastanın istemesile dışarıdan çağrılacak hekimin muayene ve tedavi paralarıyla ilaç ve pansumanlarına sarfolunan malzeme ve röntgen muayenelerinin paraları hastalar tarafından ayrıca ödenir.

Fakat verem sanatoryumlarında röntgen muayenesi için hiç bir ücret alınmaz.

YABANCIALAR VE ULUSLARARASI KORUMA KANINU

Kanun Numarası : 6458

Kabul Tarihi : 4/4/2013

Yayımlandığı R.Gazete : Tarih : 11/4/2013 Sayı : 28615

Yayımlandığı Düstur : Tertip : 5 Cilt : 53

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Sınır Dışı Etme

Sınır dışı etme kararı alınacaklar

MADDE 54 – (1) Aşağıda sayılan yabancılar hakkında sınır dışı etme kararı alınır:

- a) 5237 sayılı Kanunun 59 uncu maddesi kapsamında sınır dışı edilmesi gerektiği değerlendirilenler
- b) Terör örgütü yöneticisi, üyesi, destekleyicisi veya çıkar amaçlı suç örgütü yöneticisi, üyesi veya destekleyicisi olanlar
- c) Türkiye'ye giriş, vize ve ikamet izinleri için yapılan işlemlerde gerçek dışı bilgi ve sahte belge kullananlar
- ç) Türkiye'de bulunduğu süre zarfında geçimini meşru olmayan yollardan sağlayanlar
- d) Kamu düzeni veya kamu güvenliği ya da kamu sağlığı açısından tehdit oluşturanlar
- e) Vize veya vize muafiyeti süresini on günden fazla aşanlar veya vizesi iptal edilenler
- f) İkamet izinleri iptal edilenler
- g) İkamet izni bulunup da süresinin sona ermesinden itibaren kabul edilebilir gerekçesi olmadan ikamet izni süresini on günden fazla ihlal edenler
- ğ) Çalışma izni olmadan çalıştığı tespit edilenler
- h) Türkiye'ye yasal giriş veya Türkiye'den yasal çıkış hükümlerini ihlal edenler

- i) Hakkında Türkiye'ye giriş yasağı bulunmasına rağmen Türkiye'ye geldiği tespit edilenler
 - i) Uluslararası koruma başvurusu reddedilen, uluslararası korumadan hariç tutulan, başvurusu kabul edilemez olarak değerlendirilen, başvurusunu geri çeken, başvurusu geri çekilmiş sayılan, uluslararası koruma statüleri sona eren veya iptal edilenlerden haklarında verilen son karardan sonra bu Kanunun diğer hükümlerine göre Türkiye'de kalma hakkı bulunmayanlar
 - j) İkamet izni uzatma başvuruları reddedilenlerden, on gün içinde Türkiye'den çıkış yapmayanlar
 - k) (Ek: 3/10/2016-KHK-676/36 md. ; Aynen kabul: 1/2/2018-7070/31 md.) Uluslararası kurum ve kuruluşlar tarafından tanımlanan terör örgütleriyle ilişkili olduğu değerlendirilenler.
- (2) (Değişik: 3/10/2016-KHK-676/36 md.; Aynen kabul: 1/2/2018-7070/31 md.) Bu maddenin birinci fıkrasının (b), (d) ve (k) bentleri kapsamında oldukları değerlendirilen uluslararası koruma başvuru sahibi veya uluslararası koruma statüsü sahibi kişiler hakkında uluslararası koruma işlemlerinin her aşamasında sınır dışı etme kararı alınabilir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Geçici Koruma ve Uluslararası Korumaya İlişkin Diğer Hükümler

Geçici koruma

MADDE 91 – (1) Ülkesinden ayrılmaya zorlanmış, ayrıldığı ülkeye geri dönemeyen, acil ve geçici koruma bulmak amacıyla kitlesel olarak sınırlarımıza gelen veya sınırlarımızı geçen yabancılara geçici koruma sağlanabilir.

(2) Bu kişilerin Türkiye'ye kabulu, Türkiye'de kalışı, hak ve yükümlülükleri, Türkiye'den çıkışlarında yapılacak işlemler, kitlesel hareketlere karşı alınacak tedbirlerle ulusal ve uluslararası kurum ve kuruluşlar arasındaki iş birliği ve koordinasyon, merkez ve taşrada görev alacak kurum ve kuruluşların görev ve yetkilerinin belirlenmesi, Cumhurbaşkanı (1) tarafından çıkarılacak yönetmelikle düzenlenir.

BELEDİYE GELİRLERİ KANUNU

Kanun Numarası : 2464

Kabul Tarihi : 26/5/1981

Yayımlandığı Resmî Gazete : Tarih : 29/5/1981 Sayı : 17354

Yayımlandığı Düstur : Tertip : 5 Cilt : 20 Sayfa : 280

Sosyal Amaçlı Yardımlar:

Madde 103 – 1. 4109 sayılı Asker Ailelerinden Muhtaç Olanlara Yardım Hakkındaki Kanunun 4 üncü maddesinin (a) bendi ile belediye meclislerine verilmiş bulunan zam yetkisi, yüzde 10 oranında olmak üzere bu Kanunun yalnız Meslek Vergisine ilişkin madde hükümlerine uygulanır.

2. Eğlence Vergisi hasılatının yüzde 10'u, bulunan yerlerde darülaceze ve benzeri kuruluşlar hissesi olarak ayrılp belediyece sözü geçen müesseselere yüzde 10'u da verem savaşına ayrılp belediye sınırları içinde Verem Savaş Derneği Teşkilatı varsa yardım olarak bu derneğe verilir.

3. Bu Kanunla sağlanan gelirlerin yüzde 1'i kanunlarla tayin edilen veya belediyelerce tespit edilen sosyal amaçlı kuruluşlara veya hizmetlere tahsis edilir.

BAKANLAR KURULU KARARLARI

Karar Sayısı: 2003/6565

Bakanlar Kurulu Kararı

8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaf tutulacakların tespitine dair 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Kararda değişiklik yapılmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Sağlık Bakanlığı'nın 11/8/2003 tarihli ve 15706 sayılı yazısı üzerine, anılan Kanunun 1 inci maddesine göre, Bakanlar Kurulu'ncı 5/12/2003 tarihinde kararlaştırılmıştır.

Kararnamenin Eki

Karar

Madde 1- 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Karara aşağıdaki madde 22 nci madde olarak eklenmiş ve söz konusu Kararın diğer madde numaraları teselsül ettirilmiştir. "Madde 22 Türk Ceza Kanunu'nun 201/b maddesine göre insan ticareti mağduru olduğu tespit edilen ve sağlık hizmetleri giderlerini karşılayacak durumda olmayan yabancı uyruklu hastalar, resmi sağlık kurum ve kuruluşlarında sunulan sağlık hizmetlerinden yararlanmada 8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muافتir." Madde 2- Bu Karar yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 3- Bu Karar hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

Karar Sayısı: 2006/9970

Bakanlar Kurulu Kararı

8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun[1] 1inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaf tutulacakların tespitine dair 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Kararda değişiklik yapılmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Sağlık Bakanlığının 23/12/2005 tarihli ve 1298 sayılı yazısı üzerine, anılan Kanunun 1inci maddesine göre, Bakanlar Kurulu'ncı 23/1/2006 tarihinde kararlaştırılmıştır.

Kararnamenin Eki

Karar

Madde 1 - 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Karara aşağıdaki madde 34 üçüncü madde olarak eklenmiş ve söz konusu Kararın diğer madde numaraları teselsül ettirilmiştir.

“Madde 34 - Herhangi bir sosyal güvencesi olmayan verem hastaları ile temaslıları; birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurum ve kuruluşları tarafından verilecek veremle ilgili tanı, tedavi, takip ve koruma hizmetlerinden yararlanmada, 8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muافتir.”

Madde 2 - Bu Karar yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 3 - Bu Karar hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

Karar Sayısı: 2007/12436

Bakanlar Kurulu Kararı

8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaf tutulacakların tespitine dair 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Kararda değişiklik yapılmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Milli Savunma Bakanlığının 22/6/2007 tarihli ve 654 sayılı yazısı üzerine, anılan Kanunun 1 inci maddesine göre, Bakanlar Kurulu'nda 9/7/2007 tarihinde kararlaştırılmıştır.

Kararnamenin Eki

Karar

MADDE 1 - 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Karara aşağıdaki madde 37 nci madde olarak eklenmiş ve söz konusu Kararın diğer madde numaraları teselsül ettirilmiştir.

“MADDE 37 - 1111 sayılı Askerlik Kanununa tabi hükümlüler, son yoklama ve askere sevkleri sırasında, resmi sağlık kuruluşlarında verilen sağlık ve verem savaş muayene hizmetlerinden yararlanmada, 8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaftrır.”

MADDE 2 - Bu Karar yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

MADDE 3- Bu Karar hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

Karar Sayısı: 2010/725

Bakanlar Kurulu Kararı

8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muaf tutulacakların tespitine dair 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Kararda değişiklik yapılmasına ilişkin ekli Kararın yürürlüğe konulması; Sağlık Bakanlığının 18/6/2010 tarihli ve 2179 sayılı yazısı üzerine, anılan Kanunun 1 inci maddesine göre, Bakanlar Kurulu'nda 12/7/2010 tarihinde kararlaştırılmıştır.

Kararnamenin Eki

Karar

MADDE 1 - 28/1/2002 tarihli ve 2002/3654 sayılı Kararnamenin eki Karara aşağıdaki madde 45inci madde olarak eklenmiş ve söz konusu Kararın diğer madde numaraları teselsül ettirilmiştir.

“Madde 45 - Veremli hasta ve temaslıları; herhangi bir sosyal güvencesi olup olmadığına bakılmaksızın birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurum ve kuruluşlarında Sağlık Bakanlığında temin edilip dağıtımı yapılacak veremle ilgili her türlü ilaçtan yararlanmada, 8/1/2002 tarihli ve 4736 sayılı Kanunun 1 inci maddesinin birinci fıkrası hükmünden muافت.”

MADDE 2 - Bu Karar yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

MADDE 3 - Bu Karar hükümlerini Bakanlar Kurulu yürütür.

**BULAŞICI HASTALIKLARIN İHBARI VE BİLDİRİM SİSTEMİ HAKKINDA
TEBLİĞ**

Bakanlık Adı	:	Sağlık Bakanlığından:
Tebliğin Adı	:	Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Hakkında Tebliğ
Tebliğ No	:	-
R. Gazete Tarihi	:	6/11/2004
R. Gazete Sayısı	:	25635

Madde 9- Bazı Bildirimi Zorunlu Hastalıklar tespit edildiği takdirde belirli bir süre içinde en hızlı iletişim aracı ile ihbar edilmesi gereklidir. Bu gereklilik, hastalığın toplum içinde yayılmasını engellemek, sosyal sorunlara neden olmamak içindir. Bu nedenle ihbar mekanizmasını işletmeyen kişi ve kurumlar uyarılacak ve gerektiği takdirde yürürlükteki mevzuatın ilgili maddelerine göre cezai müeyyide uygulanacaktır.

Madde 10- Sorumlu olduğu halde bildirim yapmayan ve bu Tebliğ hükümlerine uymayan, bütün kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek kişi ve özel kuruluşların ilk tespitlerinde İl Sağlık Müdürlüğü tarafından uyarı yazısı yazılacak ve 1 ay içinde düzenlemelerin yapılması talep edilecektir. Hata nevi gözetmeksızın Tebliğ hükümlerine aykırı davranışlara ısrarla devam eden kişi veya kurum sorumluları hakkında yürürlükteki mevzuatın ilgili maddeleri gereği, “Kamu sağlığını tehlkiye düşürücü davranışlardan dolayı” Cumhuriyet Savcılıklarına İl Sağlık Müdürlükleri tarafından suç duyurusu yapılacaktır.

TÜBERKÜLOZ LABORATUVARLARININ ÇALIŞMA USUL VE ESASLARINA DAİR TEBLİĞ

Resmi Gazete Tarihi: 25.10.2015 Resmi Gazete Sayısı: 29513

Tüberküloz laboratuvarlarının görevleri

MADDE 6 – (1) Düzey I, II ve III tüberküloz laboratuvarları bütün işlemlerini Rehbere uygun olarak yapar.

(6) Bildirim:

a) Yagma pozitif test sonuçları, kültür pozitif test sonuçları ve RİF dirençli bulunan olguların test sonuçları 24 saat içinde İl Halk Sağlığı Müdürlüğüne ve ilgili hekime bildirilir ve kayıt altına alınır.

BULAŞICI HASTALIK BİLDİRİMLERİNİN GİZLİLİĞİ

Resmi Yazımı Yayımlayan: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Yayınlanma Tarihi: 10/04/2018

Belge No: 13588366-149-E209 (Barkod No:66522750)

Elektronik sistemlerle ya da fiziki ortamdaki formlarla gönderilen bu bildirimlerin kişisel veri içeriyor olması nedeniyle; üretilen sağlık verilerinin, kişisel verilerin korunmasına yönelik mevzuat (6698 sayılı “*Kişisel Verilerin Korunması Kanunu*” ve 29863 sayılı resmi gazetedede yayınlanan “*Kişisel Sağlık Verilerinin İşlenmesi ve Mahremiyetinin Sağlanması Hakkında Yönetmelik*”) hükümlerine uygun olarak işlenmesi, aktarılması ve silinmesi hususunda azami güvenlik tedbirlerinin alınmış olması gerekmektedir.

Bu bağlamda; ilgi yazımızda daha önceden de bildirildiği gibi, bildirim formlarının sağlık kurumlarından ilçe sağlık müdürlüklerine veya toplum sağlığı merkezlerine elektronik posta aracılığı ile gönderimi halinde “**saglik.gov.tr**” uzantılı e-posta adresinin (Sağlık Bakanlığı’na bağlı olmayan kurumlarda ise güvenlik seviyesi yüksek, kurumsal nitelikte e-posta adresleri) kullanılması, fiziki posta ya da kurye ile gönderim sırasında ise üzerinde “**GİZLİDİR**” ibaresinin yazılı olduğu kapalı zarf kullanılması, resmi yazışma kurallarına ve yazımız ekinde yer alan “*TSİM Veri Güvenliği Talimatnamesine*” riayet edilmesi hususunda,

**SAĞLIK BAKANLIĞI İLE AİLE, ÇALIŞMA VE SOSYAL HİZMETLER
BAKANLIĞI ARASINDA İMZALANAN PROTOKOL**



AİLE VE SOSYAL POLİTİKALAR BAKANLIĞI

İLE

SAĞLIK BAKANLIĞI

ARASINDA

**PSİKO - SOSYAL VE MALİ KAYIP YAŞAYAN HASTALARA YÖNELİK
ŞARTLI, DÜZENLİ NAKDİ SOSYAL YARDIM YAPILMASI İLE SOSYAL DESTEK
HİZMETLERİ VERİLMESİ PROJESİ İŞ VE İŞLEMLERİNE İLİŞKİN İŞBİRLİĞİ
PROTOKOLÜ**

2017





**PSİKO - SOSYAL VE MALİ KAYIP YAŞAYAN HASTALARA YÖNELİK
ŞARTLI, DÜZENLİ NAKDI SOSYAL YARDIM YAPILMASI İLE SOSYAL DESTEK HİZMETLERİ
VERİLMESİ PROJESİ İŞ VE İŞLEMLERİNE İLİŞKİN İŞBİRLİĞİ PROTOKOLÜ**

Amaç

MADDE 1 - İşbu Protokolün amacı psiko-sosyal ve mali kayip yaşayan hastalara yönelik şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım yapılması ve sosyal destek hizmetleri verilmesi kapsamında Sağlık Bakanlığı ile Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının işbirliğine ilişkin iş ve işlemleri belirlemektir.

Kapsam

MADDE 2 - İşbu Protokol Sağlık Bakanlığı ile Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının birlikte yürütüceğii psiko-sosyal ve mali kayip yaşayan hastalara ilişkin şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım ve sosyal destek hizmetlerini kapsar.

Dayanak

MADDE 3 - İşbu Protokol 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükümünde Karamamenin 2 nci, 39 uncu ve 40 inci maddesi ile 633 sayılı Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükümünde Karamamenin 2 nci maddesinin birinci fıkrasının (a) bendinde yer alan hükümlere dayanılarak hazırlanmıştır.

Kısaltmalar

MADDE 4 - İşbu Protokolde geçen;

- a) AKS: Adres Kayıt Sistemi,
- b) ASPB: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığını,
- c) BSYBS: Büyünlilik Sosyal Yardım Bilgi Sistemi,
- d) HSGM: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü,
- e) HIV: Human Immunodeficiency Virusu,
- f) IM: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı İl Müdürlüklerini,
- g) SB: Sağlık Bakanlığını,
- h) SSPE: Subacute Sclerosing Panencephalitis Hastalığını,
- i) SYDTF: Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışmayı Teşvik Fonunu,
- j) SYDV: Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakıflarını,
- k) SHGM: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,
- l) SBSGM: Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü,

ifade eder.

Tarafların Yükümlülükleri

MADDE 5 - (1) İşbu Protokol kapsamında Sağlık Bakanlığı;

- Mevzuatında yer alan görev, yetki ve sorumluluklar çerçevesinde hedef kitledeki hastaların tespiti ve düzenli takibi;
- Protokol kapsamındaki hastalıkların rapora bağlanması veya kayıt altına alınması, hasta ve hastalık ilişkili gerekli bilgilerin elektronik ortamda ASPB ile paylaşılması ve bu bilgilerin güncellenmesi;
- Gerekli yazılımların (SBSGM ve HSGM ile) geliştirilmesinin sağlanması;
- Bu Protokol ile şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım yapılması ile psiko-sosyal destek hizmeti verilmesi kararlaştırılan;





- 1.Tüberküloz,
 2. SSPE,
 3. Belirli tıbbi ve sosyal kriterleri sağlayan HIV enfeksiyonu,
 4. Belirli tıbbi kriterleri sağlayan ve evde bakıma muhtaç hale gelen kanser,
 5. Belirli tıbbi kriterleri sağlayan nörolojik veya atrofik muskoler,
 6. Belirli tıbbi kriterleri sağlayan endokrin ve metabolik,
 7. Belirli tıbbi kriterleri sağlayan nadir,
 8. Yardım yapılması konusunda mutabakata varılan diğer riskli,
- hastalıklara ilişkin tıbbi kriterlerin belirlemek hastaların düzenli bir şekilde takip edilmesi.
- Şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım yapılması ve psiko-sosyal destek hizmetleri verilmesi önerilen hastaların, AKS'de kayıtlı olduğu yerleşim yerinin bulunduğu mahalledeki SYDV'ye yönlendirilmesi,
 - Sosyal yardım yapılan hastalıklarda; hastalığın seyri, hasta üzerinde oluşan psikolojik ve fizyolojik etki, hastanın toplumsal uyum sorunu vb. belirgin özelliklerine ilişkin olarak ASPB'nin bu amaçla görevlendirdiği personelin bilgilendirilmesi,
- ile yükümlüdür.
- (2) İşbu Protokol kapsamında Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı;
- Mevzuatında yer alan görev, yetki ve sorumluluklar çerçevesinde şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardımın; değerlendirilmesi, başlanması, ödemesi, devamı, sürdürülmesi ve kesilmesiyle ilgili iş ve işlemlerin yürütülmesi,
- SB'den işbu Protokol kapsamında gelen bilgileri değerlendirmek üzere bilişim sistemi hazırlanması,
 - Bu Protokol kapsamında şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım yapılması ile psiko-sosyal destek hizmeti verilmesi öngörülen hastalara yapılacak şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardım tutarı ve psiko-sosyal destek hizmetleri kriterlerinin belirlenmesi,
 - Yardım yapılan hastaların ödeme bilgilerinin SB ile elektronik ortamda paylaşılması,
 - İhtiyaç duyan hastalara psiko-sosyal destek hizmeti verilmesi,

ile yükümlüdür.

Yardım Müracaati ve Değerlendirme

MADDE 6 - Bu Protokol kapsamında yapılacak şartlı ve düzenli nakdi sosyal yardımdan yararlanmak için hastanın AKS'de kayıtlı yerleşim yerinin bulunduğu mahalledeki SYDV'ye müracaati esastır. Yardım müracaatları gerekli durumlarında SB ile işbirliği içinde SYDV'lerin Mütevelli Heyetine karara bağlanır.

Psiko-Sosyal Destek Hizmeti ve Değerlendirilmesi

MADDE 7 - Psiko-sosyal destek hizmetleri kapsamında SB tarafından destek verilmesi uygun görüllerек IM'ye sevk edilen dosyalar IM tarafından değerlendirilerek mevzuatı çerçevesinde kişiye verilecek hizmetler belirlenir.

Yürütmeye, Protokol Süresi, Değişiklik ve Fesih

MADDE 8 - (1) İşbu Protokolü SB ile ASPB işbirliği halinde yürütür. Bu Protokolün uygulanması süre ile sınırlanılmamıştır.

(2) Protokolün kapsamının genişletilmesi, daraltılması veya herhangi bir nedenden dolayı meydana gelebilecek değişiklıkların Protokole yansıtılabilmesi amacıyla tarafların karşılıklı olarak anlaşmaları suretiyle Protokolde değişiklik yapılabileceği gibi ek Protokoller yapılarak da bu değişiklikler belirlenebilir.





T.C.
Aile ve
Sosyal Politikalar
Bakanlığı



TC Sağlık Bakanlığı

- (3) Taraflardan birinin en az 1 (bir) ay öncesinden diğer tarafa gereklilerini de içerecek şekilde yazılı olarak bildirmesi suretiyle veya taraflarca sağlanacak yazılı bir mutabakat sağlanması durumunda Protokol sona erer.
- (4) Bu Protokol, mevzuat değişiklikleri veya idari düzenlemeler nedeniyle uygulanamayacak olursa kendiliğinden feshedilmiş sayılacaktır. Bu durum karşı tarafa yazılı olarak bildirilir ve bildirim tarihinden 1 (bir) ay sonra bilgi aktığı döndürülür.
- (5) Her iki bakanlık kişisel verilerin/sağlık verilerinin korunması için mevzuatın gerektirdiği tedbirler alır.

Yürürlük

MADDE 9 - (1) Bu Protokol imzalandığı tarihte yürürlüğe girer.

(2) Bu Protokol, toplam 3 (üç) sayfa ve toplam 9 (dokuz) maddeden ibaret olup, 12.12.2017 tarihinde 2 (iki) nüsha olarak imzalanarak yürürlüğe girer. İmzalı nüshaların bir tanesi SB'de ikinci ASPB'de muhafaza edilir.

12.12.2017

Dr. Fatma Betül SAYAN KAYA
Aile ve Sosyal Politikalar Bakanı

12.12.2017

Dr. Ahmet DEMİRCAN
Sağlık Bakanı



**VEREM (TÜBERKÜLOZ) HASTALARI İLE HASTA YAKINLARINI
BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU**

- 1) Doktorlar bana, hastalığımın veremi olabileceğini söylediler. Bu hastalığın ne olduğunu, nedenlerini, teşhis ve tedavi yöntemlerini ayrıntılı olarak anlattılar. Teşhis ve tedavi işlemleri sırasında oluşabilecek tehlikeli ihtimalleri sayarak beni bilgilendirdiler.
- 2) Verem araştırılırken yapılacak olan uygulamaların, sağlığım ile ilgili tüm hastalıkları teşhis edemeyebileceğini, bu başvuruda bulunmama sebep olan şikayetlerimin bir başka hastalığa bağlı olması halinde daha başka incelemelerin yapılması için ileri merkezlere gönderilebileceğimi doktorlarımından öğrendim.
- 3) Tedavimin başarısı açısından balgam incelemesi, röntgen incelemesi gibi gereken tüm kontrollerin yapılması ve bu süreçte gereken her türlü uyumu göstermem gerektiğini biliyorum. Tedavinin başarısının benim ilaç tedavisini düzenli sürdürmemle mümkün olacağını biliyorum. Verem tedavisinin en az 6 ay süreceği bana anlatıldı. Hastalığımın tedavisi için gereken ilaçlar ve bu ilaçları nasıl kullanacağım konusunda bilgilendirildim. İlaçlarımı düzenli ve tedavi planına uygun kullandısam dahi tedavi başarısızlığı olabileceği ve bunun çok düşük bir olasılık olduğu konusunda bilgilendirildim.
- 4) Verem tedavisinin Türkiye'de "Doğrudan Gözetimli Tedavi" adı altında verildiğini, bu tedavi şeklinin benim ilaçlarımın her birini içtiğimin kayıtlı olduğum verem savaşı dispanseri ile birlikte belirlediğimiz bir sağlık personeli ya da sağlık personeli olmayan bir kişi tarafından gözlenmesi anlamına geldiği ve günlük imzalarla takip edilmesi gerektiğini bana anlatıldı.
- 5) Tedavi planına uymamam durumunda karşılaşabileceğim her türlü sonuç bana açıklandığı gibi tedavi uygulanırken görülebilen ve aşağıda sıralanan yan etkiler bana anlatıldı. İlaçların beklenen yan etkilerinin neler olduğunu ve bu yan etkiler görüldüğünde derhal doktoruma başvurmam gerektiğini öğrendim. İlaç tedavimin ancak doktorum tarafından değiştirileceği bana açık ve anlayabileceğim şekilde anlatıldı.

Tedavi sırasında gelişebilecek ilaç yan etkilerinin neler olduğu bana aşağıdaki listede yer aldığı şekilde açıklanmıştır:

- Karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozukluğu,
 - Görme keskinliğinde azalma, bulanık görme,
 - Sindirim sisteminde bulantı, kusma, mide asidinin yemek borusuna kaçağı (reflü),
 - Kulak çınlaması, baş dönmesi, işitme ve denge kaybı,
 - Ateş, döküntü, elektrolit dengesizliği,
 - Grip benzeri enfeksiyon,
 - Kansızlık, akut böbrek yetmezliği, şok tablosu, kanamaya eğilim, bazı alerjik ve immunolojik reaksiyonlar,
 - Ellerde ve ayaklarda uyuşma, psikolojik bozukluklar.
- 6) Verem (Tüberküloz) Bilgilendirme Rehberi ve Verem Hastalarının Hak ve Sorumlulukları kitapçığını teslim aldım.
- 7) Gerek başvuru sırasında ve sonrasında, gerekse bu form doldurulurken durumum ile ilgili olarak bana her türlü soru sorma ve bilgilendirilme fırsatı verildi. Tanı ve tedavideki seçenekler ile bunların risk ve tehlikelerinin olup olmadığı anlatıldı. Bu belgede yazılı olanlar ve sorulara aldigım cevaplar ile bana sağlığım ve yapılacak uygulamalar hakkında yeterli ve tatmin edici bilgiler verildi.

Bu yazılı belgenin tamamını okudum/okuma bilmediğim için anlaşılır şekilde bana okundu/tercüme edilerek açıklandı; anladım. Bu formun bir kopyasını aldım.

Tarih: ... /.... /....

HASTA (veya kanuni temsilcisi)
(Ad-Soyad / İmza)

Dr.

Tarih: ... /.../

(Ad-Soyad / İmza)

NOT: Hasta imzalamayacak durumda ise bir yakınının, velisinin veya vasisinin imzalaması gereklidir. Bu form 2 kopya hazırlanır. Birisi hasta dosyasına konulur, birisi hasta ya da kanuni temsilcisine verilir.

19.

KAYNAKLAR

19. KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2011.
2. Verem Danışma Kurulu Kararları. Toraks Bülteni 1996; 1(2): 33-45.
3. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi, Ankara 1998
4. Özkaral Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Verem Savaşı Daire Başkanlığı: Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı, Ankara: 2003.
5. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 Update). Geneva, 2017. WHO/HTM/TB/2017.05
6. WHO. Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). Geneva, 2016. WHO/HTM/TB/2016.04
7. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva, 2015. WHO/HTM/TB/2015.01
8. WHO. Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. WHO/CDS/TB/2018.4
9. Aït-Khaled N, Alarcón E, Armengol R, et al. Management of tuberculosis: a guide to the essentials of good practice. Sixth Ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2010.
10. Caminero JA, ed. Guidelines for the clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
11. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis 2016; 63:853-67.
12. Griffith DA, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATD/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:367-416.

13. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72:ii1–ii64.
14. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition, 2014 (www.phac-aspc.gc.ca)
15. How is tuberculosis transmitted? In: Iseman MD, ed. A Clinician's Guide to Tuberculosis. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:51-62.
16. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward-ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:511-25.
17. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999; 353:444-9.
18. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939-49.
19. Loudon RG, Romans WE. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:109-11.
20. Pai M, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition, 2014; pp 63-95. (www.phac-aspc.gc.ca)
21. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1164–70.
22. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. List of Major Errata in Order of Importance from the "Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-care Settings, 2005." September 25, 2006:[1-17]. <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/mmwrhtml/errata09-25-06.pdf>

23. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. 2009: [1-39 ve ekler bölümü]. WHO/HTM/TB/2009.419
24. Gökçay G. Tüberkulin cilt testi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 206-17.
25. Sbarbaro JA. Skin test antigens: an evaluation whose time has come. Am Rev Respir Dis. 1978; 118:1-5.
26. Zack MB, Fulkerson LL. Clinical reliability of stabilized and nonstabilized tuberculin PPD. Am Rev Respir Dis 1970; 102:91-3
27. A Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161(4 Pt 2):S221-47.
28. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med 1971; 285:1506-9
29. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med 2008; 149:177-84.
30. Özkara Ş. Tüberkülozda koruyucu tedavi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 586-597.
31. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. (Tüberkülozun koruyucu tedavisi). Nobel Tip Kitabevleri, İstanbul. 2002: s. 355-398.
32. Özkan S. Ülkemizde LTBI tanı ve tedavi sonuçlarımız. Türk Toraks Derneği 21. Kongresi, 2018: Panel konuşması.
33. Kısa B, Sarımurat N, Koyman S, et al. Tuberculosis screening and efficacy of prophylaxis in contacts of patients with pulmonary tuberculosis. Tuber Toraks. 2016; 64:27-33.
34. Öztürk F, Altundaş Hatman E, Köskü M, et al. Tüberküloz ev içi temaslı 35 yaş ve altı kişilerde latent tüberküloz enfeksiyon tedavisinin hastalık gelişme üzerine etkisi. TTD 21. Kongresi, 2018. Sözlü sunum No 149, Konuşma ve bildiri özeti kitabı: s 268.

35. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel studies. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:827-30.
36. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61:191-6.
37. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-952.
38. Schaff HS, Gie RP, Kennedy M, et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30 month follow-up. *Pediatrics* 2002; 109:765-71.
39. Fox GJ, Oxlade O, Menzies D. Fluoroquinolone therapy for the prevention of multidrug-resistant tuberculosis in contacts. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):229–37.
40. Adler-Shohet FC, Low J, Carson M, Girma H, Singh J. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:664–6.
41. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:1670-7.
42. Dowdy DW, Basu S, Andrews JR. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187; 543-51.
43. Mao TE, Okada K, Yamada N, et al. Cross-sectional studies of tuberculosis prevalence in Cambodia between 2002 and 2011. *Bull World Health Organ.* 2014; 92:573-81
44. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *Int J Infect Dis.* 2017; 56:68-76.
45. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. *Mycobacterium tuberculosis* in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:374-76.

46. Marks GB, Bai J, Simpson SE, et al. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia: reappraising the estimates of risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1851–4.
47. Grzybowski S, McKinnon NE, Tuters L, et al. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1966; 93: 352–61.
48. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian Refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137:805-9.
49. Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, and Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Respir Dis.* 1971; 104: 605–8.
50. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:75-80.
51. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320:545-50.
52. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:392-402.
53. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974; 99: 131-8.
54. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 37–42.
55. F. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2368–2376.

56. Dobler CC, McDonald SP, and Marks GB. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a nationwide cohort study. PLoS One. 2011; 6: e29563.
57. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: 89–101.
58. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2006; 38: 1344–5.
59. Akan H, Arslan O, and Akan OA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. J Hosp Infect. 2006; 62:421–6.
60. Marais BJ, Ayles H, Graham SM, and Godfrey-Faussett P. Screening and preventive therapy for tuberculosis. Clin Chest Med. 2009; 30:827–46.
61. Hong Kong Chest Service Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis 1992; 145:36-41.
62. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. AIDS. 2000; 14:2759–68.
63. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. Environ Res 1986; 41:339-50.
64. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, and Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum. 2006; 55:19–26.
65. Comstock GW. Frost revisited: the modern epidemiology of tuberculosis. Am J Epidemiol. 1975; 101:363–82.
66. Lonnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. BMC Public Health 2008; 8:289.

67. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 2009; 9:450.
68. Dobler CC, Flack JR, and Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2012; 2: e000666.
69. Jeon CY, and Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008; 5: e152.
70. Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167:1486–94.
71. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, and Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis.* 1995; 76:529–33.
72. Lee PH, Fu H, Lai TC, et al. Glycemic control and the risk of tuberculosis: a cohort study. *PLoS Med.* 2016; 13: e1002072.
73. Van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J.* 2010; 35:27–33.
74. Maurya V, Vijayan VK, and Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6:942–51.
75. Jha P, Jacob B, Gajalakshmi V, et al. A nationally representative case-control study of smoking and death in India. *N Engl J Med.* 2008; 358:1137–47.
76. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2014; 145:1286–97.
77. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Fourth Global Report. Geneva: World Health Organization, 2008. WHO/HTM/TB/2008.394

78. Koppaka R, Bock N. How reliable is chest radiography? In ed. T. Frieden. Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers.– 2nd ed. P. 51-60. WHO/HTM/TB/2004.334
79. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979;122-129.
80. Leone S, Nicastri E, Giglio S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e283-91.
81. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59:704-7.
82. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:664-74.
83. Chen TC, Lu PL, Lin CY, et al. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2011; 15:e211-6. doi: 10.1016/j.ijid.2010.11.008.
84. Yin X, Zheng L, Lin L, et al. Commercial MPT64-based tests for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex: a meta-analysis. *J Infect*. 2013; 67:369-77.
85. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64:e1–e33.
86. World Health Organization. Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis. Policy Statement, 2011. WHO/HTM/TB/2011.5

87. 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. WHO/HTM/TB/2015.25
88. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis.* 2015; 7:981-91.
89. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization, 2009. WHO/HTM/TB/2009.420
90. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva, 2003. WHO/HTM/TB/2013.2
91. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:325-53.
92. Prideaux B, Via LE, Zimmerman MD, et al. The association between sterilizing activity and drug distribution into tuberculosis lesions. *Nat Med.* 2015; 21:1223-7.
93. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015; 19:1276-89.
94. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2:10-5.
95. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66:219-25.
96. Mitchison DA. Modern methods for assessing the drugs used in the chemotherapy of mycobacterial disease. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser.* 1996; 25:72S-80S.
97. Furin J, Gegia M, Mitnick C, et al. Eliminating the category II retreatment regimen from national tuberculosis programme guidelines: the Georgian experience. *Bull World Health Organ* 2012; 90:63–6.

98. Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampin and isoniazid twice a week for treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis: a randomized clinical trial. Lancet 2002; 360:528–34.
99. Mitchison DA. Assessment of New Sterilizing Drugs for Treating Pulmonary Tuberculosis by Culture at 2 Months. Am Rev Respir Dis 2003; 147:1062–3.
100. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3 (Suppl 2):S231-S279.
101. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med. 1994; 330:1179-84.
102. WHO. Handbook for the use of digital technologies to support . Tuberculosis medication adherence, WHO, Geneva, 2017.
103. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. Drugs 1982; 23:56-74.
104. Harries A. What are the most common adverse drug events to first-line tuberculosis drugs, and what is the procedure for reintroduction of drugs? In ed. T. Frieden. Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring : questions and answers.– 2nd ed. p. 152-158. WHO/HTM/TB/2004.334
105. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis Am J Respir Care Crit Care Med 2003; 167:603-62.
106. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercl 1980; 61:191-196.
107. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, et al. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet 1987; 2:1418–22.

108. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988; 2:759–64.
109. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, et al. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000; 84:183–8.
110. Mayosi BM, Ntsekhe M, Smieja M. Immunotherapy for tuberculous pericarditis. *N Engl J Med* 2014; 371:2534.
111. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic finding, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997; 99:226-31.
112. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:223–37.
113. Nemir RL, Cardona J, Vaziri F, Toledo R. Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood: a double-blind study, II: further term observation. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:402-10.
114. Smith MHD, Matsamotis N. Treatment of tuberculous pleural effusions with particular reference to adrenal corticosteroids. *Pediatrics* 1958; 22:1074-87.
115. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25:872-87.
116. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo controlled, randomized study. *Chest* 1996; 110:333-8.
117. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Chest* 1988; 94:1256-9.

118. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989; 84:28-35.
119. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, et al: Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1994.
120. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, et al. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1580-4
121. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre/British Medical Research Council. A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:262-7.
122. Lin TP, Suo J, Lee CN, et al. Short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis in pneumoconiotic patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:808-10.
123. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53:536-48.
- 123a. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:89-101.
- 123b. Subramanian AK, Morris MI; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13 Suppl 4:68-76.
- 123c. Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z, Karaca Y, Ozkahya M, Toz H, Tokat Y, Bilgic A. *Mycobacterium tuberculosis* infection and laboratory diagnosis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2002 Aug;16(4):257-61.
- 123d. Özgen Alpaydın A, Ozbilgin M, Abdullayeva M, Mersin SS, Egeli T, Unek T, Kilinç O, Astarcıoglu İK, Avkan Oğuz V. Determinants and characteristics of tuberculosis in liver transplant recipients. *Turk J Med Sci* 2018; 48: 1803-144

- 123e. Eyüboğlu FÖ, Küpeli E, Bozbaş SS, Ozen ZE, Akkurt ES, Aydoğan C, Ulubay G, Akçay S, Haberal M. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant patients: 12 years experience. *Transplant Proc.* 2013;45(10):3458-61.
- 123f. Benito N, García-Vázquez E, Horcajada JP, González J, Oppenheimer F, Cofán F, Ricart JM, Rimola A, Navasa M, Rovira M, Roig E, Pérez-Villa F, Cervera C, Moreno A. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:651-8.
- 123g. Dragos Bumbacea, Sandra M. Arend, Fusun Eyuboglu, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40: 990–1013.
124. Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet.* 2002; 360:528-34.
125. WHO. Managing TB at district level. World Health Organization, Geneva: 1996.
126. Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med.* 1997; 18:79-87.
127. Törün T. Akciğer dışı sistemlerin tüberkülozu. In Ed. Ş. Özkar, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 329-50.
128. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkar. (Erişkinlerde Akciğer Dışı Tüberküloz). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: s.145-97.
129. Schlossberg D. *Tuberculosis*, 5th Edition. McGraw-Hill, 2006
130. Güler M. Tüberküloz plörezi. In Ed. Ş. Özkar, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 275-90.
131. Gupta UA, Chhabra SK, Hiraki A, et al. Diagnosing tubercular pleural effusions. *Chest* 2005;127:1078–9.
132. Özdemir Kumbasar Ö. Lenf bezı tüberkülozu. In Ed. Ş. Özkar, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 291-7

133. Hoşoğlu S. Menenjit ve merkezi sinir sistemi tüberkülozu. In Ed. Ş. Özkar, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 313-28.
134. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, et al. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res* 2006; 3:5.
135. Mert A. Miliyer tüberküloz. In Ed. Ş. Özkar, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 298-312.
136. Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:705–10.
137. Reuter H, Burgess LJ, Carstens ME, et al. Characterization of the immunological features of tuberculous pericardial effusions in HIV positive and HIV negative patients in contrast with non-tuberculous effusions. *Tuberculosis* 2006; 86:125–33.
138. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:684-92.
139. Becerra M, Appleton S, Franke M, et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 377:147–52.
140. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrugresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64:1670–7
141. Fox GJ, Oxlade O, Menzies D. Fluoroquinolone therapy for the prevention of multidrug-resistant tuberculosis in contacts. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192:229–37.
142. Attamna A, Chemtob D, Attamna S, et al. Risk of tuberculosis in close contacts of patients with multidrug resistant tuberculosis: a nationwide cohort. *Thorax* 2009; 64:271.

143. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. 2014. http://who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/
144. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis* 2012; 205: Suppl. 2, S199–S208.
145. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis : household or community contact. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:426-31.
146. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:679-91.
147. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res*. 1970; 17:28-106.
148. Wilkinson RJ, Lewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet* 2000; 355:618-21.
149. Karyadi E, West CE, Shultink W, et al. A double-blind, placebo controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:720-7.
150. Chiang SS, Swanson DS, Starke JR. New Diagnostics for Childhood Tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29:477-502
151. Özcelik U. Çocukluk çağı tüberkülozunda klinik ve tanı. In Ed. Ş. Özkar, Z. Kılıçaslan. *Tüberküloz. Toraks Kitapları*, 2010, İstanbul: s. 351-369.
152. Cruz AT, Starke JR. Pediatric Tuberculosis. *Pediatr Rev* 2010; 31:13-26.
153. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:392-402.

154. De Villiers RV, Andronikou S, Van de Westhuizen S. Specificity and sensitivity of chest radiographs in the diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis and the value of additional highkilovolt radiographs. *Australas Radiol* 2004;48:148e53.
155. Cakir E, Uyan ZS, Oktem S. Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow up of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:783-7.
156. Marais BJ, Hesselink AC, Gie RP. Bacteriologic yield in children with intra-thoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e69-71.
157. Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon-c release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 100–111.
158. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1994; 93:131-4.
159. Blandinieres A, de Lauzanne A, Gerin-El Khourouj V, et al. QuantiFERON to diagnose infection by *Mycobacterium tuberculosis*: performance in infant and older children. *J Infect* 2013; 67:391-8.
160. Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, et al. Interferon gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25:557-64.
161. Sun L, Xiao J, Miao Q, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 63:165-73.
162. Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN. Value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tuber and Lung Dis* 1995; 76:295-9.
163. Singh M, Moosa MV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the microbiological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Ind J Pediatr* 2000; 37:947-51.

164. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet 2005; 365:130-4.
165. Goussard P, Gie R. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis. Expert Rev Respir Med 2014;8(1):101-9.
166. World Health Organization. Rapid Advice: Treatment of Tuberculosis in Children. Geneva. 2010. WHO/HTM/TB/2010.13
167. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. Pediatr Resp Rev 2011; 12:22-6.
168. Marais Ben J. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children Int Journal of Infect Dis, 2017; 56: 122–125.
169. Daley CL, Reves RR, Beard MA, et al. A summary of meeting proceedings on addressing variability around the cut point in serial interferon-gamma release assay testing. Infect Control Hosp Epidemiol 2013, 34:625-30.
170. Schaaf HS Gie RP, Kennedy M, Beyers N, et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. Pediatrics 2002; 109:765–771.
171. Seddon JA, Hesseling AC, Finlayson H, et al. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2013; 57:1676-84.
172. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12:449-56.
- 172a. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, HIV/AIDS Tanı Kılavuzu, Ankara, 2018. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/hiv-aids-tani-klavuzu/HIV__AIDS_Tani_Klavuzu_Ek_47016636.pdf
173. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/zoonotic-tb/ZoonoticTBfactsheet2017.pdf>

174. Olea-Popelka F, Muwonge A, Perera A. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*-a call for action. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e21-e25.
175. WHO. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. WHO/HTM/TB/2017.23
176. Roadmap for zoonotic tuberculosis. World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE), 2017 (http://www.who.int/tb/publications/2017/zoonotic_TB/en/)
177. Gryzbowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull IUAT* 1975; 50:90-106.
178. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. *Br J Dis Chest* 1984; 78:317-28.
179. National Tuberculosis Controllers Association; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-15):1-47.
180. Tuberculosis and air travel : guidelines for prevention and control – 3rd ed. 2008. WHO/HTM/TB/2008.399
181. Kilicaslan Z, Kiyan E, Kucuk C, et al. Risk of active tuberculosis in adult household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13:93-8.
182. Kiter G, Arpaz S, Keskin S. Tuberculosis in Nazilli District Prison, Turkey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7:153-158.
183. Özkarla Ş. Sağlık kurumlarında tüberküloz bulaşması ve alınması gereken önlemler. *Toraks Dergisi* 2002; 3:89-97.
184. Özkarla Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F, et al. Bölge verileriyle Türkiye'de tüberküloz. *Toraks Dergisi* 2002; 3:178-187.
185. IOM Uluslararası Göç Örgütü. Göç Terimleri Sözlüğü, 2009. (www.goc.gov.tr/files/files/goc_terimleri_sozlugu.pdf)

186. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. List of Major Errata in Order of Importance from the "Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-care Settings, 2005." September 25, 2006:[1–17]. (<http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/mmwrhtml/errata09-25-06.pdf>)
187. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. 2009: [1-39 ve ekler bölümü] WHO/HTM/TB/2009.419
188. Bloom BR, Fine PEM. The BCG experience: implications for future vaccines against tuberculosis. In: Bloom BR, ed. *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*. Washington DC, American Society for Microbiology Press, 1994; pp. 531-57.
189. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979; 60:225-31.
190. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013; 17;1-372, v-vi.
191. Koçoğlu F. Tüberküloz Sorununun Çözümünde Günümüzde Uygulanan Kontrol Yöntemlerinin Etkinliği. In: Kocabas A. (Ed). *Tüberküloz, Kliniği ve Kontrolü*. Emel Matbaası, Ankara. 1991: 439-443.
192. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized control trials. *Clin Infect Dis* 2014; 58:470-80.
193. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367:1173-80.
194. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec*. 2018; 8:73-96.

195. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives: A 60 year follow-up study. *JAMA* 2004; 291:2086-91.
196. Mangtani P, Nguipdop-Djomo P, Keogh RH, et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population based case-control study. *Int J Epidemiol* 2018; 47:193-201.
197. Gocmen A, Kiper N, Ertan U, et al. Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis? *Tuber Lung Dis*. 1994; 75:54-7.
198. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*. 2010; 161:1-9.
199. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995; 2:561-72.
200. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31:475-527.
201. Bean AG, Roach DR, Briscoe H, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol*. 1999; 162:3504-11.
202. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008; 117:244-79.
203. Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annu Rev Pathol*. 2012; 7:353-84.
204. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345:1098-104.
205. Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, et al. Characteristics predicting tuberculosis risk under tumor necrosis factor- α inhibitors: report from a large multicenter cohort with high background prevalence. *J Rheumatol*. 2016; 43:524-9.

206. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10:308-15.
207. Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* 2007; 34:706-11.
208. Borekci S, Atahan E, Demir Yilmaz D, et al. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Respiration.* 2015; 90:191-8.
209. Elbek O, Uyar M, Aydin N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol.* 2009; 28:421-6.
210. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010; 30:1459-63.
211. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, et al. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008; 27:1083-6.
212. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:1884-94.
213. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2014; 46:547-54.
214. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:522-8.

215. Jo KW, Hong Y, Jung YJ, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis. *Respir Med.* 2013; 107:1797-802.
216. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; 36:1185-206.
217. Kwon M, Sung M, Kwon YJ, et al. Active tuberculosis risk with tumor necrosis factor inhibitors after treating latent tuberculosis. *J Clin Rheumatol.* 2014; 20:68-73.
218. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60:800-5.
219. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği ve Türk Toraks Derneği'nin Hazırladığı Ortak Uzlaşı Raporu; 2005, 2009.
220. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2015; 14:503-9.
221. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:756-61.
222. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF-{alpha} treatments. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44:1205-6.
223. Tsiori G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. *Dermatology.* 2009; 219:119-25.
224. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with

- systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:209-17.
225. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64:625-39.
226. Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002; 57:804-9.
227. Shim TS. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014; 76:261-8.
228. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. *MMWR* 2005; 54:1-141.
229. NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) Guide to the Selection and Use of Particulate Respirators, 1996.
230. Behr M, Jarand J, Marras TK. Nontuberculous mycobacteria. In Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition, 2014; pp 273-291. (www.phac-aspc.gc.ca)
231. Al-Houqani M, Jamieson F, Mehta M, et al. Aging, COPD and other risk factors do not explain the increased prevalence of pulmonary Mycobacterium avium complex in Ontario. *Chest* 2012; 141:190-97.
232. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:231-32.
233. WHO. The End TB Strategy, 2015. WHO/HTM/TB/2015.19
234. WHO. Implementing the End TB Strategy: The Essentials. 2015. WHO/HTM/TB/2015.31

235. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014.
236. www.who.int/tb/areas-of-work/treatment/ethics/en/
- 237 WHO. Ethics guidance for the implementation of the End TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO)
238. Ulusal Tüberküloz Labaratuvar Tanı Rehberi (Baskıda).
239. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, Stockholm: ECDC; 2016.
240. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory Detection and Identification of Mycobacteria; Approved Guideline. CLSI document M48-A (ISBN 1-56238-669-7). Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2008.
241. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. Lancet. 2010; 375:1814-29.

T.C. Sağlık Bakanlığı
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Tüberküloz Dairesi Başkanlığı
Sağlık Mah., A. Adnan Saygun 2 Cad.
No: 55 G Blok Sıhhiye/ANKARA
Tel: 0312 565 50 00-01-02-03
Faks: 0312 565 56 62
ISBN: 978-975-590-717-8
Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129