



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI**

TÜBERKÜLOZ TANI ve TEDAVİ REHBERİ



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI**

TÜBERKÜLOZ TANI ve TEDAVİ REHBERİ

ANKARA, 2011

Sağlık Bakanlığı Yayın No: 862

ISBN: 978-975-590-411-5

Baskı:

Başak Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri Ltd. Şti.

Anadolu Bulvarı Meka Plaza No:5/15

Gimat/Yenimahalle- ANKARA

Tel: 0 312 397 16 17 Faks: 0 312 397 03 07

Editör

Prof. Dr. Recep AKDAĞ

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Nihat TOSUN

Dr. Yasin ERKOÇ

Doç. Dr. Turan BUZGAN

Yrd. Doç Dr. Hamza BOZKURT

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Taslağını Hazırlayanlar:

Doç. Dr. Şeref ÖZKARA

Uzm. Dr. Mustafa H. TÜRKKANI

Uzm. Dr. Seher MUSAONBAŞIOĞLU

Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Bilimsel Danışma Kurulu:

Yrd. Doç. Dr. Hamza BOZKURT (Kurul Başkanı)

Uzm. Dr. Betül ABDÜLOĞLU

Dr. Sinem KÖYMAN

Doç. Dr. Alparslan ALP

Uzm. Dr. Seher MUSAONBAŞIOĞLU

Prof. Dr. Sedat ALTIN

Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK

Uzm. Dr. Seren ARPAZ

Uzm. Dr. Tarkan ÖZDEMİR

Uzm. Dr. Ertan AYDIN

Doç. Dr. Serir ÖZKAN

Doç. Dr. Hürrem BODUR

Dr. Suha ÖZKAN

Uzm. Dr. İsmail CEYHAN

Doç. Dr.Şeref ÖZKARA

Doç. Dr. Haluk C. ÇALIŞIR

Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

Doç. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU

Prof. Dr. Recep ÖZTÜRK

Doç. Dr. Ömer DENİZ

Prof. Dr. Atilla SAYGI

Uzm. Dr. Onur F. ERER

Doç. Dr. Tülin SEVİM

Prof. Dr. Refika ERSU

Dr. Çiğdem ŞİMŞEK

Prof. Dr. Füsun Ö. EYÜBOĞLU

Doç. Dr. Esin TUNCAY

Prof. Dr. Canan HASANOĞLU

Uzm. Dr. Mustafa H. TÜRKKANI

Uzm. Dr. Asiye İNAN SÜER

Prof. Dr. Zeki YILDIRIM

Doç. Dr. Deniz KÖKSAL

Uzm. Dr. Ayşegül YILDIRIM

Rehberin hazırlanmasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı Doç. Dr. Şeref Özkara'ya; rehberin çocukluk çağı TB bölümünün hazırlanmasında bilimsel danışma kuruluna destek olan Prof. Dr. Emine Kocabaş'a ayrıca Uzm. Dr. Cihan Deprem'e, Uzm. Dr. Nilay Uçarman'a, Hüsamettin Sönmez'e, S. Murat Mutlu'ya, Serkan Yorgancılar'a, Erdoğan Yılmaz'a ve tüm Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı personeline teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	IX
Giriş ve Türkiye’de verem savaşı rehberleri.....	XI
1. VEREM SAVAŞININ AMAÇLARI	1
2. TÜBERKÜLOZ BULAŞMASI, ENFEKSİYON VE HASTALIK.....	3
3. AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TANISI	5
a. Anamnez	5
b. Fizik muayene	7
c. Radyoloji.....	7
d. Bakteriyoloji	8
e. Nükleik asit çoğaltma testleri (NAÇT)	10
f. Seroloji.....	10
g. Tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testleri (İGST)	10
h. Histopatoloji	10
4. OLGU TANIMLARI	11
5. TEDAVİ.....	15
5.1. Tüberküloz tedavisine başlamak.....	15
a. Sorumluluk	15
b. Tüberküloz tedavisinin ilkeleri	15
c. VSD’de tüberküloz tedavisine başlarken yapılacaklar	16
d. Hastanede tüberküloz tedavisine başlarken yapılacaklar.....	17
e. İlaç dozları	17
f. Tedavi rejimleri.....	18
g. Hastaneye yatırılarak tedavisi gereken hastalar	20
5.2. Tüberküloz tedavisinin sürdürülmesi	21
a. Tedavi uyumu ve doğrudan gözetimli tedavi (DGT).....	21
b. Tedavide kontrol muayeneleri.....	25
5.3. Yan etkilere yaklaşım	27
5.4. Tüberküloz tedavisinin sonlandırılması	31
a. Tedavi sonuçlarının raporlanmasında kullanılan tanımlar	32
5.5. Tüberkülozda tedaviye ek yaklaşımlar	34
a. Tüberküloz tedavisinde kortikosteroid kullanımı	34
b. Tüberkülozda cerrahi tedavi endikasyonları	35
c. Tüberkülozda beslenme	35
5.6. Özel durumlarda tedavi.....	35
a. Gebeler	34
b. Emziren kadınlar	36
c. Oral kontraseptif kullanan kadınlar.....	36
d. Kantlanmış karaciğer hastalığı olanlar	36
e. Böbrek yetmezliği olanlar	37
f. Silikotüberküloz	38
g. İlaçlardan birinin ya da birkaçının kullanılmadığı durumlar	39
h. Tedavisini aksatan hastalar	39
i. HIV ve tüberküloz	40

6. İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ	43
6.1. İlaç direnci gelişimi mekanizması	44
6.2. İlaç direnci tanımları	44
6.3. İlaça dirençli tüberkülozda tanı	44
a. İlaç direncinden şüphelenmek	44
b. İDT kimlere yapılmalıdır?	45
c. ÇİD-TB tedavi kararı	46
6.4. İlaç direnci olan olguda tedavi	49
a. ÇİD dışı ilaç direnci durumlarında tedavi	49
b. ÇİD-TB tedavisi	49
6.5. ÇİD-TB temaslıları	55
6.6. Türkiye’de ÇİD/YİD-TB kontrolü	56
7. AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ (AD-TB)	63
a. Plevra tüberkülozu	63
b. Tüberküloz lenfadeniti	65
c. Kemik tüberküloz	65
d. Tüberküloz menenjit	66
e. Genito-üriner tüberküloz	67
f. Miliyer tüberküloz	68
g. Gastro-intestinal tüberküloz	68
h. Periton tüberküloz ve tüberküloz asiti	69
i. Karaciğer tüberküloz	69
j. Perikart Tüberküloz	70
8. ÇOCUKLUK ÇAĞI TÜBERKÜLOZU	71
8.1. Temas, enfeksiyon, hastalık	71
8.2. Çocukluklarda tüberküloz hastalığı tanısı	73
8.3. Çocuklarda tüberküloz koruyucu tedavi	76
8.4. Çocukluklarda tüberküloz tedavisi	78
9. BİLDİRİM	85
10. TEMASLI MUAYENESİ	89
11. RİSK GRUPLARINA YAKLAŞIM VE TARAMALAR	91
12. TÜBERKÜLOZDAN KORUNMA	95
12.1. Koruyucu ilaç tedavisi	95
12.2. BCG (Bacille Calmette-Guerin) aşısı	97
12.3. Kurumlarda tüberküloz bulaşmasının önlenmesi	100
13. EKLER	105
EK 1. Stop TB Stratejisi	105
EK 2. Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartları (UTBS)	107
EK 3. Tüberkülin Deri Testi (TDT)	113
EK 4. İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)	117
EK 5. Tüberküloz Bakteriyolojisi	122
EK 6. Tüberküloz İlaçları	131
EK 7. Verem Savaşı ile İlgili Mevzuat	146
EK 8. Telefon ve Faks Numaraları	152
14. KAYNAKLAR	153

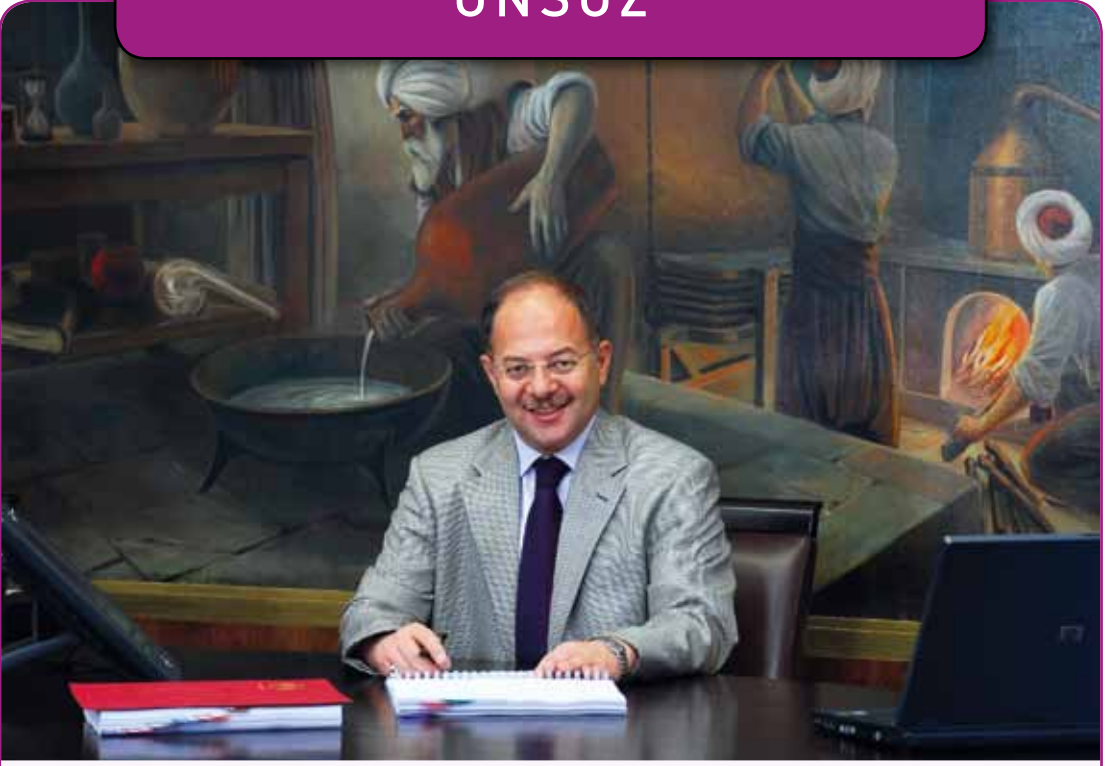
KISALTMALAR

AD-TB	Akciğer dışı tüberküloz	İDT	İlaç duyarlılık testi
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome (edinsel immünyetmezlik sendromu)	İGST	İnterferon gama salınım testleri (Interferon gamma releasing assay- IGRA)
ALT	Alanin amino transferaz	KAN	Kanamisin
AMK	Amikasin	KAP	Kapreomisin
AMS	Açlık mide suyu	KrKl	Kreatinin Klirensi
ARB	Aside rezistan basil (asit alkolle boyasını vermeyen basil)	KLF	Klofazimin
AST	Aspartat amino transferaz	LEV	Levofloksasin
ATS	(American Thoracic Society) Amerikan Toraks Derneği	LNZ	Linezolid
BAL	Bronkoalveoler Lavaj	M	Morfozinamid
BCG	(Bacille Calmette-Guerin) Tüberküloz hastalığını önlemek için kullanılan aşı.	MOKS	Moksifloksasin
BMRC	(British Medical Research Council) İngiliz Tıbbi Araştırma Kurumu	MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
BT	Bilgisayarlı tomografi	NAÇT	Nükleik asit çoğaltma testleri (Nucleic acid amplification tests- NAAT)
BTS	British Thoracic Society (Britanya Toraks Derneği)	OFL	Ofloksasin
CDC	(Centers for Disease Control and Prevention) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri	PAS	Para-amino salisilik asit
CYC	Sikloserin	PPD	(Purified Protein Derivative) Saflaştırılmış protein türevi
ÇİD-TB	Çok İlaça Dirençli Tüberküloz (en az H ve R direnci olan olgular için kullanılır)	PTH	Protionamid
DGT	Doğrudan Gözetimli Tedavi	PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
DGTS	Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (Directly Observed Treatment Short Course- DOTS).	QFT	"Quantiferon" testi
DNA	Deoksiribonükleik asit	QFT-G	"Quantiferon gold" testi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization- WHO)	QFT-GİT	"Quantiferon gold in tube" testi
E	Etambutol	R	Rifampisin
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı	RBT	Rifabutin
ETH	Etyonamid	S	Streptomisin
EZN	Erlich Ziehl Neelsen	TB	Tüberküloz
FDA	(Food and Drug Administration) Gıda ve İlaç Kurumu	TDM	Tüberküloz dışı mikobakteri (Non-tuberculous Mycobacteria- NTM ya da Mycobacteria other than tuberculosis- MOTT)
H	İzoniyaizid	TDT	Tüberkülin deri testi
HEPA filtresi	(High-efficiency particulate air filter, HEPA filter) Yüksek etkinlikli partikül hava filtresi	THI	Thiasetazon
HIV	(Human immunodeficiency virus) İnsan immünyetmezlik virüsü	TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
IFN-γ	İnterferon gama	TRD	Terizidon
IUATLD	(International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Uluslararası Birlik	T-Spot	Elispot testi
		UTBS	Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartları (International Standarts of Tuberculosis Care- ISTC)
		VSD	Verem savaşı dispanseri
		VSDB	Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı
		YİD-TB	Yaygın ilaç direnci olan tüberküloz. İzoniyaizid ve Rifampisin direncine ek bir kinolon ve bir parenteral ilaca (amikasin, kanamisin, kapreomisin) direnç olmasını tanımlar (Extensive drug resistant tuberculosis, XDR-TB)
		Z	Pirazinamid

TABLolar VE ŐEKİLLER

Tablo 1.	Tüberküloz basilinin bulaşmasını etkileyen faktörler.....	3
Tablo 2.	Tüberküloz enfeksiyonunun tüberküloz hastalığına dönüşmesini artıran durumlar	6
Tablo 3.	Birinci seçenek TB ilaçlarının dozları.....	17
Tablo 4.	PZA ve EMB doz tablosu.....	18
Tablo 5.	TB olgu tanımlarına göre erişkin hastalar için önerilen tedavi şeması.....	19
Tablo 6.	En az alınması gereken balgam tetkik zamanları.....	26
Tablo 7.	İdame tedaviye geçiş	26
Tablo 8.	Tüberküloz ilaçlarına karşı gelişen cilt ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında sorumlu ilacı saptamak için uygulanan yaklaşım	29
Tablo 9.	Antitüberküloz ilaçların böbrek yetmezliğinde kullanımı.....	38
Tablo 10.	Tedavisini aksatan yeni, nüks ve tedaviyi terkten dönen olgulara yaklaşım	40
Tablo 11.	İlaç direnci ile ilgili tanımlar	44
Tablo 12.	ÇİD-TB tedavisinin evreleri	51
Tablo 13.	İkinci seçenek TB ilaçlarının yan etkileri	54
Tablo 14.	Çocuk tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi	73
Tablo 15.	Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri.....	79
Tablo 16.	Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri.....	79
Tablo 17.	Türkiye’de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gereken risk grupları	96
Tablo 18.	Ülkemizde tüberkülin deri testi (TDT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri:.....	115
Tablo 19.	Tüberküline yanıtı azaltan faktörler	116
Tablo 20.	Pai ve arkadaşlarının 2008’de yaptıkları sistematik derleme sonuçları	119
Tablo 21.	Derecelendirme kriterleri.....	128
Şekil 1.	TB enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi.....	4
Şekil 2.	Balgam yaymasında ARB görüntüsü.....	9
Şekil 3.	Kültürde üreyen M. Tuberculosis kolonileri.....	9
Şekil 4.	Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) paketi ve günlük ilaç poşetleri	22
Şekil 5.	Tüberkülin Deri Testi (TDT) pozitif olan çocuğun değerlendirilmesi	84
Şekil 6.	TB hastasının bildirimi	88
Şekil 7.	Tüberkülin deri testi uygulanması	114
Şekil 8.	Tüberkülin deri testi okunuşu	114
Şekil 9.	Balgam kabında pürülan balgam örneği	123
Şekil 10.	UN3373 etiketi	127
Şekil 11.	Üst yön etiketi	127
Şekil 12.	Enfeksiyöz madde etiketi.....	127
Şekil 13.	Kuru buz etiketi	127

ÖNSÖZ



Sağlık hizmetlerinin, toplumun bütün kesimleri için **“eşit, etkili, erişilebilir ve hakkaniyete uygun”** olması Bakanlığımızın temel görevidir. Bu amaçla 2003 yılından bu yana yürütülen “Sağlıkta Dönüşüm Programı” çerçevesinde, ülkemizde sağlık hizmeti sunumunda önemli gelişmeler kaydedilmiş, halkımızın sağlık alanındaki memnuniyet oranı artmıştır.

Tüberküloz günümüzde halen önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünyada tüberküloz kontrolü için Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir kontrol programı, ülkemizde ise aynı standartlarda ve paralelde bir ulusal tüberküloz kontrol programı uygulanmaktadır.

Tüberküloz kontrol programı kapsamında yürütülen; tüberkülozun tanısı, tedavisi, takibi ve diğer sorunların çözümü için alınan kararlar Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Hazırlama Bilimsel Danışma Kurulu oluşturulmuştur ve kurul tarafından yapılan çalışmalar sonucunda “Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi” hazırlanmıştır. Hazırlanan bu rehber ile tüberküloz tanı ve tedavisinde ülke standartları belirlenmiştir.

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

Prof. Dr. Recep Akdağ
Sağlık Bakanı

GİRİŞ VE TÜRKİYE’DE VEREM SAVAŞI REHBERLERİ

Verem savaşı, dünyada ve ülkemizde bilimsel gelişmeleri izleyerek programını yenilemektedir. Verem savaşı uygulamaları, tanı ve tedavi standartları, kullanılacak kayıt ve raporlama sistemi için rehberler bu amaçla hazırlanmakta, ülke genelinde uyumlu ve standart bir yaklaşımı sağlamaktadır.

Türkiye’de verem savaşı ile ilgili ilk “rehber” 1932 yılında basılmıştır: “Veremle Mücadele Dispanserleri Talimatnamesi”. Bu talimatnamede, görev tanımları, ziyaretçi hemşirelerin görevleri, propaganda görevi, kayıt ve istatistikler, ilaç dağıtım görevi ve genel maddeler yer almıştır. Verem savaşı dispanserlerinde kullanılacak bir yönerge ve formlar 1953 yılında düzenlenip bir kitap olarak basılmıştır. Daha sonra 1963’de gözden geçirilerek yeniden basılmıştır. Uzun bir uğraşı sonucunda 1971-1974’te bütün formların yenilendiğini, “Basil Pozitif Hastaların Tedavi Talimatı”nın ve dispanserler yönergesinin yeni formlarla birlikte yayımlandığını görüyoruz.

Kısa süreli tedavi rejimleri, 1970’li yıllarda bazı hastalarda kullanılırken, ülke genelinde 1985 yılında uygulanmaya başlanmıştır. Bundan sonra 1990 yılında, 1974’te yayımlanan dispanser yönergesi bazı değişiklikler yapılarak yeniden yayımlanmıştır.

Son 15 yılda dünyada önemli gelişmeler olmuş, DSÖ ve IUATLD başta olmak üzere, ATS-CDC ve BTS tarafından rehberler hazırlanmıştır (1-5). Bu rehberler bizim için de yol gösterici olmuştur. Ülkemizde de verem savaşı yeni bir döneme girmiştir. Geniş bir katılım ile 1996’da toplanan Verem Danışma Kurulu kararları, DSÖ’nün önerdiği kategoriler dışında ülkemize özgü bir yaklaşımı benimsemiştir. VSDB tarafından 1998 yılında **“TB Hastalarının Tanı, Tedavi ve İzlenmesi”** başlıklı kısa bir rehber yayımlanmıştır.

Bunu izleyerek, 1999 yılında “Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Kılavuz (Tartışma İçin Taslak)” kitabı 1200 adet basılıp tartışmaya açılmış, 200’e yakın geri bildirim ile geliştirilerek 2003 yılında Sağlık Bakanının da imzası ile yayımlanmıştır: **“Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı”** (6). Yaklaşık on bin baskı yapan ve internetten de indirilen bu kitap, Türkiye’de TB tanısı, tedavisi ve uygulamalarında standardizasyona büyük katkı sağlamıştır.

Elinizdeki bu son rehber, önemli bir çalışmanın ürünüdür. Yazım çalışmaları 2009 sonbaharında başlamıştır. 2010 yılında iki ayrı toplantıda rehberin planlanması, boyutu, içeriği ve başlıkları ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Ocak 2011’de iki günlük bir toplantıda ÇİD/YİD-TB yönetimi, ilaca dirençli TB’de tanı ve tedavi konuları ele alınmıştır. Toraks Derneği TB Çalışma Grubunun da dahil olduğu Nisan 2011’de iki günlük bir toplantıda tartışmalı bazı konularda netlik sağlanmıştır. Haziran 2011’de üç gün, Temmuz 2011’de bir günlük toplantılar sonunda Bilimsel Danışma Kurulu metne son halini vermiştir.

Bu rehberin hazırlanışında, dünyadaki diğer rehberlerden, dünyanın ve ülkemizin deneyimlerinden yararlanılmış ve bilimsel kanıtların sınırlı olduğu konularda uzman görüşü ile karar verilmiştir.

1

Verem Savaşının Amaçları

Verem savaşının başlıca amaçları şunlardır:

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

Bu amaçlara ulaşmak için yapılması gereken ana faaliyetler:

Ülkemizde tüberküloz kontrolünde DSÖ'nün benimsediği Stop TB Stratejisi (Bkz. Ek 1) ve Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartları (UTBS) (Bkz. 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 risk gruplarında aktif yolla vaka bulmak. Aktif vaka bulmada özellikle tanı konulan hastaların temashılarını taramak.
2. TB hastalarına tanıyı bakteriyolojik olarak koymak. Yayma mikroskopisi yapılan her materyali kültüre ekmek ve kültürde üreyen ilk materyalde ilaç duyarlılık testini yapmak.
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. Doğrudan gözetimli tedaviyi standart olarak uygulamak. Saptanan her bir TB hastasının kür ya da tedavi başarısı sağlanana kadar tedavisini izlemek.

6. Uyumsuz hastalarla ilgili tedbirler almak.
7. Tüberküloz ilaçlarının kesintisiz ikmalini yapmak ve hastalara ücretsiz vermek.
8. Temaslılara, yeni enfekte olanlara ve hastalık gelişme riski yüksek olan diğer topluluk ve kişilere koruyucu ilaç tedavisi vermek.
9. TB hastalarının ve tedavi sonuçlarının standart kayıt ve raporlama sistemini sürdürmek ve düzenli aralıklarla analiz edip sonuçlarını çalışmaların geliştirilmesinde kullanmak ve kamuoyu ile paylaşmak.
10. Çocukluk çağında BCG aşısı yapmayı sürdürmek.
11. Kurumlarda TB bulaşmasını önleyici önlemleri almak ve geliştirmek.
12. Verem savaşında her düzeyde denetim çalışmalarını programlı ve düzenli yürütmek.
13. Verem savaşında her düzeyde 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) çalışmalarını yapmak.
16. TB hastalarına ve ailelerine yönelik sosyal yardım ve ekonomik destek sağlamak.

Verem savaşı hizmetlerinde verem savaşı dispanserlerinin (VSD) yeri:

VSD, 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 sertifikalı eğitim programına katılması sağlanır.

2

Tüberküloz Bulaşması, Enfeksiyon ve Hastalık

Tüberküloz hastalığı, *Mycobacterium tuberculosis* basili tarafından oluşturulur. TB hastasından hava yolu ile sağlam kişiye bulaşır (7). En bulaştırıcı hastalar; balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) pozitif, kaviteli akciğer ve larinks tüberkülozlulardır. Yayma negatif tüberkülozlu hastaların bulaştırıcılığı daha azdır (8). 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 (9) ve öksürük sıklığı hızla azalmaktadır (10). 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

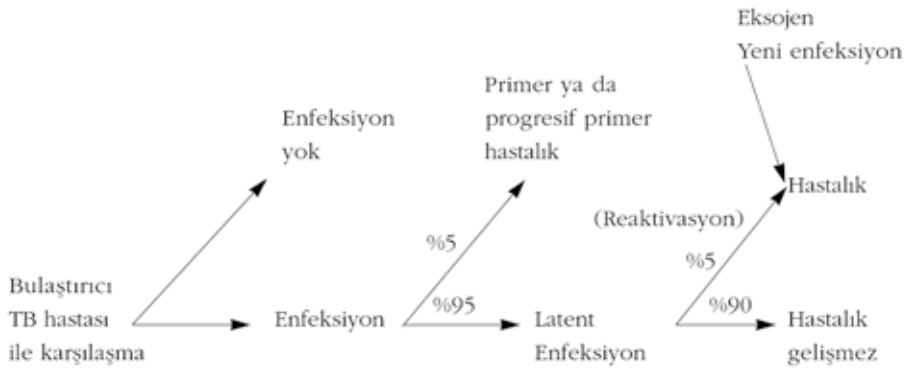
- Balgamda basil sayısının fazla olması bulaşmayı artırır (yayma pozitifliği en fazla bulaştırır).
- Balgamdan ya da diğer materyallerden aerosol oluşması (öksürük, sulu balgam, nebulizör kullanımı) bulaşmayı artırır.
- Basilin canlılığı bulaşmayı artırır (anti-tüberküloz ilaçlarla bulaşma azalır).
- Basilin virülansı bulaşmayı etkiler.

Ortam

- Ortamın havalandırılması basili seyreltir.
- Havalandırma sisteminin aynı havayı HEPA filtreden geçirmeden ya da UV uygulamadan tekrar geri vermesi bulaşmayı artırır.
- Ultraviyole, 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 mikobakteri enfeksiyonları) bulaşmayı azaltır.
- Hastalanmayı artıran durumlar ve diğer hastalıklar bulaşmayı artırabilir.
- Basil kaynağı ile birlikte geçirilen süre artınca bulaşma artar.



Şekil 1. TB enfeksiyonu ve hastalığının gelişimi

3

Akciğer Tüberkülozu Tanısı

Hastanın değerlendirilmesinde kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekir: Hastanın anamnezi (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.

ANAMNEZ (TIBBİ 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 kaç bulunan kişilerde akciğer tüberkülozundan şüphelenmek gerekir.

TB hastalık riskini artıran bir sağlık sorununun olup olmadığı da sorgulanmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Tüberküloz enfeksiyonunun tüberküloz hastalığına dönüşmesini artıran durumlar:

- HIV enfeksiyonu olan kişiler (11),
- 5 yaş altındaki çocuklar (12),
- Bağımsızlığı baskılayan tedavi alan kişiler [tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) antagonistleri (13), bir aydan uzun süreyle günlük ≥ 15 mg prednizona eşdeğer sistemik kortikosteroid (14) ya da organ naklini izleyerek bağımsızlığı baskılayıcı tedavi kullananlar (15)],
- Son 2 yıl içinde *M. tuberculosis* ile enfekte olan kişiler (16),
- Önceki aktif TB'yi düşündüren fibrotik akciğer filmi bulguları olan kişiler (17, 18),
- Silikoz (19, 20), diabetes mellitus (17), kronik böbrek yetmezliği (21), lösemi, lenfoma ya da baş, boyun, akciğer kanseri olanlar (16),
- Gastrektomi ya da jejunioileal köprüleme ameliyatı (by-pass) olanlar,
- İdeal vücut ağırlığının %90'ından daha az kiloda olanlar (22),
- Sigara içenler (23), ilaç bağımlılığı olanlar ya da alkol kullananlar,
- Aktif tüberküloz insidansı yüksek topluluklar.

Öyküde diğer önemli noktalar:

- Önceden TB hastalığı geçirip 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 kaçınıcı ayda sonlandırıldığı ve nerede sonlandırıldığı da öğrenilir 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 (24).
- Diğer sistemlerine ait semptomlar sorulur.
- Ek hastalıkları ve düzenli kullandığı ilaçlar öğrenilir.

FİZİK MUAYENE:

Her hastanın değerlendirilmesinde fizik muayene ihmal edilmemelidir. Fizik muayene, TB hastalığının ayırıcı 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 sürmüş hastalıkta çomak parmak olabilir. Hastaların yarısından çoğunda subfebril ateş saptanır. İlerlemiş hastalıkta genel durum bozukluğu, kaşeksi ve dispne görülebilir. Akciğer dışı organ tüberkülozlarında ilgili organ tutulumuna ait bulgular saptanır.

RADYOLOJİ:

Akciğer grafisini değerlendirmeden önce filmin uygun teknikte çekilip çekilmediğine dikkat etmek gerekir. 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.

Mikrofilm, standart filme göre 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.

Akciğer tüberkülozunda hemen daima radyolojik bulgu vardır. Nadiren endobronşiyal tüberkülozda ya da bağışıklığı 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 kalsifikasyon (Ranke kompleksi) görülür.

Primer progresif tüberkülozda radyolojik bulgular:

- Hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi,
- Atektazi (lenf bezi basısı ile ya da endobronşiyal tutulum ile),
- Konsolidasyon,
- Plörezi,

- Miliyer tutulum görülür.
- Nadir olarak kavite ve erişkin tip lezyonlar görülebilir.

Erişkin tip tüberkülozda radyolojik bulgular:

- Üst zonlarda infiltrasyon, kavite ve fibrozis görülebilir. Üst lop apikal, posterior ve alt lop 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; diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, HIV pozitifliği ve diğer bağışıklığın baskılandığı 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 (25). **Klinik ve bakteriyolojik bulgular olmadan tek başına radyoloji ile tüberküloz tanısı koymak uygun değildir (26).**

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

Paradoks reaksiyon: İlaçlarını 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.

BAKTERİYOLOJİ:

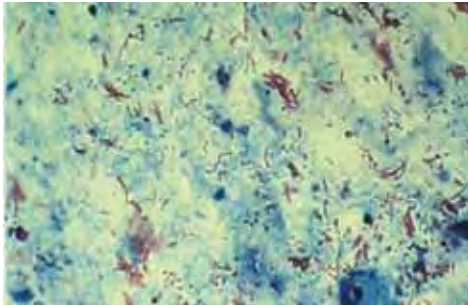
Tüberküloz bir enfeksiyon hastalığıdır. **Tüberkülozun tanısı bakteriyolojiktir.**

Tüberküloz kuşkulu hastalardan usulüne uygun üç balgam örneği alınır. Balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam ya da açlık mide suyu üçer kez alınır ve incelenir. Bu yolla da örnek alınamazsa bronkoskopik lavaj sıvısı bu amaçla kullanılabilir.

Akciğer, plevra, larinks ve miliyer tüberküloz olgularında 3 balgam tetkiki (yayma ve kültür) yapılması önerilir.

- Gece boyunca bronşlarda biriken balgamda basil daha iyi gösterildiğinden, ideali, üç gün sabah kalkar kalkmaz çıkarılan ilk balgamın incelenmesidir.
- Bu mümkün değilse, hastanın ilk gün iki kez anlık 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.

Balgamlar öncelikle yayma ile incelenmelidir. Teksif olanağı olan yerlerde, mikroskopik inceleme balgam teksifi ile yapılmalıdır. Teksif olanağı yoksa, direkt mikroskopi yapılır. Materyalin kalan kısmı kültür için ilgili bir laboratuvara gönderilmelidir. Her hastaya tedavi başlangıcında kültür ve ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılması önerilir. Başlangıçta İDT yapılsın ya da yapılmasın bir hastada 3. ay ve sonrasında yeniden kültürde üreme olursa, İDT'nin tekrar yapılması önerilir. Mikroskopi, kültür ve İDT, iç ve dış kalite kontrolü programında başarılı olan Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen laboratuvarlarca yapılır.



Şekil 2. Balgam yaymasında ARB görüntüsü*



Şekil 3. Kültürde üreyen *M. tuberculosis* kolonileri*

*Kaynak: Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know, Fifth Edition 2011, CDC

Yayma negatif akciğer TB tanısı:

Hastanın üç balgam yayması da menfi ise, geniş spektrumlu (**kinolon içermeyen**) bir antibiyotik tedavisi verilir, bu tedavi ile iyileşmezse tanı için ayırıcı tanı olanakları olan en yakın bir merkeze sevk edilir ve tanı orada konulur. Yayma negatif akciğer TB tedavisine başlarken en az 3 balgam örneği kültüre gönderilmiş olmalıdır.

NÜKLEİK ASİT ÇOĞALTMA TESTLERİ (NAÇT)

Günümüzde, moleküler biyolojinin gelişmesi ile birlikte çoğu nükleik asidin çoğaltılması veya hibridizasyonuna dayalı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), DNA prob-hibridizasyon, DNA microarray ve DNA dizi analizi gibi bir çok farklı nükleik asit çoğaltma testleri vardır.

NAÇT, aşağıdaki durumlarda kullanılabilir:

- Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB) tanısında NAÇT'nin duyarlılığı düşük olmakla birlikte özgüllüğü yüksek olduğundan pozitiflik hastalık lehine kabul edilebilir.
- Yayma pozitif örnekte NAÇT, *M. tuberculosis* kompleks için tür doğrulama ve/veya ilaç direnci için kullanılabilir.
- Yayma negatif akciğer tüberkülozlu olgularda NAÇT pozitifliği yalancı pozitiflik nedeniyle tanıda rutin olarak önerilmez (26).

SEROLOJİ

Günümüzde TB tanısında güvenilir bir serolojik test yoktur (27).

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

TDT ve İGST, tüberküloz basili ile latent enfeksiyonu gösterir; hastalığı göstermez. İGST TB hastalığının tanısı için mevcut standart tanı yöntemlerinin yerine kullanılmamalıdır. Negatif İGST sonucu, aktif TB hastalığını dışlatmaz. Bu testler, TB basiline bağlı geç tip aşırıduyarlılık sonucu pozitif olur. Bu testlerin latent enfeksiyonu saptamadaki değerleri konusunda araştırmalar devam etmektedir. İGST, BCG ve tüberküloz dışı mikobakterilerden (TDM) etkilenmez.

(Daha ayrıntılı bilgi için Ek3 ve Ek4'e bakınız. Çocukluk çağı tüberkülozu ile ilgili kullanımı konusunda Bkz. Çocukluk çağı TB)

HİSTOPATOLOJİ

Tüberküloz tanısında değişik dokulardan örnek alınabilir. Herhangi bir dokudan alınan biyopsi materyalinde granülomatöz inflamasyon görülmesi, özellikle kazeifikasyon nekrozu içermesi tüberküloz ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granülomatöz inflamasyona birçok hastalık neden olabildiği için bu bulgu saptanınca ayırıcı tanı gerekir. Doku preparatlarında Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyası ile basil gösterilebilir. Basil gösterilemeyen durumlarda tüberküloz ekarte edilemez.

Doku örneklerinin mikrobiyolojik çalışma için de gönderilmesi önerilir.

4

Olgu Tanımları

Tüberküloz tanısı konulan hastada tedavi rejiminin belirlenmesinde ve hastaya yapılacakların planlanmasında olgu tanımları kullanılır. Olgu tanımları yapılırken üç konuda elde edilen bilgiler birleştirilir: Önceden TB tedavisi görüp görmediği; hastalığın tuttuğu organ/organlar ve 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 (1-3, 6, 28, 29).

I- Akciğer ve akciğer dışı TB

Akciğer tüberkülozu

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

Akciğer dışı tüberküloz (AD-TB)

Akciğer parankimi dışındaki organlardan alınan örneklerde ARB gösterilebilen ya da tüberkülozla 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 tutulumun da olduğu belirtilir; akciğer dışı tutulan organ(lar) da belirtilir. Bu grup hastalar DSÖ'ye akciğer TB olarak bildirilmektedir.

(Not: **Miliyer TB**, akciğer artı AD-TB olarak kabul edilir, kayıta 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 bezi tüberkülozu olması, AD-TB olarak belirtilir.)

II- 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 tüberkülozu ile uyumlu olan ve bir hekim tarafından, tüberküloz 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 tüberküloz 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 tüberküloz tedavisine karar verilen hastalar.**

III- Önceki tedavi öyküsü

Yeni olgu:

Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalardır.

Tedavi Görmüş Olgu:

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

Nüks olgu:

Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir. Yaymasında ARB negatif ise ve klinik ve radyolojik bulguları ile tüberküloz 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.

Tedaviyi terkten dönen olgu:

Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verdikten (tedaviyi terk) 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).

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.

Kronik olgu:

Nüks, tedaviyi terkten dönen ya da tedavi başarısızlığından gelen hastalarda uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil pozitif olan hastalardır.

Nakil gelen olgu:

Başka bir dispenserde (ya da yurt dışında) kayda alınıp tedavisi başlandıktan sonra, kayıtları ile birlikte devir alınan hastadır.

Not: 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.

5.1. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNE BAŞLAMAK

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, tüberküloz 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.

Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaçlardır. Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri önemsizdir (30). Kür ya da tedavi başarısı sağlayacak bir ilaç kombinasyonu ile 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.

Tüberküloz ilaçları, basilleri hızla öldürür (erken bakterisidal aktivite), ilaç direnci gelişimini önler (direnç gelişimini önleyici aktivite) ve hastanın vücudundaki basilleri sterilize eder (sterilize edici aktivite). Bu etkiler için, özellikleri olan ilaçlar birarada ve yeterli süre kullanılır. Sonuçta hastada hem kür sağlanır ve hem de nüks etme olasılığı son derece düşük olur.

VSD'DE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNE BAŞLARKEN YAPILACAKLAR:

- Olgu tanımı yapılır ve tedavi rejimi belirlenir.
- Hastaya dosya açılır ve bilgileri kaydedilir.
- Hastaneden gelmişse var olan bilgileri ve ARB boyama sonuçları da dosyaya kaydedilir.
- Eksik mikrobiyoloji ve radyolojik tetkikleri tamamlanır.
- **Telefonları ve adresleri alınır.** Hastanın ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini, iş telefonunu ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gerekir; mümkünse ev ziyareti ile adresini kesinleştirmek iyi olur.
- Hastanın bildirimi yapılır. (Bildirim bölümüne bakınız.)
- Hekim, hastaya bilgi/eğitim verir. Tedavi başlanan her hastaya önce tüberküloz 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 gerekir.
- Hastanın psikolojik, sosyal ve ekonomik durumu ile ilgili ihtiyacı olan destek ve yardımlar belirlenir. (Bkz. sayfa 31)
- Dispanser hekimi tarafından hasta ile görüşülerek DGT planlanır. DGT uygulamasının yeri, zamanı, gözetmeni belirlenir.
- DGT bilgilendirme formu doldurulup il sağlık müdürlüğüne ve hastanın bulunduğu ilçenin toplum sağlığı merkezine faks ile iletilir.
- 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.
- Hastaya tedavi başlangıcında aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin, alkalin fosfat, serum kreatinini, trombosit sayısı ve görme keskinliği ile renkli görme testi yapılması önerilir. Hepatotoksisite riski olan hastalara (kronik alkol kullanan, viral hepatiti olan, önceden karaciğer hastalığı olan, gebe, postpartum ilk 3 ayda olanlar, diğer hepatotoksik durumlar, daha önceden ALT/AST ya da bilirubin anormalliliği olan, HIV enfekte olan) ALT, AST, bilirubin, alkalin fosfat bakılması gereklidir.
- Hasta ile aynı evde yaşayan kişilerin isimleri kaydedilir ve hepsine temaslı muayenesi yapılır. Hastanın bakteriyolojik durumu ve temasta olduğu ev dışı kişiler dikkate alınarak temaslı muayenesi genişletilir.
- Kontrol tarihleri belirlenir.

HASTANEDE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNE BAŞLARKEN YAPILACAKLAR:

- Olgu tanımı yapılır ve tedavi rejimi belirlenir.
- Hekim, hastaya bilgi/eğitim verir. Tedavi başlanan her hastaya önce tüberküloz 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 gerekir.
- Hastanın bildirimi yapılır. (Bildirim bölümüne bakınız.)
- Hasta doğurgan çağda bir kadın ise, tedavi süresince gebe kalmaması için eğitilir ve etkili bir yöntemle korunması sağlanır.
- Hastaya tedavi başlangıcında aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin, alkalin fosfataz, serum kreatinini, trombosit sayısı ve görme keskinliği ile renkli görme testi yapılması önerilir. Hepatotoksisite riski olan hastalara (kronik alkol kullanan, viral hepatiti olan, önceden karaciğer hastalığı olan, gebe, postpartum ilk 3 ayda olanlar, diğer hepatotoksik durumlar, daha önceden ALT/AST ya da bilirubin anormalliği olan, HIV enfekte olan) ALT, AST, bilirubin, alkalin fosfataz bakılması gereklidir.

İLAÇ DOZLARI:

Tüberküloz ilaçları hakkında ayrıntılı bilgi Ek 6'da yer almaktadır.

Tablo 3. Birinci seçenек TB ilaçlarının dozları

	Günlük doz		
	Erişkin	Çocuk	Maksimum
	mg/kg	mg/kg	mg
H (İzoniiazid)	5 (4-6)	10-15	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	10-15	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	15-30	2.000
M (Morfozinamid)¹	40	25-45	3.000
E (Etambutol)	20 (15-20)	15-20	1.500
S (Streptomisin)²	15 (12-18)	15-30	1.000

Tüberküloz ilaçları ancak önerilen dozlarda kullanıldığında etkindir. Hastanın kilosuna uygun dozlarda verilmesine dikkat edilmelidir. Hasta kilo aldıkça yeni kilosuna uygun ilaç dozu yeniden belirlenmelidir.

1. Morfozinamid ile pirazinamidin dozları birbirlerinden farklıdır. Morfozinamid dozu pirazinamidin 1,5-2 katı olarak hesaplanır.
2. Streptomisin dozu, 60 yaşından büyük hastalarda günlük 10mg/kg (maksimum 500-750mg)'dır.

Tablo 4. PZA ve EMB doz tablosu (kaynak 4'ten uyarlanmıştır, parantez içinde, verilen dozun mg/kg olarak karşılığı yer almaktadır)

	40-50	51-60	61-70	71-90
PZA	1.000 (20,0–25,0)	1.250 (20,8–24,5)	1.500 (21,4–24,6)	2.000 (22,2–28,2)
EMB	750 (15,0–18,8)	1.000 (16,7–19,6)	1.250 (17,9–20,5)	1.500 (16,7–21,1)

TEDAVİ REJİMLERİ:

Tedavi rejimleri, olgu tanımlarına göre belirlenir.

Ülkemizde her tüberküloz hastasında tedavi DGT şeklinde yapılmalıdır. Tedavi rejimleri iki dönemlidir: Başlangıç dönemi ve idame dönemi (31, 32).

Başlangıç dönemi	Hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Bu dönemde dört ilaç (nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde 5 ilaç) kullanılır. Bakterisidal aktivite ve direnç gelişimini önleyici aktivite söz konusudur. Genellikle yeni olgularda 2 ay, nüks ve terkten dönen olgularda 3 ay sürer. 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. Nüks ve terkten dönen olgularda 5 ay sürer. Bu dönemde tedavi terkedilirse, nüks görülebilir ve genellikle basil ilaçlara duyarlıdır.

Tablo 5. TB Olgu Tanımlarına Göre Erişkin Hastalar İçin Önerilen Tedavi Şeması¹

Olgu tanımı	BAŞLANGIÇ DÖNEMİ (günlük) ²	İDAME DÖNEMİ (günlük)
Yeni olgu	2 ay HRZE ³	4 ay HR ⁴
Tedaviyi terkten dönen olgu, Nüks olgu	2 ay HRZES 1 ay HRZE	5 ay HRE
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, Kronik olgu	Dirençli TB tedavisi yapan bir merkezde ikinci seçenek ilaçlarla tedavi edilir ⁵	

[İzoniyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Morfozinamid (M), Etambutol (E), Streptomisin (S)]

¹ **Çocukluk çağı tüberkülozu** tedavisi için bkz. sayfa 68

² Yeni olgularda başlangıç döneminin sonunda (ikinci ayda) balgam yaymasında ARB pozitif ise, başlangıç dönemi aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ay sonunda da ARB pozitif ise ilaç rejimi değiştirilmeden dirençli olgu tedavisi yapan hastaneye sevk edilir. Nüks ve tedaviyi terkten dönen olgularda üçüncü ayın sonunda balgam yaymasında ARB pozitif ise tedavi rejimi değiştirilmeden hasta ilaca dirençli olgu tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir (33).

³ Başlangıç döneminde HRZE, HRZS'ye tercih edilmelidir.

⁴ Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz olguları aynı tedavi rejimleri ile tedavi edilir. Bazı uzmanlar ciddi maluliyet ve mortalite riski olduğu için **menenjit tüberkülozun toplam 9-12 ay tedavi** edilmesini; tedavi yanıtını değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle **kemik eklem tüberkülozunun toplam 9 ay tedavi** edilmesini önermektedirler.

⁵ Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa, İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri.

Tedavi şeması için notlar

- ***Tedavisi başarısız olan ya da düzelme göstermeyen hiçbir hastaya ilaç eklemesi yapılmaz! Tedavisi sürdürülürken, dirençli tedavi yapan bir merkeze danışılır.***
- ***Hastalara bir günlük ilaçların tümü bir defada ve tercihen aç karına verilmelidir.*** Böylece hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır, hem de unutmaya önlenir. Bu şekilde kullanılmaları, 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 yakınmaları olursa, yemekle birlikte verilebilir. İlaçları bir defada içmek gerçekten rahatsızlık veriyorsa, bu hastalara günlük dozlar ikiye ya da üçe bölünerek verilebilir.

- **Aralıklı (intermitan) tedavi**, ülkemizde önerilmemektedir.
- İlaçlardan herhangi birisi kullanılamıyor ise ya da diğer özel bir durum varsa tedavi rejimi ve süresi konusunda bkz. özel durumlarda TB tedavisi.
- **İlaç etkileşimleri** önemli olabilir, kullanılan her ilaç için bu durum kontrol edilmelidir (Bkz. Ek 6).

HASTANEYE YATIRILARAK TEDAVİSİ GEREKEN HASTALAR:

Bilimsel olarak, hastanede tedavi ile ayaktan tedavi arasında, hastanın bakteriyolojik, klinik, radyolojik iyileşmesi açısından olduğu gibi aile bireylerine bulaştırmacılık açısından da fark yoktur (34). Çünkü, tedaviye başlanınca bulaştırmacılık çok kısa sürede ortadan kalkar. Hastaların asıl bulaştırdıkları dönem, tedavi başlanmadan önceki dönemdir. Bulaştırmacı hastanın izolasyonu için hastaneye yatışı gerekmez.

Gözetimli ilaç içirilmediği sürece, hastanede yatıyor olması hastanın ilaçlarını düzenli içtiği anlamına gelmez. Ayaktan tedavide olsun, hastanede olsun hastaların ilaçlarını gözetim altında içmeleri önemlidir.

Hastanede yatırılması önerilen hastalar şunlardır.

- Genel durumu bozuk olanlar, ilerlemiş hastalığı olanlar,
- Menenjit tüberkülozlu 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:

- Kronik TB,
- ÇİD/YİD-TB,
- Tedavi başarısızlığı olan TB,

- Tedavi ile iyileşmediği düşünülen hastalar.

Tüberküloz 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 fotokopileri ile birlikte gönderilmesi;
- Yayma pozitif hastaların izolasyon açısından ambulansla sevk edilmesi;
- Acil hastaların stabil hale gelince sevk işlemlerinin yapılması konularına dikkat edilmelidir.

5.2. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN SÜRDÜRÜLMESİ

Tüberküloz 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)

Tüberküloz hastasının tedavisini düzenli olarak sürdürmek ve tamamlamak, tüberkülozun kontrolünde en önemli görevlerden birisidir. Bu nedenle, her TB hastasında doğrudan gözetimli tedavi standart yaklaşımdır.

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT); tüberküloz 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 saati planlanır.

Hastanede DGT uygulaması zorunludur. Tedaviyi uygulayan gözetmen hastanın bütün TB ilaçlarını içmesini gözler, hasta içerken başında durarak ilaçları içtiğinden bizzat emin olur. Hasta ilacı 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 yapılacağını belirlenmesi VSD hekiminin görevidir. VSD hekimi, DGT gözetmeninin eğitimini sağlar. VSD hekimi, DGT uygulanacak hasta için gözetmene ilaçları DGT paketi ile iletir.

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 hasta için aylık 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 4. Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) paketi ve günlük ilaç poşetleri (Solda ilaç direnci olmayan hastanın bir günlük ilaç poşeti, sağda ilaç direnci olan hastanın günlük ilaç poşetleri görülmektedir).

DGT izlem formu: Her ilaç içirmede DGT kaydına hasta ve gözetmen imzası atılır. Bu form, basit bir imza formu olmayıp hastanın tedavisinin düzenli sürdürüldüğünü 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.

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: Uyumunu artırmada verem savaşı dispanseri çalışanlarının hastaya yaklaşımı ve hastayla kurdukları iletişimin 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.

Uyumu artırmada kolaylıklar: Sağlık kurumunun hastanın kolay ulaşabileceği yerde olması, gözetimli tedavinin hasta için en uygun yerde verilmesi gibi unsurlar bu kapsamda ele alınabilir.

Uyumu artırmada destekler ve ödüller: Hastaların hastaneye yatış ve tetkikleri ile dispanserde yapılan tetkiklerinin ücretsiz olması, ilaçlarının ücretsiz verilmesi önem taşır. İlaç içmeye gelmelerini sağlamak için otobüs bileti temini; hastaya ve ailesine erzak yardımı, para desteği; başka şehre kontrole giden hastalar için yol parası ve harçlık gibi çeşitli desteklerden yararlanılabilir; çeşitli ödüllendirmeler yapılabilir. Örneğin, düzenli DGT yürüten hastaya haftada bir ya da ayda bir erzak paketi verilebilir; tedavi bitiminde parasal ya da başka bir ödüllendirme yapılabilir. Düzensiz DGT yürüten hastalar da ödüllendirme ile düzenli ilaç yutar hale getirilebilir.

Verem savaşı dernekleri: Verem savaşı dernekleri, yaptıkları tanı ve tedavi hizmetlerinin yanında hastalara sosyal ve ekonomik destek olmalı, DGT uygulamasına destek amacıyla aynı ve nakti yardım, yol parası sağlamalıdır.

Yardım sağlayan diğer kuruluşlar: Sağlık Bakanlığı, valilik, kaymakamlık, il sağlık müdürlüğü, belediye, valilik ve kaymakamlıkların bünyesindeki sosyal yardımlaşma ve dayanışma vakıfları, dernek ve diğer vakıflar destek ve ödüllendirmede kaynak sağlayabilecek kurumlardır.

DGT'nin izlenmesi ve denetimi

DGT uygulamasını il sağlık müdürlüğü adına verem savaşı dispanseri hekimleri denetler.

Birinci basamakta tedavi edilen her tüberküloz 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 , ayda bir kez DGT gözetmeni ile dispanserde veya gözetmenin çalışma yerinde görüşür. 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 sayımı yapıp 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 il sağlık müdürlüğüne bildirilir. Ertesi gün de hastaya ulaşılamazsa, il sağlık müdürlüğünce temin edilen araçla olası adreslerde hasta aranır. Üçüncü gün de hastaya ulaşılamazsa, il sağlık müdürlüğü gereken önlemleri alır.

Bütün çabalara karşın hasta 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.

Dirençli TB nedeniyle ikinci seçenek TB ilacı alan hastalara ilaç içme düzeni nedeniyle ideali DGT'nin günde iki kez uygulanmasıdır. Bu hastalarda, ilaç yan etkilerinin fazla oluşu ve tedavinin çok daha uzun sürmesi nedeniyle tedaviyi terk oranları daha fazladır. Bu hastaların mutlaka doğrudan gözetimli tedavisi gereklidir. Hastanın tıbbi sorunları, tedaviye başlayan hastane ile birlikte çözülür. Dirençli TB tedavisi gören hasta, tedaviye başlayan hastanenin planına göre hastaneye kontrol için sevk edilir.

TEDAVİDE KONTROL MUAYENELERİ

Tüberküloz hastaları tedavileri süresince her ay kontrol edilir. Bu kontrollerde mutlaka 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 yakınmalarının ne kadar düzeldiği, yeni yakınmalarının olup olmadığı sorulur. Hastanın yeni kilosu öğrenilir. İlaç dozları gerekirse hastanın kilosuna göre yeniden düzenlenir.
- İlaç yan etkileri sorulur.
- Ek hastalıklarının durumu değerlendirilir.
- Fizik muayene bulgularında 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. En az alınması gerekli balgam tetkikleri Tablo 6'da verilmiştir. Her balgam tetkikinde yayma ve kültür yapılması gereklidir.

Tablo 6. En az alınması gereken balgam tetkik zamanları

	YENİ OLGU	NÜKS-TERKTEN DÖNEN
Tedaviye başlarken	Başlangıç	Başlangıç
Başlangıç dönemi sonunda	2. ay sonu	3. ay sonu
İdame döneminde	5. ay sonu	5. ay sonu
Tedavi sonunda	6. ay sonu	8. ay sonu

İdame tedaviye geçiş kararı tablolardaki bilgilere göre yapılır. Dirençli tedavi yapan merkeze hastayı göndermeye engel durum varsa hasta dirençli tedavi yapan merkezdeki uzmana danışılır.

Tablo 7. 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
NÜKS VE TEDAVİYİ TERKTEN DÖNEN OLGULARDA İDAME TEDAVİYE GEÇİŞ	
3. ay sonunda yayma (-)	İdame tedaviye geçilir
3. ay sonunda ya da sonrasında yayma (+)	Tedavi değiştirilmeden, hasta dirençli tedavi yapan bir merkeze gönderilir

Hastanın tedavisi sırasında dispanserde çözümlenemeyen tıbbi bir sorunla karşılaşıldığında hasta bir üst merkeze sevk edilir. Tedaviye karşın kliniği kötüleşen hasta ise dirençli tedavi yapan bir merkeze sevk edilmelidir.

Dispanserde bütün hastaların hangi gün kontrole geleceklerini takip etmeyi sağlayan bir sistem kullanılmalıdır. Bu bilgisayar temelli bir sistem olabilir ya da 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.

5.3. 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.

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 (35).

Minör yan etkiler:

İlaç kesmeyi gerektirmeyen yan etkilerdir.

- Hepatotoksisite dışı nedenlerle oluşan karın ağrısı, bulantı ya da iştahsızlık, rifampisine ya da diğer ilaçlara bağlı olabilir. İlaçları içme zamanını değiştirmek, dozları bölmek, yemek sonrası vermek gibi bazı yaklaşımlarla önlenabilirler.
- **Deri reaksiyonları:** Tüm TB ilaçları deri reaksiyonlarına neden olabilir. İzoniyaizid ve rifampisine bağlı eksfoliyatif dermatit dışında kalan deri reaksiyonları genellikle antihistaminiklerle geçebilir. Peteşiyal döküntü varlığında rifampisine bağlı trombositopeni olasılığı akılda tutulmalı ve trombosit sayısı bakılmalıdır (4).
- **Periferik nöropati:** Ayaklarda yanma hissi, çorap ve eldiven tarzı uyuşukluk şeklinde görülebilen nörolojik reaksiyonlar izoniyaizide 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 izoniyaizidle birlikte rutin olarak B6 vitamininin kullanılması önerilir. Yüksek doz

(>50mg) B6 vitamini (piridoksin) izoniyazidin kompetitif antagonistidir ve etkisini azaltır (36). Bazı B vitamini tabletlerinde B6 dozunun çok düşük (2mg) olduğu dikkate alınmalıdır.

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

Majör yan etkiler:

Bu yan etkiler, ilaçların geçici ya da sürekli kesilmesini ve sıklıkla hastanın hastaneye yatışını gerektirir.

- **Hipersensitivite (aşırı duyarlılık) 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 ateştir. Döküntü genellikle eritematöz ve kaşıntılıdır, maküler ya da papüler olabilir. Ekstremitelerden çok gövdeyi tutar. Yaygın (jeneralize) reaksiyonlarda, periorbital şişlik, konjunktivit, titreme, halsizlik, kusma, eklemlerde ağrı, baş ağrısı, yaygın lenfadenopati, albüminüri, hepatosplenomegali ve seyrek olarak geçici sarılık görülür. Müköz zarları da tutan ciddi ve hatta ölüme yol açan toksik epidermal nekrolizis (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 görülünce yapılması gerekenler: Hastaya verilen bütün ilaçları 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.

Tablo 8: Tüberküloz İlaçlarına Karşı Gelişen Cilt ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sorumlu İlacı Saptamak İçin Uygulanan Yaklaşım (kaynak 37'den uyarlanmıştır).

Gün	İlaç ve dozu
1	İzoniyaizid 50mg
2	İzoniyaizid 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 bağılı olabilir. Bu yakınması olan hastalarda tüm ilaçlar kesilmeli ve hemen görme muayenesine yollanmalıdırlar. Eğer sorumlu etambutol ise, bir daha asla verilmemelidir.
- **Hepatotoksisite:** Hastanede tedavi edilmesi önerilir. Karaciğere en çok toksik etki yapan ilaçlar izoniyaizid, pirazinamid ve rifampisindir. Her hastada, tedaviye başlamadan ALT, AST, alkalen fosfataz, bilirubin, kreatinin ve trombosit düzeyine bakılması önerilir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda, alkoliklerde, HIV pozitiflerde ve yaşlılarda hepatotoksisite riski daha yüksektir ve bu kişilerde tedavi sırasında belirli aralıklarla karaciğer enzimleri ve bilirubin takibi yapılması önerilir (1).

Toksisite semptomları; iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık olabilir. Transaminazlarda tedavi sırasında hafif artış, ciddi bir toksisite olmaksızın normalde de 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 sınır değerinin 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 (38).

İlaçların tamamı hemen kesilir. Tüberküloz tedavisi alan bir hastada ortaya çıkan hepatotoksisite, tüberküloz ilaçlarına ya da başka bir nedene bağlı olabilir. Transaminazların çok yüksek olduğu durumlarda ayırıcı tanıda viral hepatit de düşünülmelidir. İlaça 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 ve tedaviye başlanamazsa hasta bir göğüs hastalıkları uzmanına danışılır.

İkinci kez ilaca bağlı hepatotoksisite görülen hastalar, tedavi hemen kesilerek bir göğüs hastalıkları uzmanına yollanmalıdır. Hastanede yatırılarak verilecek tedavi için 3 ayrı öneri sunulmuştur:

- Bu hastalarda karaciğer fonksiyonları normale dönünce E, S başlanır. H ve R sırayla eklenir. H artan dozlarda (100, 200, 300mg) 2 gün aralarla artırılarak ve 2 günde bir karaciğer fonksiyon takibi ile verilir. Karaciğer fonksiyonları normal seyrederse, R (150, 300, 600mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir.
- Bu hastalarda karaciğer fonksiyonları normale dönünce E başlanır. H artan dozlarda (100, 200, 300mg) 2 gün aralarla artırılarak ve 2 günde bir karaciğer fonksiyon takibi ile verilir. Karaciğer fonksiyonları normal seyrederse, R (150, 300, 600mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir. Z (500, 1000, 1500mg) 2 günlük aralarla artırılarak eklenir.
- Bu konuda başka bir yaklaşım hepatotoksik olmayan bir tedavi (etambutol, streptomisin, ofloksasin, sikloserin) başlanıp transaminazlar ve bilirubin normale dönünce H ve R tek tek ve sırayla tam doz eklenebilir.

H ve/veya R eklenince hepatotoksik olmayan ilaçlardan sırayla sikloserin ve kinolon tedaviden çıkarılabilir.

Z içermeyen tedavi rejiminin süresi 9 aydır. H ya da R 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.**

Tedavi başlangıcında karaciğerde granülomatöz 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 çıkmasını 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** rifampisine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu ciddi reaksiyonların görülmesi durumunda rifampisin kesilir ve hastaya bir daha verilmez.

5.4. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN SONLANDIRILMASI

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 işaretler.

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

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

Neden tedavi sonuçlarını raporlamak gerekir? Verem savaşının başarısı için en önemli hedef, tüm hastaların tedaviyi başarıyla tamamlamasıdır. Yayma pozitif hastaların tedavilerini “kür” sağlayarak tamamlamak hedeflenir. Böylece morbidite azaltıldığı gibi, aynı zamanda topluma basil

saçan kaynak olgular da tedavi edilmiş olmaktadır. Bir ülkedeki tüberkülozun kontrolünde tedavi başarısı bu kadar önemli ise, bunun ölçülmesi gerekir. Bunun da tek yolu tedavi sonuçlarının raporlanmasıdır.

Kohort: Belirli bir özelliği ortak olan gruba kohort denilir. TB kohortu, belirli bir yıl içinde (01 Ocak – 31 Aralık) tedaviye alınan tüm hastaları tanımlar. Tedavi sonuçları raporlanırken 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 sonuçlarının üçüncü yılda raporlanması önerilmektedir. 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 tüberküloz tedavi sonuçlarını, yıllık raporlarında bu şekilde sunmaktadır.

Örneğin, 2010 yılında tedavisi başlanan tüm hastaların sonuçları, 2012 yılında raporlanacaktır. Çünkü, 2010 yılı ocak ayında tedavisi başlanan hastanın tedavi sonuçları 2011 yılı ocak ayında, 2010 yılı Aralık ayında tedavisi başlananların sonuçları 2011 yılının aralık ayında belli olacaktır. Böylece 2010 yılında tedavisi başlanan hastaların tümünün tedavi sonuçları 2012 yılında raporlanacaktır.

TEDAVİ SONUÇLARININ RAPORLANMASINDA KULLANILAN TANIMLAR

TB verilerini karşılaştırabilmek için standart terimler kullanılır. Tedavi sonuçları da bugün bütün dünya ülkelerinde benzer bir terminoloji ile raporlanmaktadır. Ülkemizde de DSÖ ve IUATLD tarafından önerilen altı temel tedavi sonucu tanımı aşağıda sıralanmıştır.

a. Kür: Başlangıçta balgam yayması pozitif hastada, klinik ve radyolojik iyileşmeyle birlikte birisi tedavinin idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez balgam yayması negatifliğinin gösterilmesidir (Kür tanımı, yayma negatif akciğer TB, tüm akciğer TB, tüm TB olguları için kullanılamaz, sadece yayma pozitif hastalar için kullanılır).

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 tüberküloz hastasının ölmesidir. Hasta, tüberküloza ya da tüberküloz dışı bir nedene bağlı olarak ölmüş olabilir. Her iki durumda da bu ölüm tüberküloz hastasının kayıtlarına ve tedavi sonuçlarının raporlanmasına ölüm olarak girilecektir. Eğer hasta hiç tedavi almadan ölmüş bir TB olgusu ise kayda geçirilir ve tedavi sonucu “ölüm” olarak kaydedilir (asıl ölüm nedeni biliniyorsa, Tüberkülozlu Hasta Defteri, VSD-10’da yorum bölümüne bu neden yazılmalıdır).

d. Tedavi başarısızlığı: Tedavisinin 5. ayı ve sonrasında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır. Pozitiflik ya tedavi süresince devam edebilir ya da negatifleşir ve yeniden pozitifleşebilir.

e. Tedaviyi terk: Tedavi sırasında tüberküloz hastasının iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır (bu grup, 2003 yılından önce kayıt sisteminde akıbeti meçhule ayrılan ve işbirliği yapmayan hastalar olarak tanımlanıyordu).

f. Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser bölgesine (ya da yurtdışına) gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur. Bu grup hastaların tedavi sonuçlarını nakil gittiği dispanser bildirecektir.

TB değil: Tedavi başlanmış fakat başka hastalık saptanmış ve TB olmadığı anlaşılmış hastalarda tedavi sonuçları ile tedaviye alınanların rakamlarını karşılaştırmada kullanılacaktır. Bu tanıma giren hastalar kohorttan çıkarılacaktır.

Tedavisi devam eden: Tedavi başlangıcından 12 ay sonra hastanın kayda alındığı dönemde başlanan tedavisi sürüyorsa bu grupta ele alınır. Bu bilgi, formun altına gerekçesi ile birlikte yazılır. Örneğin, aşırıduyarlılık nedeniyle H ve R kullanılamayan bir hasta ya da ÇİD-TB nedeniyle 12 aydan uzun süreli tedavi verilen bir hasta olabilir.

Hastanın nakil işlemleri:

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

- Hastaya, Tüberkülozlu 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 bunu ister.
- İlk dispanserde dosyası saklanır.

- İkinci dispanser de dosya fotokopisi ile birlikte nakil aldığı hastayı “nakil gelen” olarak kaydeder. 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.

“Yeniden tedavi”ye alınan olgular kayıtlarda nasıl bildirilecektir?

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. Bu hastalar uzman bir merkezde yeniden tedavisi başlandıktan sonra dispanser gözetiminde tedavisi için taburcu edildiklerinde, artık “yeni olgu” değil, “tedavi başarısızlığından gelen olgu” olarak yeni bir dosya ile kaydedilecektir. İlk dosyada tedavi sonucuna “tedavi başarısızlığı” yazılarak dosya kapatılır. Yeni bir dosya açılır, yeni ve eski dosyaları birlikte saklanır. Aynı şekilde tedaviyi terk eden hasta yeniden dispansere gelip tedavi başlandığında, önceki dosyası “tedavi terki” olarak kapatılır ve yeni dosya açılır.

5.5. TÜBERKÜLOZDA TEDAVİYE EK YAKLAŞIMLAR

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KORTİKOSTEROİD KULLANIMI:

Kortikosteroidler, TB tedavisinde genellikle akciğer dışı tüberkülozda gerekli olmaktadır. 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 perikarditte, kortikosteroid kullanımının kalbin konstriksiyonuna engel olduğu gösterilmiştir; yaşam süresini artırır ve perikardiyektomi ihtiyacını azaltır (39). TB perikarditte mutlaka verilmelidir.

Tüberküloz menenjitin üç döneminde de nörolojik sekelleri azalttığı gösterilmiştir. Erken verilmesi durumunda bu etkisi daha belirgindir. Özellikle üçüncü evredeki menenjitlerde yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (40, 41).

TB ilaçlarına aşırı duyarlılık olması durumunda kullanılabilir.

Çocukluk çağı tüberkülozunda, bronş çevresindeki ya da içindeki lenf bezlerinin yarattığı basıyı azaltmada kullanılabilir (42). Bunun dışında yüksek ateş ve dispne ile birlikte bulunan masif efüzyonlarda da kullanılabilir (43).

Akciğer (44) ve plevra tüberkülozunda (45,46) 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 tüberküloz 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 tüberküloz hastalarında tıbbi tedavi esastır. Hastaların özel beslenmesine gerek yoktur.

Tüberkülozlu hastaların önemli kısmında kilo kaybı olur. İştahsızlığın süresi, kilo kaybının miktarı ve hızı yanında kusma, ishal, sarılık gibi organik sorun olup olmadığı değerlendirilir. Normal yolla beslenemeyen hastalarda besleyici oral solüsyonlar ve gerekirse parenteral besleme yapılabilir. Hastanın kilosunun takibi önerilir.

5.6. ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ

GEBELER:

Tüberküloz 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 ilaç direnci olasılığının yüksek oluşu nedeniyle HRZE içeren rejimle 6 aylık tedavi yeterlidir. Eğer Z kullanılamazsa HRE ile 9 ay tedavi yapılır. İzoniiazid alan gebelerin günde 10 mg piridoksin (B6 vitamini) kullanmaları önerilir.

Yeni olgu tüberküloz tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi;
2 ay HRZE / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün.

EMZİREN KADINLAR:

Bütün ilaçlar emniyetli bir şekilde kullanılabilir. Tüberküloz 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 sağılan sütü bu dönemde bebeğe verilebilir (47). Sosyal koşulları uygun olmayan ailelerde ise anne ve bebek birarada kalabilirler ve annenin cerrahi maske takarak bebeğini emzirmeyi sürdürmesi önerilir. (TB'li anneden doğan bebekler için bkz. Sf.77)

ORAL KONTRASEPTİF KULLANAN KADINLAR:

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

KANITLANMIŞ KARACİĞER HASTALIĞI 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 miliyer 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 riskler 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)

BÖBREK YETMEZLİĞİ OLANLAR:

HRZ hemen tümüyle karaciğerden atılır. Bu nedenle genellikle böbrek yetmezliğinde kullanılmalarında sorun olmaz. Fakat böbrek yetmezliği olanlarda, kreatinin klirensine (KrKl) ve diyalize girme durumlarına göre ilaçların dozları ve veriliş aralıkları yeniden düzenlenmektedir. Daha önce kreatinin klirensinin 50 ml/dk üstünde oluşu, 10-50 ml/dk arasında ve 10 ml/dk altında oluşuna göre ilaçların doz aralıkları ve dozlarda değişiklik yapıyordu (48). Amerikan Toraks Derneği tarafından yayımlanan son tüberküloz tedavisi önerisinde ise dozları azaltmak yerine doz aralıklarını artırmak önerilmiştir (4). Tolere edebildikleri sürece standart dozlar verilir:

- Kreatinin klirensi 30ml/dk üzerinde ise standart tedavi sürdürülür; toksisiteden kaçınmak için serum kreatinin ölçümü yapılması gerekir.
- Kreatinin klirensi 30ml/dk'dan az olanlar ve hemodiyaliz 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 (4, 49). İlaç serum düzeyi bakılması ve E'nin oküler toksisite yapması nedeniyle yakın takip önerilir.
- Periton diyalizi yapılan hastalar için veri yoktur. Hemodiyaliz verilen hastalar gibi tedavi uygulanması önerilmiştir.

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

Hemodiyalize giren ve kreatinin klirensi <30ml/dk olan yeni olgularda önerilen tedavi;
 2ay HRZ_{3E₃} (2 ay günlük HR, haftada 3 gün ZE) / 4 ay HR , piridoksin 10 mg/gün
 İlaçlar diyaliz günleri diyalizden sonra verilir.

Tablo 9. Antitüberküloz İlaçların Böbrek Yetmezliğinde Kullanımı

İlaç	KrCl* <30 ml/dk veya hemodiyaliz durumunda öneriler
İzoniyazid	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.
Kapreomisin	
Ofloksasin	Doz aralığı arttırılmalıdır. 600-800 mg/gün/ haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.
Levofloksasin	Doz aralığı arttırılmalıdır. 600-800 mg/gün/ haftada 3 gün verilir. Günlük verilmesi önerilmez.
Moksifloksasin	Veri az olmakla beraber herhangi bir değişiklik yapılmadan kullanılabileceği belirtilmektedir (400 mg/gün).
Tiyonamidler (etyonamid, protionamid)	Günlük kullanılabilir. 250-500 mg /gün
Sikloserin	Kullanılması mutlaka gerekli ise serum düzeyi bakılması ve doz aralığının arttırılması önerilir. 250-500 mg/gün. Haftada 3 gün verilir, günlük verilmesi önerilmez.
PAS	Eğer kullanılacaksa granül formül şeklinde olan kullanılmalıdır (4 gr /12 saat).
Klofazimin	Kullanılabilir. 100-200 mg/gün.

SİLİKOTÜBERKÜLOZ:

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, S ile başlayıp, idamede H ve R kullanılan rejim ile 6 aylık tedavide nüks oranı %22 iken 8 aylık tedavi ile %6-7 nüks görülmüştür (50). Başka bir çalışmada 9 aylık tedavi bu grup hastada başarılı sonuç vermiştir (51). Bu nedenle silikotüberkülozda tedavi süresinin toplam 9 ay olması önerilir.

Yeni olgu silikotüberkülozlarda önerilen tedavi;

2 ay HRZE / 7 ay HR

İLAÇLARDAN BİRİNİN YA DA BİRKAÇININ KULLANILAMADIĞI DURUMLAR:

Tüberküloz 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).

H tedavide yoksa: Bu durumda, günümüzde 6 aylık tedavinin yeterli olmayacağı kabul edilmektedir (4, 26); 9-12 ay tedavi önerileri vardır (4); Türkiye’de 9 ay tedavi önerilir.

R tedavide yoksa: Başlangıç ve idame döneminde R hiç kullanılamazsa tedavi süresi en az 12 aydır; bu sürenin 18 ay olması yönünde uzman önerileri de vardır (4, 5, 34).

Z tedavide yoksa: Sterilizan aktivitenin yokluğu nedeniyle kabul edilen en kısa süre 9 aydır (34).

R ve Z tedavide yoksa: Bu hastalarda tedavi süresinin en az 18 ay olması gereklidir (34).

TEDAVİSİNİ 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, “tedaviyi terk” olarak tedavi sonucu kaydedilir ve hasta bulununca, “tedaviyi terkten 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 10'dan yararlanılabilir.

Tablo 10. Tedavisini aksatan yeni, nüks ve tedaviyi terkten dönen olgulara yaklaşım (Bu tablo, DSÖ'nün önerilerinden uyarlanarak hazırlanmıştır) (kaynak 52'den uyarlanmıştır).

Aldığı tedavi süresi	Ara verme süresi	Önerilen Tedavi (DGT UYGULAMASI BAŞLAT)
Süre önemsiz	<2 hafta	Tedaviye devam et (ara verme süresini tedaviye ekle)
≤2 ay	2–8 hafta	Tedaviye yeniden başla
>2 ay	2–8 hafta	Yayma (3 kez) negatif ise tedaviye devam et, ara verme süresini ekle Yayma pozitif ise aynı tedaviye yeniden başla
Süre önemsiz	>8 hafta	Yayma pozitif ise tedaviyi terkten dönen olarak yeniden kaydet ve tedaviyi terkten dönen hasta olarak değerlendirerek tedavisine başla (Bkz. Tedaviyi terkten dönenlerde tedavi, sayfa 27) Yayma (3 kez) negatif ise bir üst merkeze sevk edilir.

Tedavisini aksatmış hastada tedavi mutlaka doğrudan gözetimli olarak yürütülmelidir.

HIV ENFEKSİYONU VE TB:

HIV enfeksiyonu ve TB birbirlerini artıran bir etki yapmaktadır. HIV enfeksiyonu, tüberkülozda enfeksiyondan hastalık gelişimini artırmaktadır. Tüberküloz hastalığı da HIV enfeksiyonu olan kişinin durumunu kötüleştirmektedir.

Klinik ve radyoloji: Erken dönem HIV enfeksiyonunda tipik reaktivasyon tipi TB klinik ve radyolojik bulguları görülürken; ilerlemiş HIV enfeksiyonunda TB kliniği tipik değildir ve radyolojik olarak normal bulgular, yaygın bir tutulum, orta ve alt zon infiltrasyonları görülebilir, kavite nadirdir, lenf bezi büyümeleri görülebilir. Akciğer dışı tutulum, lenf bezi tutulumu olur ve bazen çok yaygındır; plevra efüzyonu, perikard

efüzyonu, menenjit, miliyer tutulum şeklinde görülebilir. Beyinde ve değişik organlarda abseler olabilir.

Tanıda bakteriyolojik inceleme sonuçları esastır. İlerlemiş HIV enfeksiyonu durumunda TDT genellikle negatiftir. Hastanın bakteriyolojik pozitiflik oranları, HIV negatif hastalardan farklı değildir.

Bildirim: Tüberküloz tanısı konulan HIV pozitif her hastanın bildirimi il sağlık müdürlüğüne tanı konulduğu gün yapılır.

Tedavide, standart tedavi ve standart süreler yeterlidir. Aralıklı (intermitan) tedavi uygulanan ülkelerde idame tedavide haftada iki doz uygulanması önerilmemektedir. Bunun dışında, hastanın dirençli TB olması durumunda tedavi etkisiz kalabilir ve hastanın yaşamını tehdit edebilir; bu nedenle hızlı ilaç duyarlılık testi her hastada istenmelidir. HIV pozitif hastada antifungal ilaçlar ve antiretroviral ilaçlarla antitüberküloz ilaçların etkileşimleri ciddi sorunlar doğurabilir. Tedaviye bağlı deri reaksiyonları, kaşıntılar, müköz zarların tutulması, gastrointestinal yakınmalar gibi yan etkiler daha fazladır. Bu hastalarda daha fazla paradoks reaksiyon görülür ve TB hastalığının kötüleştiğini düşündürebilir. HIV ve TB hastasının tedavisinde HIV konusunda uzman bir merkez ile birlikte çalışılmalıdır.

Tüberküloz dışı mikobakterilerle hastalanma, çok ilerlemiş HIV'li hastalarda görülür ve TB'den daha seyrek görülür.

Paradoks reaksiyon var ve tablo hafif ise, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla semptomatik tedavi yapılır. Ciddi reaksiyonlarda ise prednizon ya da metilprednizon 1mg/kg dozda başlanıp, bir iki haftadan sonra dozunun yavaş şekilde azaltılması önerilmektedir. HIV ve TB varlığında hem antiretroviral tedavi (ART) hem de TB tedavisine devam edilir. Steroidin hastane yatışını kısalttığı ve performans skorunu iyileştirdiği gösterilmiştir (53).

HIV ve TB konusunda Türkiye'de Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı'nca yapılması önerilen çalışmalar şunlardır:

- HIV enfeksiyonu ve TB'si olan hasta bildirimlerinin toplanması, sürveyans yapılması,
- HIV-TB hastalarında TB ve ART tedavisi ve korunma konusunda ayrıntılı bir rehber oluşturulması.

6

İlaça Dirençli Tüberküloz

Ülkemizde ilaca dirençli tüberküloz hastalarının tedavisi uzun yıllardır yapılmaktadır. İlaç direnci olan olguların tedavisi, bu konuda uzmanlaşmış dirençli TB tedavisi yapan merkezlerde yapılmaktadır.

İlaça dirençli tüberküloz yönetimi de ulusal tüberküloz 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, ikinci seçenek TB ilaçlarının düzenli teminini ve dağıtımını, ilaç direnci olan hastaların program çerçevesinde gözetimli tedavisini, bu hastaların kayıt ve değerlendirmesini içermektedir.

Ülkemizde ikinci seçenek TB ilaçları da bulunmaktadır ve Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz sağlanmaktadır.

TB tedavisindeki temel ilkeler ilaca dirençli TB hastalarında da geçerlidir. En önemli konu, kür sağlayıcı bir tedavi rejimine başlayıp gözetimli olarak sürdürmek ve hastayı düzenli izleyip tedavisini tamamlamaktır. Bunun için tedaviye başlayan ve kararları veren ilgili uzman hastane ile verem savaşı dispanseri ve il sağlık müdürlüğü sıkı bir işbirliği yaparlar.

Uzun süreli tedavi ve takipleri yapan hastaneye gidip gelmeler nedeniyle hastanın ve ailesinin sosyal ve ekonomik desteğe ihtiyacı vardır.

- Herhangi bir TB hastasında kür sağlayacak rejim konusunda şüphe varsa, hastaya zarar vermemek için dirençli TB tedavisi yapan uzmanlaşmış bir merkeze sevk etmek en uygun davranıştır. İkinci seçenek ilaçlarla tedavi, hastanın iyileşmesi, kür sağlanması için son şansıdır.
- **Dirençli TB hastalarının tedavilerinin mutlaka gözetimli olarak yürütülmesi gereklidir.** İkinci seçenek ilaçlar kullanılıyorsa, günde iki seferde ilaçlar içirildiğinden, günde iki kez DGT uygulanmalıdır.
- Bunun için, bu hastaların tedavisine başlayan ve kontrollerini yapan kurumlar ile ilgili dispanserler arasında çok sıkı bir işbirliği gereklidir.

6.1. İLAÇ DİRENCİ GELİŞİMİ MEKANİZMASI

İlaç direnci, tüberküloz basilinin genetik mutasyonları sonucu oluşur. Doğada, bu mutasyonlar son derece düşük oranda ortaya çıkar. Tedavide yapılan hatalar nedeniyle bu mutasyonlar, klinikte anlamlı oranlarda görülür. Tedavideki hatalar, standart ilaç rejimlerinin kullanılmaması, yetersiz ilaç kombinasyonu ve dozları, düzensiz ilaç kullanımı, kullanım süresi geçmiş ya da uygun koşullarda saklanmamış ilaçların kullanımı gibi insan ürünü hatalar, klinikte dirençli tüberkülozun ortaya çıkmasına neden olur. Dirençli tüberküloz hastaları da basili bulaştırmaktadır; basiller dirençli olduğu için bu basili alıp hastalananlarda da ilaca dirençli tüberküloz görülmektedir. Bu nedenle dirençli tüberküloz, sadece o hastanın sorunu olmayıp aynı zamanda toplum sağlığını tehdit eden bir sorundur.

6.2. İLAÇ DİRENCİ TANIMLARI

Tablo 11. İlaç direnci ile ilgili tanımlar (24).

İlaca dirençli olgu	En az bir tüberküloz ilacına dirençli basille hastalanmış olgu.
Yeni olgularda ilaç direnci (önceki adlandırması, primer ilaç direnci)	Yeni olguda, yani daha önce tüberküloz ilacı kullanmamış ya da bir aydan daha az süre kullanmış hastada görülen ilaç direnci.
Tedavi almış olgularda ilaç direnci (önceki adlandırması, edinsel ya da sekonder 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)
Çok ilaca direnç (ÇİD)	Hem izoniyazide hem de rifampisine direnç olmasıdır. Birlikte başka ilaç direnci de olabilir.
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.

6.3. İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZDA TANI

İLAÇ DİRENCİNDEN ŞÜPHELENMEK:

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

1. Tedavi başarısızlığı olan olgu
2. Kronik olgu (nüks ve tedavi terkten dönen hastada tedavi başarısızlığı)

3. Tedavinin üçüncü ayının sonunda hala yayma pozitif hasta
4. Nüks ya da tedaviyi terk etmiş hasta
5. Düzensiz tedavi almış hasta
6. İlaç duyarlılık testinde rifampisin direnci olması
7. İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkeleri)
8. Dirençli TB hastası ile temas öyküsü olması
9. Önceden tedavi görmüş (nüks, tedaviyi terk etmiş, tedavisi başarısız olmuş, kronik) bir hasta ile temas öyküsü olması durumlarında ÇİD/YİD-TB'den şüphelenilir.

ÇİD/YİD-TB şüphesi olan hastalar, bu hastaların tedavileri konusunda karar veren dört eğitim tipi göğüs hastalıkları hastanesinden birisine sevk edilir (Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa ve İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri). Bu hastanelere dirençli TB tedavi merkezleri de denilebilir. Sevk edilirken il sağlık müdürlüğü ve VSDB'ye bildirim yapılr. Bu bilginin içerisinde hastanın kimlik bilgileri, T.C. kimlik numarası, sevk nedeni, sevk eden kurum, sevk tarihi ve doktor adı yer alır. Sevk edileceği hastaneden randevu alınır; halen ARB pozitif ise ambulansla sevk edilir. Sevk sırasında, bütün tüberküloz tanı, tedavi ve takip kayıtlarının fotokopileri verilir. Kayıtlar arasında hastanın en azından VSD kayıtlarının tümü, DGT takip formları, laboratuvarıdan gelen ilaç duyarlılık testi sonuçları olmalıdır.

İLAÇ DUYARLILIK TESTİ (İDT) KİMLERE YAPILMALIDIR?

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

Yukarıda sayılan ilaç direncinden şüphelenilen hastalar için mutlaka İDT yapılmalıdır.

ÇİD-TB şüpheli hasta, dirençli TB tedavisi yapan merkeze geldiğinde, elinde son bir ayda bakılmış İDT yoksa:

- Moleküler yöntemle tür belirlenir.

- Hızlı R ya da HR direnci moleküler yöntemle çalışılır.
- Kültürde üreterek hızlı HRSE duyarlılığına bir ay içinde bakılır.
- Bütün laboratuvar sonuçlarının raporlanmasında, laboratuvarın yapılan kalite kontrolünde başarılı olup olmadığı yazılı olarak yer alır.

Aşağıdaki şartlarda ikinci seçenek TB ilaçlarına ve Z'ye duyarlılık testi istenir (iki görüş vardır):

Birinci görüş:

- Daha önceden ikinci seçenek TB ilacı almış hastalar
- ÇİD-TB tedavisi sürerken altı ayda kültür negatifleşmemiş hastalar
- ÇİD-TB tedavisi alırken yan etki nedeniyle tedavi rejimi değişikliği yapılması gereken ÇİD-TB hastaları
- Düzensiz ÇİD-TB tedavisi alan hastaların ya da tedavi başarısızlığı olan ÇİD-TB hastalarının temashıları
- YİD-TB oranı yüksek olan ülkelerden gelen ÇİD-TB hastaları

İkinci görüş:

- R direnci olan tüm hastalarda
- ÇİD-TB tedavisi başlanan tüm hastalarda ikinci seçenek TB ilaçlarına ve Z'ye duyarlılık testi istenir.

ÇİD-TB TEDAVİ KARARI:

ÇİD-TB şüphesi ile sevk edilen hastaya, dirençli tedavi yapan merkezde karar verilir. Değerlendirme şu şekilde yapılır:

1. Önceki tedavi öyküsü, tedavi sırasındaki klinik, radyolojik ve bakteriyolojik seyri, kültür sonuçları, ilaç duyarlılık test sonuçları, düzenli ilaç içip içmediği (DGT formları incelenerek) bilgileri hastadan ve kayıtlarından (dispanser, hastane ve diğer kurum kayıtları) öğrenilir ve kaydedilir.
2. Kaynak olgu varsa, onun da kayıtları ve tedavi öyküsü, klinik-radyolojik-bakteriyolojik seyri, İDT sonuçları ve tedavi sonuçları öykü ile ve kayıtlar incelenerek öğrenilir ve yazılır.
3. Tedavinin üçüncü ayında ve sonrasında yayma pozitifliği ile gelen hastada, DGT formu da incelenerek ilaçlarını düzenli içmedi ise ya da yetersiz tedavi aldı ise hastanın tedavisini tamamlaması için yakın takip

altında standart rejimle devam edilir. Hastanın moleküler R ve HR direnci istenebilir ve hızlı İDT sonuçları ile yeniden değerlendirilir.

4. Hastalık yaygınsa geç negatifleşme olabilir. Ya da hasta yayması pozitif, kültürü negatif seyrediyor olabilir. Klinik ve radyolojik iyileşmesi varsa, aynı tedavi sürdürülerek kültür sonuçları beklenir.
5. Klinik kötüleşme nedeniyle ya da tedavinin üçüncü ayı ve sonrasında yayma pozitif olarak sevk edilen hasta [Klinik kötüleşme, tedavi altında tüberküloz 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]:
 - 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 kültürü istenir.
 - c. Hastadan moleküler tür tayini ve HR duyarlılık testi istenir.
 - d. Klinik kötüleşme tüberküloza bağlı ise moleküler İDT ile R direnci saptanırsa ÇİD-TB tedavisi başlanabilir. Hızlı İDT sonucu beklenir.
 - e. Moleküler İDT ile HR duyarlı ise, tedaviye devam edilir ve ayda 2-3 kez alınan yayma ve kültür ile yakın takip yapılır. Hızlı İDT sonucu beklenir.
6. Tedavi başarısızlığı olan yeni olgular:
 - a. Tedavi başarısızlığı yanında İDT sonucu yoksa;
 - i. Önceki kültür sonuçlarına bakılır.
 - ii. Basil tür tayini ve moleküler HR direnci yapılır.
 - iii. Moleküler İDT ile HR direnci saptanırsa ÇİD-TB tedavisi başlanır. Hızlı İDT sonucu beklenir.
 - iv. Moleküler İDT ile HR duyarlı ise, tedaviye devam edilir ve her ay 2-3 kez alınan yayma ve kültür ile yakın takip yapılır.
 - b. Tedavi başarısızlığı yanında İDT sonucu varsa ve HR duyarlı ise;
 - i. Önceki kültür sonuçlarına bakılır.
 - ii. Basil tür tayini ve moleküler HR direnci yapılır. Hızlı İDT sonucu beklenir.

iii.Hastanın düzenli ilaç içip içmediği daha ayrıntılı öğrenilmeye çalışılır.

iv.Klinik ve radyolojik bulguları, düzenli tedaviyle iyileşmiyorsa ÇİD-TB tedavisine yine de başlanır.

v.Klinik ve radyolojik bulguları düzelen ve düzenli tedavi almış hastada tedaviye devam edilir ve her ay 2-3 kez alınan yayma ve kültür ile yakın takip yapılır.

c. Tedavi başarısızlığı yanında İDT sonucu varsa ve HR direnci varsa;

i.Önceki kültür sonuçlarına bakılır.

ii.Basil tür tayini ve moleküler HR direnci yapılır.

iii.ÇİD-TB tedavisi başlanır.

7. Kronik olgular:

a. Basil tür tayini ve moleküler HR direnci yapılır.

b. ÇİD-TB tedavisi başlanır.

c. Hızlı İDT sonucu istenir.

8. Nüks ya da tedaviyi terk etmiş hasta,

9. İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkelerinden gelmişse),

10.Dirençli TB olan bir hasta ile temas öyküsü olması,

11.Önceden tedavi görmüş (nüks, tedaviyi terk etmiş, tedavisi başarısız olmuş, kronik) bir hasta ile temas öyküsü olması:

a. Bu dört grup (8-9-10-11. maddelerde izah edilen) hastada, standart tedavi başlanır.

b. Moleküler HR duyarlılık testi ve tür tayini yapılır. Hızlı İDT yapılır.

c. İDT sonucunda ÇİD-TB saptanırsa ikinci seçenek ilaç tedavisi düzenlenir.

12.ÇİD-TB saptanarak gelmiş hastada:

a. Moleküler yöntemle tür tayini yapılır ve HR direnci çalışılır.

b. Yeni olguda ilk ay içinde ÇİD-TB raporlanırsa (aşağıda önerilen yaklaşımlar uzman görüşüdür, bu konuda ileri çalışmalara gerek vardır. Aşağıdaki kararlardan herhangi birisi verilerek hasta tedavi edilebilir):

- i. Genel durumu iyi ise (iki görüş vardır)
 - Almakta olduğu HRZE tedavisine devam edilir, yakın takip yapılır ya da
 - HRZ ve duyarlı olduğu 4-5 ilaçtan oluşan bir tedavi rejimi verilir.
- ii. Genel durumu kötü/ölümcül ise bu direnç sonucunu dikkate alarak duyarlı olduğu en az 4-5 ilaçla tedavi verilir.
- c. Yeni olguda ilk aydan sonra ÇİD-TB raporlanırsa:
 - i. Hastanın tedaviye yanıtı, klinik-radyolojik-bakteriyolojik açılardan değerlendirilir. Tedavi yanıtı iyi ise;
 - HRZE kesilmeden tedaviye devam edilir. Tedavi süresi 9-12 aydır.
 - Hasta klinik ve bakteriyolojik olarak yakın takibe alınır. Her ay 3 balgam tetkiki (yayma ve kültür) önerilir.
 - ii. Tedavi yanıtı kötü ise ÇİD TB tedavisine geçilir.

6.4. İLAÇ DİRENCİ OLAN OLGUDA TEDAVİ

ÇİD DIŞI İLAÇ DİRENCİ DURUMLARINDA TEDAVİ

- S, E ya da SE direnci varlığında standart tedavi verilir.
- ÇİD-TB dışı H direncinde idame döneminde aşağıdaki yaklaşımlardan birisi seçilir (iki görüş vardır):
 - ✓ İdamede HRE kullanılır ve tedavi süresi 9 aya tamamlanır ya da
 - ✓ HR ile idame verilir ve tedavi süresi 6 aya tamamlanır.
- İlaç duyarlılık testinde rifampisin direnci olması: Moleküler HR direnci istenir. Hızlı otomatize İDT istenir. R direnci olan hastada aylık 2-3 kez balgamla takip yapılır. Bu hastalarda aşağıdaki tedavilerden birisi seçilir:
 - ✓ ÇİD-TB dışı R direnci saptandığında idame döneminde de HRZE kullanılarak toplam tedavi süresi 12 aya tamamlanır. Eğer R direnci ilk ay içinde saptanırsa, başlangıç dönemi HRZES olarak verilir ya da
 - ✓ HR ile idame verilir ve tedavi süresi 6 aya tamamlanır.

ÇİD-TB TEDAVİSİ

ÇİD-TB hastalarının ikinci seçenek TB ilaçları ile tedavisi, dirençli TB tedavisi yapan merkezlerde yürütülmelidir. Ülkemizde bu konuda İstanbul, Ankara ve İzmir'deki 4 göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi görevlendirilmiştir. Bu merkezler, TB hastalarını değerlendirmede, doğru tedavi rejimini belirlemede, yan etkilerle başetmede bilgi ve deneyime sahiptirler. Ayrıca, bu merkezlerin hastaları uzun süre yatırmak ve cerrahi uygulamak için olanakları vardır.

Tedavi prensipleri

- 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. (ilaç 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. TB basiline karşı etkisi sınırlı olan bir grup ilaç deneysel ilaç olarak kabul edilir). İlaçların belirlenmesi başlığı altında yer alan 5 grup ilaçtan tedavi rejimi belirlenir. Çapraz ilaç direnci dikkate alınmalıdır. İlaç dozları hastanın kilosuna göre ayarlanır.
- Ülkemizde ÇİD-TB hastasının tedavisinde ikinci bir yaklaşım da; standart tedavi rejimi olarak, ilaç duyarlılık testindeki direnç durumundan bağımsız, daha önce kullanmadığı biri kinolon, birisi parenteral olmak üzere 5 ilaçlı bir tedavi rejimi kullanılmaktadır.
- Başarılı bir tedavi için hastanın beslenme durumu değerlendirilir ve gerektiğinde desteklenir.
- Hastaya ve ailesine sosyal ve ekonomik destek sağlanır.
- Hastanın her doz ilacı DGT ile verilir. İlaçlar günde en az 2 seferde içirilir.
- Bu tedavi uzun sürelidir; kültür negatifleştikten sonra kabul edilen süre 18-24 ay tedavidir. Uzun süreli hasta yatışı gerekebilir. Tedavinin evreleri Tablo 12'dedir.

Tablo 12. ÇİD-TB tedavisinin evreleri

	Süre	Özellikler
Başlangıç dönemi	En az 6 ay süresince balgam yayma ve kültürleri sürekli negatif olana kadar	• Yan etkilerin yakın takibi • En azından beş ilaç • Enjektabl ilaç içeren rejim
İdame dönemi	Kültür negatifleştikten sonra 18-24 ay daha tedavi sürdürülerek toplam süre belirlenir	• Daha az yan etki • Genellikle sadece oral ilaçlar

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

İlaçların belirlenmesi:

DSÖ tarafından TB ilaçları 5 gruba ayrılarak, ÇİD-TB tedavisi için öneriler belirtilmiştir (54).

Grup 1- Birinci seçenek oral antitüberkülozlar: İzoniiazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid. Bunlardan duyarlı olanlar tedavide kullanılır.

Grup 2- Parenteral antitüberkülozlar: Streptomisin, kanamisin, amikasin, kapreomisin. Bu ilaçlardan bir tanesi kullanılır.

Grup 3- Fluorokinolonlar: Ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin. Bu gruptan bir ilaç kullanılır.

Grup 4- Oral bakteriyostatik ikinci seçenek ilaçlar: Etyonamid, protionamid, sikloserin, terizidon (benzer ilaçlar olduklarından etyonamid ve protionamid'den birisi, sikloserin ve terizidon'dan birisi kullanılır), PAS. Bu ilaçlar, ilk üç gruptan seçilen ilaçlara eklenir.

Grup 5- Etkinliği şüpheli ilaçlar: Klofazimin, linezolid, amoksisilin-klavulonat, thiasetazon, imipenem/cilastatin, yüksek doz izoniiazid, klaritromisin. Eğer ilk dört gruptan ilaçlarla yeterli bir rejim oluşturulamazsa bu gruptan ilaçlar eklenir.

Tedaviye başlamadan önce yapılacaklar:

- Hastanın, ayrıntılı klinik öyküsü, 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. Cerrahi tedavi planlaması açısından gerek duyuluyorsa ya da başka endikasyon varsa toraks tomografisi çekilir.
- Tiroid fonksiyonları, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, odyogramı istenir. HIV, hepatit belirteçleri, doğurgan çağıdaki bayan hastada gebelik testi istenir.
- 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.

Cerrahi tedavi:

- ÇİD-TB tedavisinde tıbbi tedaviye ek olarak cerrahi tedavi yapılabilir. Cerrahi tedavi yardımcıdır.
- Cerrahi müdahale için, lokalize hastalık olması, lezyonun operasyonla çıkarılabilecek 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 ve post-operatuvar solunumun yeterli olması gerekir. Bu amaçla, toraks bilgisayarlı tomografisi, solunum fonksiyon testi (SFT) ve gerekirse post-operatuvar 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmi (FEV1) belirlemede perfüzyon sintigrafisi yapılır.
- Tedavide bakteriyolojik yük minimuma indiği zaman, genellikle tedavinin 3-4. ayları tercih edilir.
- ÇİD-TB cerrahisini, ÇİD-TB cerrahisinde uzman bir ekibin yapması gerekir.
- Cerrahi işlemde lop ya da akciğerin bütünlüklü rezeksiyonu tercih edilir. Cerrahi sonrası tıbbi tedavi sürdürülür.

Hasta uyumunun sağlanması:

- ÇİD-TB tedavisi alan hastalara günde en az 2 kez ilaç içirtilir. İlaçların tümü DGT ile içirtilir.
- Hastanede servis hemşiresi DGT yapar.

- Hastaneden taburcu olan hastanın DGT gözetmeni ilgili VSD tarafından belirlenir. DGT günde 2 kez uygulanır. DGT uygulaması düzenli denetlenir.

Kontroller:

- Başlangıç döneminde (parantral tedavide) hasta her ay, idame döneminde iki ayda bir tedaviye başlanan hastanede kontrole çağrılır.
- Başlangıç dönemindeki aylık kontrollerde, 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.
- İdame dönemindeki kontrollerde odyometri dışındakiler yapılır.
- Kontrollerde gerekirse hasta kısa ya da uzun süreli yatırılabilir.

Tedavinin sürdürülmesinde VSD'nin görevleri:

- ✓ Hastaneden gelen bilgilerin hasta dosyasına işlenmesi,
- ✓ DGT'nin sıkı bir şekilde yapılması,
- ✓ Sosyal, ekonomik ve psikolojik destek sağlanması,
- ✓ Yan etkileri olan hastanın tedavisi ya da sevk,
- ✓ Aylık semptom 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.

Tedavi süresi:

İkinci seçenek TB ilaç tedavisinin süresi hakkında bilimsel kanıtlar yetersizdir. Uzman görüşlerine göre, bu hastaların tedavisi, **kültür negatifleşmesini izleyerek 18-24 ay daha sürmelidir.**

İkinci seçenek tüberküloz ilaçları ile tedavi sonlandırılırken kullanılan tanımlar (Kaynak 54'ten uyarlanmıştır):

- **Kür:** İkinci seçenek TB ilaç tedavisini protokole uygun olarak yeterli süre kullanan bir hastada tedavi tamamlandığında, son 12 ay içinde, 30 gün aralıklarla alınmış en az 5 balgam kültürü negatif ise kür kabul edilir.
- **Tedaviyi tamamlama:** İkinci seçenek TB ilaç tedavisini protokole uygun olarak yeterli süre kullanan bir hastada tedavi tamamlandığında kür için gereken bakteriyolojik sonuçlar yok ise tedaviyi tamamlama kabul edilir.

- **Ölüm:** İkinci seçenek TB ilaç tedavisi sırasında herhangi bir nedenle hastanın ölmesidir.
- **Tedavi başarısızlığı:** Tedavinin son 12 ayında iki ya da daha fazla kültürün ya da son üç kültürden birisinin pozitif bulunmasıdır. (Tedavi yanıtının kötü olması ya da tedavinin yan etkileri nedeniyle tedavinin erken sonlandırılması kararı verilmesi de tedavi başarısızlığı kabul edilir.)
- **Tedaviyi terk:** İkinci seçenek TB ilaç tedavisi alan hastanın tıbbi onay olmadan herhangi bir nedenle 2 ay ya da daha uzun süre tedaviye ara vermesidir.
- **Nakil giden:** İkinci seçenek TB ilaç tedavisi alan bir hastanın başka bir VSD'ye (ya da yurtdışına) nakil edilmesidir.

Tablo 13. İkinci Seçenek TB İlaçlarının Yan Etkileri

İlaç	Normal erişkinde günlük doz	Önerilen düzenli izlem	Yan etkiler
Amikasin (AMK) Kanamisin (KAN) Kaproemisin (KAP)	15 mg/kg, (maksimum 1gr) (AMK: İV; KAN, KAP: İM)	Vestibüler fonksiyon, odyometre, kan üre nitrojeni, kreatinin, elektrolitler	İşitme, vestibüler ve böbrek toksisitesi. Mümkünse gebelikte kullanılmaz
Etyonamid (ETH) Protionamid (PTH)	15-20 mg/kg, (2 dozda) (maksimum 1gr)	Karaciğer enzimleri, glukoz, TSH	Gastro-intestinal rahatsızlık, hepatotoksisite, nörotoksisite, endokrin etkiler, hipoglisemi. Gebelikte kullanılmaz
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)		
Levofloksasin (LEV)	500-1000 mg (1 dozda) (<5 yaş, 15-20mg/kg, iki dozda; ≥5 yaş 10mg/kg, bir dozda)	Karaciğer enzimleri, semptomlar	Gastro-intestinal rahatsızlık, baş ağrısı, anksiyete, titremeler. Gebe kadınlarda ya da büyüyen çocuklarda kullanmayın.
Moksifloksasin (MOKS)	400 mg (1 dozda)		
Rifabutin (RBT)	5 mg/kg (300 mg) (tek dozda)	Karaciğer enzimleri, tam kan sayımı	Karaciğere toksisite, 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
Thiasetazon (THI)	150 mg	Cilt döküntüleri, ototoksikite	Bulantı, kusma, diyare, cilt döküntüleri, eksfoliyatif dermatit, karaciğer yetmezliği

6.5. ÇİD-TB TEMASLILARI

ÇİD-TB hastalarının 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 saptanmayanlarda; özellikle bağışıklığı baskılanmışlar ve 5 yaş altındakilerde olmak üzere temaslılarda TDT 5 mm ve üzerinde bulunursa koruyucu tedavi önerilir. ÇİD-TB temaslısı kişilerde koruyucu tedavinin etkinliği ile ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur. Yapılan diğer çalışmalarda H etkisiz bulunurken (55), ilaç direncini dikkate alan bir tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir (56).

Koruyucu tedavi için ÇİD-TB temaslılarında duyarlı iki oral ilacın kullanılması önerilmektedir. Süre olarak 6-12 ay önerilir. Bu tedavinin etkinliği çok iyi bilinmemektedir. Bu ilaçların yan etkilerinin fazla olması,

ilacı kullanan kişilerin iyi eğitilmesini ve yan etkilerin yakın izlemini gerekli kılmaktadır. Bu nedenle, koruyucu tedavi alsın almasın bütün temashıların 2 yıl düzenli aralıklarla (3., 6., 12., 24 aylarda) izlenmesi önerilir.

6.6. TÜRKİYE’DE ÇİD/YİD-TB KONTROLÜ

ÇİD/YİD-TB hastaları, verem savaşının 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 tedaviyi terk etme 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.

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 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 ÇİD/YİD-TB tedavisi başlanması zorunlu ise tedaviye başlamadan ÇİD/YİD-TB konusunda uzman bu 4 hastaneden birisinden konsültasyon yapılması gereklidir. Yukarıda belirtilen 4 eğitim tipi göğüs hastanesi dışında en az 20 tüberküloz yatağı olan ve yılda 10’un üzerinde ÇİD/YİD-TB tedavisi verebilecek olan üniversite hastanesi de ÇİD/YİD-TB tedavisi yapabilir.

ÇİD/YİD-TB HASTALIĞINDAN ŞÜPHELENME, SEVK VE SEVK BİLDİRİMİ

ÇİD/YİD-TB’den şüphelenilmesi gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır,

1. Tedavi başarısızlığı olan ya da kronik hasta,
2. Tedavinin üçüncü ayında hala yayma pozitif hasta,
3. Nüks ya da tedaviyi terk etmiş hasta,
4. Düzensiz tedavi almış hasta,
5. İlaç duyarlılık testinde rifampisin direnci olması,
6. İlaç direnci yüksek yerde bulunmuş hasta (özellikle eski Sovyetler Birliği ülkelerinde),

7. Dirençli TB hastası ile temas öyküsü olması,
8. Önceden tedavi görmüş (nüks, tedaviyi terk etmiş, tedavisi başarısız olmuş, kronik) bir hasta ile temas öyküsü olmasıdır.

ÇİD/YİD-TB şüphesi olan hastalar, bu hastaların tedavileri konusunda karar veren 4 eğitim tipi göğüs hastanesinden birisine sevk edilir. Verem savaşı dispanseri hekimi ile göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ya da diğer uzman hekimlerin, bu hastaları dirençli TB tedavisi yapan dört hastaneden birisinden randevu alarak, halen ARB pozitif ise ambulansla sevk etmeleri gerekir. Hastanın olduğu ilin sağlık müdürlüğüne bu hastanın sevk edildiği bildirilir. Bu bildirimde hastanın kimlik bilgileri, sevk nedeni, sevk eden kurum, sevk eden doktor adı, sevk edildiği yer ve sevk tarihi yer alır. İl sağlık müdürlüğü aynı gün, sevk edilen hasta ile ilgili bu bilgileri VSDB ÇİD/YİD-TB birimine iletir.

Hasta, ÇİD/YİD-TB tedavi merkezine sevk edilirken, önceki tedavi kayıtları, dispanser kayıtları, hastane epikrizleri ve İDT sonuçlarının bir kopyası birlikte gönderilir.

Sevk kararı verilen hastanın bildirimi il sağlık müdürlüğüne gelince, sevk için kayıt tutulur. Kayıta, başlangıç bilgisi olarak hastanın kimlik bilgileri, sevk nedeni, sevk eden kurum ve doktor adı, sevk tarihi, sevk edildiği yer; sonradan doldurulacak bilgi olarak da, sevki yapan kurumdan gelen bilgi ile sevkin sonucu ve sonuçlanma tarihi yer alır. Sonuçlar; “hasta hastaneye yattı, öldü, kayıp oldu, hastane yatışa gerek görmedi” olabilir. Başka bir sonuç bilgisi de, hasta için hastanede verilen tedavi kararıdır; hangi ilaç tedavisine karar verildiği yazılır. Sevk sonuçları, verem savaşı dispanseri tarafından il sağlık müdürlüğü aracılığıyla VSDB ÇİD/YİD-TB birimine iletir.

ÇİD/YİD-TB şüpheli hasta için özel bir form kullanılır. Bu formun birinci bölümünde sevki yapan hekimin dolduracağı bilgiler olur. İkinci bölümde de sevk edilince gittiği uzman doktor tarafından doldurulan sevk sonuçları yazılır.

HASTANEDE ÇİD/YİD-TB HASTASININ YATIŞI, TEDAVİ KARARI VE BİLDİRİMİ

ÇİD/YİD-TB hastasının yatacağı hastanedeki odaların tek kişilik, içinde tuvaleti ve banyosu olan, negatif basınçlı, bulaşma kontrolü önlemlerinin uygulandığı, TV ve buzdolabı bulunan mekanlar olması önerilir.

Hastada yapılacak laboratuvar tetkiklerinde, rutin biyokimya ve hemogram tetkiklerine ek olarak, tiroid fonksiyon testleri, odyometri,

kreatinin klirensi, HIV ve hepatit serolojisi yer almalıdır. **Hızlı ve güvenilir kültür, İDT ve moleküler testler gereklidir. Basillerin tür tayini de yapılmalıdır.**

Hastalara, sorunlarına yönelik konsültasyonlara ek olarak diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı ve psikolog konsültasyonu gereklidir.

ÇİD/YİD-TB tedavisine yetkili hastaneye sevk edilen hastanın önceki tedavi öyküleri, kayıtları, kaynak olgularının özellikleri, geldikleri bölge ve ülke, laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilerek hastalıkları konusunda karar verilir. Dünyada ÇİD/YİD TB hastalarında ya standart tek bir tedavi verilebilmekte ya da her hasta için bireysel bir tedavi rejimi oluşturulmaktadır. Ülkemizde ÇİD/YİD-TB hastalarında bireysel tedavi kararı verilmektedir.

ÇİD/YİD-TB tedavisi başlanan hastanın bildirimi yapılır. Bildirim, diğer TB hasta bildirimi gibi il sağlık müdürlüğüne yapılır, aynı zamanda Verem Savaşı Dairesi Başkanlığına da yapılır. Tedavi başladığı gün hem faks ile hem de resmi yazı ile bildirimler yapılır. Bildirimde hastanın kimlik bilgileri, adres ve telefonları, dispanseri, tanısı ve tedavi kararının nedeni, İDT sonuçları, başlanan ilaçlar ve hasta ile ailesinin ekonomik ve sosyal sorunları ile destek gereken konular yer alır. VSDB, bu bildirimi alınca hastanın yaşadığı il sağlık müdürlüğüne ve VSD'ye bu bilgileri aynı gün iletir.

ÇİD/YİD-TB hastalarının hastanedeki tedavileri DGT ile yapılır.

Bu bildirimdeki bilgiler ile;

- a) VSDB'deki kayıt ve takip sistemi başlatılır,
- b) VSD'de hasta temaslılarının muayeneleri yapılır,
- c) Hastanın aile bireylerinin ekonomik ve sosyal desteğe ihtiyacı varsa bu konuda destek sağlanır,
- d) Zorunlu durumlarda ayaktan tedavi başlanırsa VSD'de tedavinin gözetimli yürütülmesi sağlanır.

YATMAKTA OLAN ÇİD/YİD-TB HASTASININ TABURCULUĞU VE BİLDİRİMİ

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

Bakanlığının temin edemediği diğer ilaçlar içinse normal ilaç raporu verilir. Hastane çıkış özetinde, 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.

Hasta taburcu edilince, il sağlık müdürlüğüne ve VSDB’ye bildirim aynı gün yapılır. Bildirim aynı gün hem faks ile hem de resmi yazı ile yapılır. Bu bildirim alan VSDB, kontrol mekanizmalarını çalıştırır, hastanın gideceği ilin sağlık müdürlüğüne ve gideceği verem savaşı dispanserine aynı gün durumu bildirir. Böylece, hastanın hastaneden verem savaşı dispanserine devredilmesi sağlanmış olur.

AYAKTA TEDAVİSİ SÜREN ÇİD/YİD-TB HASTASININ DOĞRUDAN GÖZETİMLİ TEDAVİSİ

Hastaneden taburcu olan ÇİD/YİD-TB tedavisindeki hastanın VSD’ye geldiği zaman DGT’si kendisi ile birlikte planlanır. DGT’nin günde iki kez yapılması önerilir. Bunun için hastaya uygun olan yer ve zaman belirlenir. **DGT’yi bir sağlık çalışanı yapması esastır.** Sağlık çalışanı dışındaki kişilerin (aile bireyleri de dahil) DGT yapması son tercih olmalıdır.

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.

Hastanın ilaçlarının temini: Hastaneden taburcu edilirken hastaya 10 günlük ilaç hastaneden verilir. Sonrası için, hastanın VSD’ye geldiği gün, VSDB’den ilaç talep edilir. İlaç talebinde, hastanenin ilaç kullanım raporu ve istenen ilaçlarla ilgili bir reçete hazırlanarak VSDB’ye faksla bildirilir. Hastanın ilaçları, sabah ve akşam dozu olarak küçük poşetlerde hazırlanır. DGT uygulayıcısının içireceği ilaçlar böylece belirlenmiş olur.

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 yardımı ile hasta bulunur ve ilaçları içirtilir. Hasta 3 gün içinde bulunamazsa, sağlık müdürlüğü il hıfzıssıhha kurulunu toplayarak karar alır; emniyet güçlerinin yardımı ile hasta bulunur. Yeniden DGT ile tedavisi sürdürülür. Konuyla ilgili yapılacaklar için Sağlık Bakanlığının bir kurul oluşturarak gereğini sağlamak üzere mevzuat oluşturması önerilir.

ÇİD/YİD-TB HASTASININ KONTROLLERİ

ÇİD/YİD-TB hastasının tedavisine başlayan hastane, belirli aralıklarla hastanın kontrolünü de yapar ve tedaviyi sonlandırır. Zorunlu haller dışında bir hastanın tedavisini aynı hekimin sürdürmesi uygundur. Hastanın hastanedeki kontrollerinin, parenteral ilaç kullanımı sırasında ayda bir, daha sonra iki ayda bir olması önerilmektedir.

Taburculukta ve kontrollerde, hastane tarafından yazılan çıkış özeti ve hekim notlarında kontrol süresi veya tarihleri yazılır. Bu tarihlerde hastanın kontrole gitmesini sağlama görevi, takibini yapan verem savaşı dispanserininidir.

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.

ÇİD/YİD-TB HASTASININ TEDAVİSİNİN TAMAMLANMASI

ÇİD/YİD-TB tedavisinin tamamlanmasında, 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. Tedavinin bitirildiği, VSDB'ye bildirilir.

TEDAVİYİ TERK EDEN ya da REDDEDEN ÇİD/YİD-TB HASTASINDA YAPILACAKLAR

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

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

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

Bütün çabalara karşın tedaviyi terk eden ya da ilaçlarını içmeyi reddeden hastalarla ilgili yapılacaklar konusunda Sağlık Bakanlığı tarafından bir kurul toplanarak mevzuat ve altyapı düzenlemesi için gerekli kararların alınması önerilir.

ÇİD/YİD-TB KAYDI

ÇİD/YİD-TB hastasının TB kayıt sisteminde yer alması zorunludur. Bunun için, VSD’de bütün hastaların kaydedildiği hasta kayıtlarında ÇİD/YİD-TB hastalarının bilgileri de yer alır. Ayrıca, hasta için özel bir dosya açılır. Bütün yazışmalar, belgeler ve bilgiler bu dosyada yer alır.

Verem Savaşı Dairesi Başkanlığında ÇİD/YİD-TB hastaları için 3 ayrı kayıt olmalıdır:

1. ÇİD/YİD-TB şüpheli sevklerin kaydedildiği bir kayıt sistemi (defter),
2. Tanısı konulan (tedavi başlanan) hastanın kaydedildiği ve tedavisinin sonlanana kadar takip edildiği bir form ve bir kayıt sistemi (defter),
3. TB ilaçlarının ikmalî ile ilgili kayıt formu.

Bu kayıtlardan birincisinde, ÇİD/YİD-TB şüpheli hastaların sevk kararının verildiği tarih ve sevk kararının gerekçesi, sevkinin ne zaman yapıldığı, yatışının ne zaman yapıldığı ve hastanedeki kararın ne olduğu yer alır. Bu konudaki sorunlar ülke düzeyinde, il düzeyinde ve hasta başına izlenebilir.

İkinci form, ÇİD/YİD-TB tedavisinin kohort analizi için gereklidir. Aynı zamanda, gerçek zamanlı olarak ÇİD/YİD-TB hastalarının izlenmesini sağlar.

Üçüncü form, ilaç ikmalinin izlenmesini sağlar. Hem ilaç ikmalinin gerçek zamanlı izlenmesi hem de hastanın tedavisinin gerçek zamanlı izlenmesi gereklidir.

ÇİD/YİD-TB HASTASININ SOSYAL VE EKONOMİK AÇIDAN DESTEKLENMESİ

ÇİD/YİD-TB hastasının VSD’de değerlendirilmesinde sosyal ve ekonomik durumu da ele alınır. Hastanın ve ailesinin ekonomik ihtiyacı varsa bu konuda gereken destekler sağlanır. Sosyal sorunlarına yardımcı olunur.

Hasta ve ailesi, verem hastalığı, uzun süreli tedavi ve DGT uygulamaları nedeniyle ev çevresinde, okulda, işyerinde ve diğer ortamlarda dışlanabilir,

küçümsenebiler. Bu durum hesaba katılmalı ve daha ilk günden itibaren DGT uygulamasında ve hasta ile ilişkilerde dikkatli olunmalıdır.

Hastanın tedavisinin belirli aralıklarla kontrolü için tedavi başlanan hastaneye gidip gelmesi gereklidir. Bu amaçla harcadığı yol giderlerinin de temini için çalışmalar yapılmalıdır.

VSDB ÇİD/YİD-TB BİRİMİ

VSDB’de ÇİD/YİD-TB ile ilgili bir birim oluşturulur. Bu birim, bir ekip çalışması yürütür, sorumlusu bir hekimdir. Bu ekip, öncelikle, ÇİD/YİD-TB tedavi takibi konusunda, hasta saptanan her il ve VSD’nin çalışanlarına bu konuda bilgi verir; kayıt, takip işlerini yürütür. Hastaların düzenli ilaç içip içmediklerini izler. Tedaviyi terk eden ya da uyumsuz hastalar ile mücadelede VSD ve il sağlık müdürlüklerine yardımcı olur.

Bu birimin ikinci görevi, hasta bilgilerinin düzenli takibini ve analizlerini yapmaktır.

Ülkedeki TB laboratuvarlarının ilaç duyarlılık testi sonuçlarını izler. Bu sonuçlar ile ÇİD/YİD-TB tedavisi verilen hastaların özelliklerini karşılaştırır.

7

Akciğer Dışı Tüberküloz (AD-TB)

AD-TB, ülkemizde tüm hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Bazı illerimizde bu oran daha yüksektir. Ülkemizde plevra tüberkülozunda kadın ve erkek oranı yaklaşık eşit iken, diğer akciğer dışı organ tüberkülozları kadınlarda daha sık görülmektedir.

Akciğer dışı tüberkülozunda semptom ve bulgular tutulan organa göre değişir. Objektif tanı için bakteriyolojik doğrulama ya da histopatolojik bulgular gerekir. Bu konuda kitaplara bakılabilir (57-59).

AD-TB başlığı altında yer alan hastalıkların ülkemizdeki görülme sıklığı genellikle aşağıdaki şekildedir:

- Plevra TB (plörezi TB)
- Toraks dışı lenfadenit TB
- Periton/gastrointestinal sistem TB
- Genitoüriner TB
- Toraks içi lenfadenit 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; tek tek belirtmek gereklidir.

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 boşluğuna giren tüberküloz basili geç tip aşırıduyarlılık bağışıklık yanıtı yaratır.

Semptomları, akut ya da subakut olabilir ve tipik klinik bulgularla kendini gösterir. Kuru öksürük, ateş, halsizlik, nefes darlığı ve sistemik tüberküloz 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 kosto-frenik sinüste görülebilir. Yan dekübitis film ile görünür hale gelebilir. Atipik bulgu, akciğer altı sıvı birikimi olarak geçen, kosto- ve kardiyodiyafragmatik sinüsleri kapatmayan sıvı olabilir. Bu durumda diyafram tepe noktası, normalde diyaframın medial üçte bir olan yerinden laterale kayar. Ayrıca mide gazı ile akciğer arasında 1,5 cm üzerinde kalınlık görülür. Plevra sıvısının varlığını toraks ultrasonu ile kesinleştirmek mümkündür. Ultrasonda sıvı içinde fibriller de görülür (60).

Tanıda sıvı ponksiyonla alınır. Sıvı, saman sarısı, eksuda, protein $>5\text{g/dL}$, BK: $1000\text{--}2500/\text{mm}^3$, lenfositöz hakimdir. Sıvıda adenoazin deaminaz (ADA) $>45\text{ IU/L}$ bulunması tanısal açıdan değerlidir (61). Plevra sıvısında ADA değerini yükselten diğer hastalıklar; mezotelyoma, romatoid artrit, lenfoma ve ampiyemdir. Santrifüj işlemi sonrası ARB boyama tanıda yararlı olabilir. Yayma pozitifliği düşük bulunmuştur. 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.

Ayrırcı 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 (45, 46). 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. Ayrırcı tanıda bakteri ampiyemi düşünülmelidir. TB mikroskopi ve kültürü genellikle pozitifdir. Tedavide, TB ilaçlarına ek olarak tüp drenajı gerekebilir. Bazen göğüs duvarından kendiliğinden akıntı oluşturabilir.

TÜBERKÜLOZ LENFADENİTİ (62)

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

Lenf bezleri başlangıçta ayrı ayrı ve serttir. Daha sonra lenf bezleri hassas hale gelir, fluktuasyon verir, birleşmeler gösterir. Abseler ve kronik akıntılı sinüsler oluşabilir ve kronik püy akışı olabilir. Halsizlik, ateş, terleme gibi sistemik semptomlar az görülür ya da görülmez (62).

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 büyümlerinde, mediastinoskopi ya da bronkoskopik iğne biyopsisi ile patolojik tanı konulabilir.

Ayırıcı tanıda, sarkoidoz, lenfoma, lösemi, tularemi ve bakteriyel enfeksiyonlar, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları, HIV ve diğer virüs enfeksiyonları, romatolojik hastalıklar, kedi tırmığı hastalığı ve lenf bezi büyümlerine neden olan daha birçok hastalığın olduğu akıldan 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 büyümesi, hatta yeni akıntılı lezyon gelişimi görülebilir. Bu durum, iyileşen bir hastada da olabilir. Lenf bezlerinde büyüme, genellikle hastalığın nüksü ya da ilaç direnci olarak değerlendirilmemelidir.

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

KEMİK TÜBERKÜLOZU (57)

Tüberküloz, 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. Bazen kemikteki bir lezyon yumuşak dokuya açılıp soğuk abse yapabilir. Bu tür abseler, kaslar arasından yerçekimi ile hareket edebilir.

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

Semptom ve bulguları, sırt ağrısı, spinal kord basısına bağlı ağrılar olabilir. Sistemik semptomlar sınırlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile nörolojik bulgular ve spinal kord basısı ile parapleji gelişebilir. Muayenede yerel duyarlılık, kas kasılması ya da kifoz saptanabilir.

Radyolojik olarak, vertebraların 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 görülebilir 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, vertebraların stabil duruşu bozulursa cerrahi gerekebilir (57).

TÜBERKÜLOZ MENENJİT (64)

Serebral tüberkülomun subaraknoid boşluğa açılması ile ya da basilin kanla yayılımı sonucu gelişir. Kranial sinir felçleri olabilir. Tüberkülomlar ve damar tıkanmaları yerel nörolojik kayıplar ve nöbetlere yol açabilir. Tıkayıcı hidrocefali gelişebilir. Spastik ve flask parapleji, spinal meninks tutulumu ile olabilir.

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

Tüberküloz 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, projektıl kusma, epileptik nöbetler, Cheyne-Stokes solunumu görülür.

III. Evre (Terminal evre-Paralizi ve koma): Rijidite, kas hipertoniisi 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 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 değeriinde %50-80 duyarlıdır (65). BOS bulgularının normal olması hastalığı dışlamaz. BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, TB menenjitii kuvvetle düşündürür. Kafa içinde tek ya da birden fazla tüberkülomlar 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.

GENİTO-ÜRİNER TÜBERKÜLOZ (57)

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 koliktir. Steril piyüri vardır. Hematüri olabilir. Belde alt bölgede ağrı ve şişlik (soğuk abse 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 gerekir.

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

Genital tüberkülozda erkeklerde en sık epididim tutulur. Kadınlarda ise fallop tüpleri, endometrium, overler ve serviks tutulabilir. Seyrek olarak vajina ve vulva tutulur. Pelvik inflamatuvar 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.

MİLİYER TÜBERKÜLOZ (66)

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 peritonu tutulabilir.

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

Akciğer filminde yaygın, eşit büyüklükte, yuvarlak interstisyel nodüller 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.

GASTRO-İNTESTİNAL TÜBERKÜLOZ (57)

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

Semptom ve bulguları; karın ağrısı, kronik diyare, 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.

Ayrıncı tanıda ileo-çekal Crohn hastalığı, çekum kanseri, apendiks absesi, lenfoma, tubo-ovariyan abse düşünölmelidir.

Standart 6 aylık TB tedavisi uygulanır. Barsak tıkanıklığı, abse oluşumu, perforasyon durumunda cerrahi gerekebilir.

PERİTON TÜBERKÜLOZU VE TÜBERKÜLOZ ASİTİ (57)

Enfekte balgamin yutulması ile barsaklara ulaşan basillerin barsaklarda 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 barsağı yapışan lenf bezleri barsak tıkanıklığı 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 (67). Ultrason, büyümüş mezenter ve retroperiton lenf bezlerini, asit sıvısını gösterebilir. Laparoskopı ile görerek biyopsi alınabilir. Tanıda zorlanılan olgularda laparotomi yapılabilir.

Ayrıncı tanıda kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliği, hipoproteinemi, malignansi düşünölmelidir.

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

KARACİĞER TÜBERKÜLOZU

Miliyer TB sırasında tutulum olabilir. Tek ya da birçok TB absesi ya da kitlesi görölebilir.

Fizik bulgularda yerel duyarlılık, hepatomegali, sarılık görölebilir.

Ultrason ya da BT ile hepatomegali, kitle görölebilir.

Tanıda karaciğer biyopsisi alınır, bakteriyoloji ve histopatoloji için gönderilir.

Tedavide standart 6 aylık tedavi uygulanır.

PERIKART TÜBERKÜLOZU

Patogeneizde 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. Perikart 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 perikart sıvısı, visseral ve parietal plevra arasında fibriller görülebilir. Toraks BT ile perikart sıvısı ya da kalınlaşması görülebilir

Tanıda, perikardiyosentez ile bakteriyolojik incelemeler yapılabilir. Yayma genellikle negatiftir (%1 pozitif); kültür pozitifliği ise %25-60’dır. Perikart sıvısında ADA değeri tanıda yardımcıdır, 35-40 U/L eşik değer alınır (63). Bazı olgularda perikart biyopsisi ya da perikardiyektomi yapılabilir.

Ayrıcı tanıda malignansi, bakteriyel perikart ampiyemi, hipotiroidizm düşünülmelidir.

Tedavide, standart 6 aylık rejim uygulanır. Sistemik kortikosteroid tedavi başlangıcında yararlıdır (39, 63). Kardiyak tamponad var ise, perikardiyosentez yapılır. Perikart sıkıştırması varsa cerrahi düşünülür.

8

Çocukluk Çağı Tüberkülozu

Çocuklar tüberküloz basilini genellikle erişkin tüberkülozlu olgulardan aldıkları için, çocukluk çağındaki tüberküloz sorunu, erişkinlerdeki tüberküloz kontrol programlarının etkinliğinin en önemli göstergelerinden birisidir. Çocuk tüberkülozunda 3 ana evre bulunur: Temas, enfeksiyon, hastalık (Tablo 14).

8.1. TEMAS, ENFEKSİYON, HASTALIK

Temas:

- Çocuğun, genellikle erişkin ya da ergen akciğer tüberkülozlu bir olgu ile temasıdır.
- Temas genellikle ev içinde olmakla birlikte, okul, kreş, bakım evi veya diğer kapalı alanlarda da olabilir (68).
- 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 2-12 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 lenfohematojen yolla organ ve dokulara taşınırlar.
- Bu olaylar genellikle subklinik düzeydedir. Klinik olarak nadiren düşük düzeyde ateş ve öksürük olur.
- 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. Tüberküloz basilleri bu sınırlı odaklarda yıllarca canlı kalabilir (69, 70).

- Latent tüberküloz enfeksiyonu, tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testinin (İGST) pozitif olması ile anlaşılır.
- Enfekte çocukta hastalığa ait belirti ve bulgu yoktur. Akciğer grafileri normaldir veya akciğer parankiminde veya lenf nodlarında kalsifikasyon ve/veya granülom görünümü olabilir.
- Enfekte çocuklar bulaştırıcı değildir.
- Enfekte çocuklar en sık ilk 2 yılda olmak üzere ileride hastalanma riski taşırlar (71).

Hastalık:

- M. tuberculosis'e bağlı enfeksiyon sınırlandırılmazsa hastalık ortaya çıkar.
- Akciğer parankimi içerisinde basil çoğalmaya devam eder. Buna karşı oluşan bağışıklık yanıtı ile hem parankim içerisinde infiltrasyon alanında, hem de lenf bezlerinde büyüme olur.
- Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda ilk 5 yaşta enfeksiyon varsa hastalanma riski yüksektir. Enfekte olan çocuğun yaşı ne kadar küçük ise hastalık gelişme riski o kadar yüksektir. Bağışıklığı baskılanmamış çocuklarda primer enfeksiyonun hastalığa ilerleme riski, konuyla ilgili yapılmış çalışmaların derlemesinin yapıldığı bir yayında (70):
 - ✓ 0-12 ay arasındaki çocuklarda %50 (akciğer hastalığı %30-40, miliyer veya menenjit TB %10-20),
 - ✓ 1-2 yaş arasındaki çocuklarda %20-25 (akciğer hastalığı %10-20, miliyer veya menenjit TB %2-5),
 - ✓ 2-5 yaş arasındaki çocuklarda %5 (akciğer hastalığı %5, miliyer veya menenjit TB %0,5),
 - ✓ 5-10 yaş arasındaki çocuklarda %2 (akciğer hastalığı %2, miliyer veya menenjit TB <%0,5),
 - ✓ >10 yaş çocuklarda %10-20 (akciğer hastalığı %10-20, miliyer veya menenjit TB <%0,5) saptanmış olduğu bildirilmiştir.
- 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 artırır (72-74).
- Kanıtlanmış akciğer tüberkülozu olan çocukların %90'ında TDT pozitifdir. Hastalığa ait klinik ve radyolojik bulgular vardır.

Tablo 14. Çocuk tüberkülozunda evrelerin özellikleri ve tedavi

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

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

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

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

8.2. ÇOCUKLARDA TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TANISI (75)

Klinik Bulgular:

- Akciğer tüberkülozu olan bebekler (0-12 ay) ve ergenlerde belirti ve bulgular daha yüksek oranda görülür. Diğer çocuklarda klinik bulguların görülme oranı daha düşüktür (%50'dir) (76).
- Kuru öksürük ve hafif dispne en sık görülen belirtilerdir.
- Ateş, gece terlemesi, iştahsızlık ve azalmış aktivite gibi sistemik yakınmalar çok daha az görülür.
- Bebeklerde kilo almada zorluk ve gelişme geriliği görülebilir.
- Paratrakeal lenf bezlerinin büyümesi 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 tüberkülozu olguları arasında en sık lenf bezi tüberkülozu görülür.

Radyolojik Bulgular:

- Çocukluk çağı tüberkülozunda en sık radyolojik bulgu tek taraflı lenfadenopati ve aynı tarafta konsolidasyondur (70).
- Çocuklarda akciğerdeki primer odağın yerleştiği yere göre paratrakeal, hiler veya subkarinal lenf bezlerinde büyüme görülebilir.
- Çocuklarda lenf bezi büyümesi önemli bir radyolojik bulgu olduğu için yan akciğer grafileri mutlaka çekilmelidir.
- Bazı çocuklarda özellikle bebeklerde, bölgesel lenf bezleri ilgili oldukları bronşu tam veya kısmen tıkayacak kadar büyüyebilir. Bronşun tam veya kısmen tıkanması lobar, segmental atelektazi veya hiperaerasyona neden olabilir.
- Bazı olgularda plevral efüzyon, abse, kavitasyon görülürken, miliyer tüberkülozlarda miliyer görünüm saptanabilir.
- Hastalık ilerlediğinde bronş duvarının hasarı ile kazeöz materyal bronş içerisine akarak bronşu tıkayabilir (endobronşiyal tüberküloz) (78).
- Ergenlerde erişkin tipi tüberkülozun tipik radyolojik görünümü olan üst zonlarda infiltrasyon ve kavitasyon görünümü saptanabilir.
- Tedavi ile hastaların üçte ikisinde parankimal odak radyolojik sekel bırakmadan iyileşirken, üçte birinde radyolojik olarak fibrozis, kalsifikasyon, bronşektaziler gibi sekeller kalır.
- Kalsifikasyon çocukların %20-50'sinde vardır. Primer enfeksiyondan sonra küçük çocuklarda 6-12 ay, diğerlerinde 12-24 ayda gelişir (70).
- Tedaviyle radyolojik düzelme olguların %40'ında 6 ayda, %30'unda 1 yılda olur. Geri kalanında daha uzun sürede olur (77).
- Tam radyolojik düzelme olmaması tedavi süresinin uzatılması için bir neden değildir.
- Akciğer bilgisayarlı tomografileri ancak tamı güçlüğü olan olgularda kullanılmalıdır.

Tüberkülin Deri Testi (79):

- Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ve BCG'nin zorunlu aşılar içinde bulunduğu ülkemizde:
 - ✓ 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.
- Bağışıklığı baskılayan hastalıklar ve durumlarda BCG aşısı olup olmadığına bakılmaksızın TDT 5 mm ve üzeri değerler pozitif kabul edilir (80):
 - ✓ İki-dört haftadan uzun süre 15 mg/gün prednizolon veya eş değeri dozda steroid ya da diğer immünosüpresif ilaç kullanımında,
 - ✓ Bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda: Malnütrisyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hematolojik veya retiküloendotelial sistem maligniteleri (lösemi, Hodgkin lenfoma), HIV pozitif çocuklar, vb.

İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST). Son yıllarda M.tuberculosis'e özgü antijenik bölgelere karşı oluşan interferon gama yanıtını ölçen testler (Quantiferon ve ELISPOT testleri) çocuklarda da kullanılmaktadır. Bu testler hastalık ile enfeksiyon ayrımı yapmaya yardımcı olmaz (76, 81, 82).

Mikrobiyolojik Testler

- Çocuklarda görülen primer akciğer tüberkülozunda basil sayısı azdır, bu nedenle mikrobiyolojik yöntemlerin tanıya katkıları sınırlıdır (77).
- Çocuklar ancak 10 yaşından sonra iyi bir balgam örneği verebilirler.
- Çocuklarda açlık mide suyu (AMS) örnekleri gece boyunca yutulan balgamın alınması amacıyla toplanır.
- Balgam indüksiyonu veya nazofaringeal kateter yardımı ile alınan balgam örnekleri ile bronkoalveoler lavaj sıvısı örnekleri mikrobiyolojik inceleme için kullanılabilir (83).
- Bronkoalveolar lavajın, AMS örneklerine göre kültür pozitifliği açısından üstünlüğü gösterilememiştir.
- Alınan örnekler direkt yayma ve TB kültürü için kullanılır.
- Akciğer tüberkülozlu çocuklarda 3 gün üst üste alınan AMS örneklerinde, direkt mikroskopide basil gösterme olasılığı %5-10, kültürde basil üretme olasılığı %30-40'dır (84, 85).

Sonuç olarak çocukluk çağı tüberkülozu tanısı genellikle uygun semptomlar, temas öyküsü, TDT pozitifliği ve uygun radyolojik bulguların varlığına dayanır.

Çocuklarda tüberküloz bildirimi:

Birinci basamakta tüberkülozdan kuşkulanan çocuk hastalar, tanı için ayrıntılı bir not ile, uzman hekime sevk edilmelidir.

Çocuk TB tanısı konulan her hastanın **bildirimi**, aynı gün, o ilin sağlık müdürlüğüne yapılır. Bildirimde “Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu” doldurularak hastanın ve velisinin adı, TC kimlik numarası, soyadı, adresi, telefonu, olgu tanısı yazılır.

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

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

Çocuklarda koruma tedavisi endikasyonları:

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

Çocuklarda koruyucu tedavi öncesi tarama

- Öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile tüberküloz hastalığından şüphelenilirse bakteriyolojik olarak tüberküloz hastalığının araştırılması gerekir.

- Hastalık durumunda standart tedavi rejimi verilir, koruma tedavisi verilmez.
- Hastalık yoksa koruma tedavisi endikasyonu olan çocuklara, koruma tedavisi başlanır.
- Çocuğun önceden tüberküloz tedavisi veya koruma tedavisi alıp almadığı ve süresi sorgulanır.
- Önceden koruma tedavisi alan bir çocuğun yeniden teması yoksa koruma tedavisi alması gerekmez.
- İzoniiazid başlama endikasyonu varsa bu tedavinin yol açabileceği yan etkilere zemin hazırlayacak hastalıklar sorgulanır. Örneğin ağır karaciğer hastalığı olanlar, daha önce izoniiazide bağlı karaciğer hastalığı geçirenler, ağır alerjik reaksiyonları olan hastalarda izoniiazid kullanılmamalıdır.

Çocuklarda koruma tedavisi:

- Koruma tedavisinde izoniiazid (10 mg/kg, maksimum 300 mg) olacak şekilde en az 6 ay süre ile günlük olarak kullanılır. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda bu süre 9-12 aydır.
- Kaynak olgu izoniiazid dirençli ise rifampisin 4 ay süreyle (günlük 10mg/kg, maksimum 600mg) verilir.
- Sadece HR direnci olan erişkinler ile temaslı çocuklarda pirazinamid ve etambutol ile koruma tedavisi yapılır.
- HR ve etambutol direnci de olan durumlarda pirazinamid ve kinolon kombinasyonu ile koruma tedavisi verilir. Bu tedaviler 6-9 ay süreyle verilir. Bağışıklık sistemi normal olanlara 6, baskılanmışlara 9 ay tedavi verilir.
- İzoniiazid tedavisine başlarken ilaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır.

Çocuklarda koruma tedavisinin izlemi

- İlacın yan etkileri hakkında hasta ve ailesi bilgilendirilir.
- Yan etkiye ait semptomları olduğunda doktora başvurması önerilir.
- Karaciğer hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarda izoniiazide bağlı hepatotoksisite nadir görüldüğünden hepatotoksisite açısından rutin karaciğer enzim değerlerinin izlenmesine gerek yoktur.

- Koşullar uygunsa koruma tedavisinin de direkt gözlem altında verilmesi uygundur.
- İlaç başladıktan sonra 2-3 aylık aralıklar ile kontroller yapılır.
- Kontrollerde tüberküloz hastalığına ve ilaç yan etkilerine ait sorgulama ve fizik muayene yapılır.
- Tüberküloz hastalığından kuşulanılıyorsa akciğer grafisi çekilir ve gerekirse ileri araştırmalar yapılır.

8.4. ÇOCUKLARDA TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ (4, 76, 86-88)

- Çocukluk çağı akciğer tüberkülozu, kapalı kazeöz lezyonlarla karakterize genellikle primer enfeksiyonun bir komplikasyonudur.
- Lezyonlarda basil sayısı azdır. Erişkin tipi kaviteli tüberküloz başlıca ergen yaş grubunda olmak üzere az sayıda olguda görülür. Bu nedenle tedavi sürecinde sekonder ilaç direnci gelişimi azdır ve tedavi başarısı yüksektir.
- Çocuklar erişkinlere göre tüberküloz ilaçlarını daha iyi tolere ederler.
- Çocuklara özel ilaç formülasyonlarının olmaması, ilaçların tatlarının çocuklara yönelik düzenlenmemiş olması tedavide güçlük yaratan unsurlardır.
- Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı olgularda tedaviler Tablo 15'te özetlenmiştir.
- Çocuklarda ilaç yan etkileri daha az görülür. Çocuklarda kullanılan tüberküloz ilaçları, dozları ve yan etkileri Tablo 16'da özetlenmiştir.
- Retrobulber nörit yapması nedeni ile görme keskinliğini tam ifade edemeyen 6 yaşından küçük çocuklarda etambutolün kullanılması ile ilgili çekinceler vardır.
- Etambutolün 15-20 mg/kg dozlarında kullanılması ile optik nörit yapıcı etkisinin çok düşük olduğu gösterilmiştir.
- Aileler ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilip onayları alındıktan sonra etambutol kullanılabilir.
- Tedavinin başlangıcında göz muayenesi yapılmalı ve aylık olarak çocuklar optik nörit açısından sorgulanmalı ve gerekirse göz muayenesi yapılmalıdır.
- Tüberküloz tedavisi alan çocuklarda birlikte karaciğer hastalığı ve birlikte kullanılan hepatotoksik başka ilaç yoksa tedavi başlangıcında ve izlemde karaciğer fonksiyon testi yapılmasına gerek yoktur.

- İzoniyaşidin piridoksin metabolizması üzerine etkisi nedeni ile piridoksin eksikliğinin görülebileceği bazı durumlarda çocuklara ek piridoksin (günde 10 mg) verilmesi gerekir.
- Piridoksin verilecek çocuklar; malnütrisyonu olanlar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, epilepsisi olanlar, gebe veya emziren ergenlerdir.
- Streptomisin alan çocuklar tedavi başlangıcında ve izlemlerde denge, işitme ve böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilmeli ve izlenmelidir.

Tablo 15. Çocuklarda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tedavi rejimleri

Tutulum yeri	Başlangıç dönemi tedavisi	İdame tedavisi
Akciğer TB TB lenfadenit Ağır olmayan akciğer dışı tüberküloz	2 ay HRZ	4 ay HR
Kaviteli-yaygın akciğer TB	2 ay HRZE(S)	4 ay HR
Eklem-Kemik TB Miliyer TB Menenjit TB Konjenital-Neonatal TB Bağışıklığı baskılanmışlarda TB	2 ay HRZE(S)	7-10 ay HR

H: İzoniyaşid, R: Rifampisin, Z: Pirazinamid, E:Etambutol, S:Streptomisin

Tablo 16. Çocukluk çağı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri

İlaç	Çocukta günlük doz	Maksimum günlük doz	Yan etki
İzoniyaşid	10-15 mg/kg	300mg (tek doz)	Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit, gastrit, periferik nöropati, hipersensitivite
Rifampisin	10-15 mg/kg	600mg (tek doz)	Salgıların turuncu olması, kusma, hepatit, grip benzeri tablo

Pirazinamid	20-40 mg/kg	2gr (tek doz)	Hepatotoksisite, hiperürisemi, artralji
Etambutol	15-25 mg/kg	1,5gr (tek doz)	Kırmızı-yeşil renk ayırım bozukluğu ve görmede azalma ile giden optik nörit; Gastro-intestinal yan etkiler
Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin	12-18 mg/kg	1gr (tek doz)	Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite
Etyonamid, protiyonamid	15-25 mg/kg	1gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etkiler, hepatit
Sikloserin	10-20 mg/kg	1gr (iki dozda)	Depresyon, nöbet
Ofloksasin	15-20 mg/kg	800mg (iki dozda)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg	750mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg	400mg (tek doz)	Abdominal ağrı, artropati, artrit
Para-aminosalisilik asit	150 mg/kg	12gr (iki dozda)	Gastro-intestinal yan etki

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;

HRZES (İlk iki ay)

HRZE (sonraki bir ay)

HRE (izleyen beş ay)

Çocuklarda çok ilaca dirençli tüberkülozdan kuşkulamılacak durumlar

1. ÇİD-TB'li bir erişkin ile temas öyküsü,
2. Kronik tüberkülozlu bir erişkin ile temas öyküsü,
3. Tedavi başarısızlığı,
4. Tekrarlayan tedaviler.

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 (Bkz. dirençli tüberküloz tedavisi; sayfa 50).

Çocuk tüberkülozunda kortikosteroid kullanım endikasyonları

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

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

Hastanın VSD'de tedavisi

- Hastanın dosyası açılır. Hastaneden gelmişse var olan bilgileri de dosyaya kaydedilir.
- Eksik mikrobiyoloji ve radyolojik tetkikleri tamamlanır.
- **Telefonlar ve adresler alınır.** Hasta ve yakınının ev adresi ve telefonundan başka, iş adresini, iş telefonunu ve en az bir yakınının da adresini ve telefonunu almak gerekir; mümkünse ev ziyareti ile adresi kesinleştirmek iyi olur.
- Hastanın bildirimi yapılır.
- Hekim, hastaya ve yakınlarına bilgi/eğitim verir. Tedavi başlanan her hastaya ya da yakınlarına önce hastalığın tedavisi, yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim vermelidir; ilaçlara bundan sonra başlamalıdır.
- Bu eğitimin amacı, hasta ya da yakını ile yapılan bir görüşmede, hastanın ya da yakınının sorularına yanıtlar vermek, kaygılarını konuşmak ve hastanın ya da yakınının kafasında berraklık sağlamaktır.
- Dispanserin çalışma düzeni ve çalışanların hastaya ve ailesine sıcak yaklaşımı ile hastanın ve ailesinin güvenini ve saygısını kazanmak gerekir.
- Hastanın ve ailesinin psikolojik, sosyal ve ekonomik durumu ile hastanın ihtiyacı olan destek ve yardımlar belirlenir.

- Dispanser hekimi tarafından hasta ve yakını ile görüşülerek DGT planlanır. DGT uygulamasının yeri, zamanı ve gözetmeni belirlenir.
- VSD’de DGT bilgilendirme formu doldurulup il sağlık müdürlüğüne ve hastanın bulunduğu ilçenin toplum sağlığı merkezine faks ile bildirilir.
- Belirlenen DGT gözetmeni (aile hekimi veya başka bir kişi olabilir) ile telefonda görüşerek bilgi verilir. Dispanser hekimi, hasta ya da yakını ile gözetmen bir araya gelerek DGT konusunda ortak bir değerlendirme yapılır.
- Evde yaşayan kişilerin isimleri kaydedilir ve tümüne temaslı muayenesi yapılır. Hastanın bakteriyolojik durumu ve temasta olduğu ev dışı kişiler dikkate alınarak temaslı muayenesi genişletilir.
- Kontrol tarihleri belirlenir.

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 uygulanamıyorsa 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 gerekir.

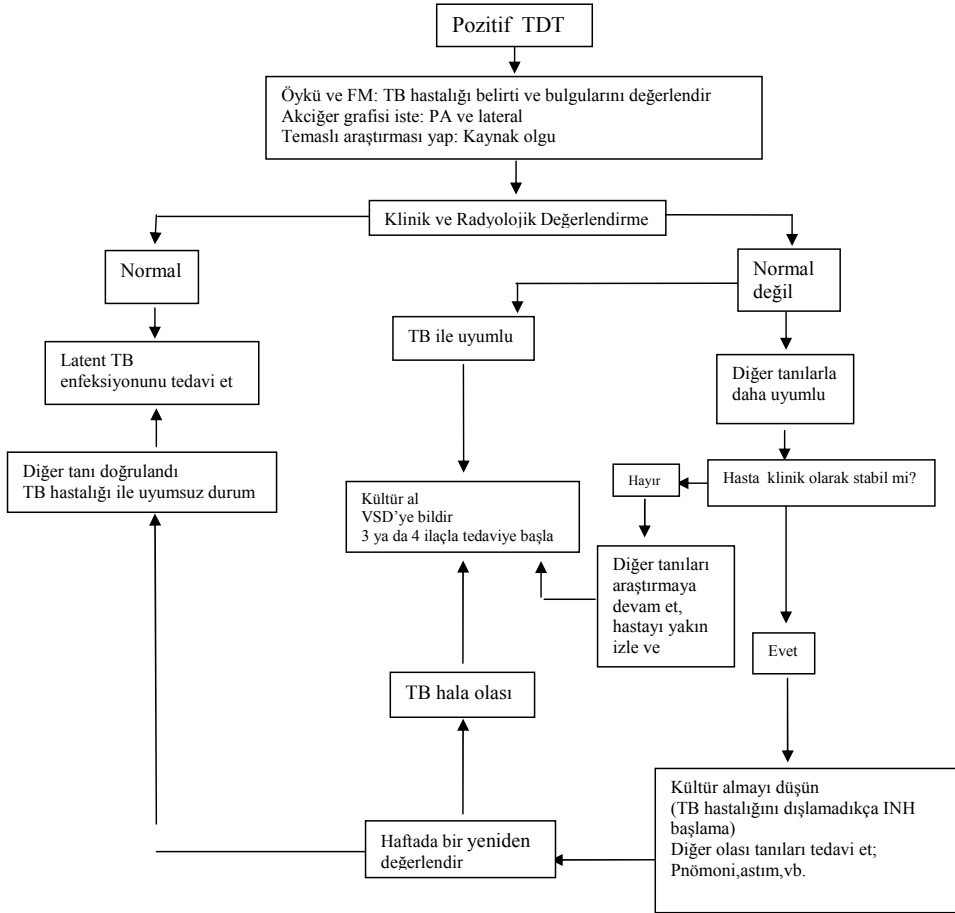
Tedaviye uyumun izlenmesi:

1. TB tedavisi altındaki çocuklar eğer koşullar uygunsa 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 3. ve 6. aylarında yapılır. Radyolojik düzelme en geç gerçekleşir. Bazen tedavi bitiminde tam radyolojik düzelme olmayabilir. Bu durum tedavinin değiştirilmesi veya uzatılması için bir endikasyon oluşturmaz.
8. Tanıda balgam, indükte balgam ve AMS'de basil saptanmışsa, kontrollerde ikinci ay ve tedavi bitiminde tekrar basil araştırılır.

Tüberkülozlu 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.
- Bebeğe aktif hastalık düşünülmüyorsa ve TDT negatif ise H ile koruma tedavisi (profilaksi) başlanır.
- Bebek üç aylık olunca tekrar klinik olarak ve TDT ile değerlendirilir.
- TDT pozitif ise aktif hastalığın olup olmadığı araştırılmalıdır.
- Hastalık yoksa, TDT sonucuna bakılmaksızın H, 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 sağılan sütü bebeğe verilebilir.
- Sosyal koşulları uygun olmayan ailelerde ise anne ve bebek birarada kalabilirler ve anne cerrahi maske takarak bebeği emzirir.



Şekil 5. Tüberkülin Deri Testi (TDT) Pozitif olan Çocuğun Değerlendirilmesi

Bildirim, tanı konulmuş tüberküloz hastasının günlük olarak il sağlık müdürlüğüne yazılı olarak bildirilmesidir. **Raporlama** ise dispanserde kayıtlı TB hastasının bilgilerinin sürveyans açısından il sağlık müdürlüğü aracılığıyla Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı'na standart form ile ya da dijital ortamda iletilmesidir.

Tüberküloz, bildirimi zorunlu A grubu bir hastalıktır. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, Madde 113'te "tüberküloz hastalarını ve TB ölümlerini saptayan hekim, isim ve adresleriyle bildirimlerini yapmak zorundadır"; Madde 282'de de " ... yaptırımı üç aydan altı aya kadar hapis ve üç aya kadar meslekten men edilmektedir" ifadeleri vardır. (Bkz. sayfa 137)

Tanı konulan her hasta bir TB olgusudur. Tanı konulmuş ve/veya tedavi başlanmış her tüberküloz hastası bildirilir. Hastanın tanısı, bakteriyolojik, histopatolojik ya da klinik olarak konulabilir.

Bildirim gereklidir, çünkü:

- (a) Bütün TB hastalarının VSD'ye kaydı,
- (b) TB hastalığı şüphesi olan kişide tanının doğrulanması,
- (c) TB hastalığı kesinleşmişlerde tedavinin başlanması, sürdürülmesi, tamamlanması,
- (d) Hasta temashılarının muayenesi, temashılarda hasta olanların ve koruyucu tedavi gerekenlerin belirlenmesi,
- (e) Sürveyans açısından gerekli olan TB hastasının demografik ve tıbbi bilgileri ile tedavi sonuçlarının Sağlık Bakanlığına raporlanması için gereklidir. Bütün hastaların ücretsiz ve en yüksek standartta verem savaşı hizmetlerinden yararlanmasını sağladığı için Uluslararası TB Bakım Standartları açısından da önemlidir.

Bildirimde Form 014- Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Formu kullanılır. Bu formda, hastanın adı, soyadı, TC kimlik numarası, hastalık tanısı, adresi ve

telefonu ile bildiren hekimin adı, soyadı, kurumu ve bildirim tarihi yazılır. Bildirim bir çalışma günü içinde il sağlık müdürlüğüne yazılı olarak yapılır. İl sağlık müdürlüğü de hastanın bağlı olduğu verem savaşı dispanserine bu bilgiyi aynı gün iletir (Şekil 3).

Tüberküloz hastalığını ya da tüberküloz hastasının ölümünü tespit eden özel, tüzel tüm hekimler il sağlık müdürlüğüne bildirimde bulunurlar. Hiç tedavi almamış olsa bile ölümlerin de mutlaka bildirimi gerekir. Çünkü, temashılarının muayenesi ve hastanın kayıtlarda yer alması hayati önemdedir.

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

Hastaneden bildirim: Hastanede başhekimlikçe bir bildirim görevlisi belirlenir. Bu kişi, istatistik şubesinden olabileceği gibi, enfeksiyon kontrol ekibinden birisi, bir hemşire, sağlık memuru, memur veya diğer bir kişi de olabilir. Bu bildirim görevlisinin çalışmasını hastanede başhekimlikçe belirlenen **bildirim sorumlusu** kontrol eder.

Hastaneden bildirim görevlisinin bildirim yapması gereken kişiler şunlardır:

- Poliklinikte TB tanısı konulanlar,
- Serviste TB tedavisi başlananlar,
- Bakteriyoloji laboratuvarında yayma pozitif ya da kültür pozitif saptananlar,
- Patoloji laboratuvarında granülomatöz iltihap saptananlar,
- Eczaneden TB ilacı verilenler.

Hastanede yatan hastalarda bildirim, ilk olarak tanı konulduğu gün ve ikinci olarak taburcu olduğu gün faks ile ve bir hafta içinde resmi yazı ile, ilin sağlık müdürlüğüne yapılır.

Hastanede yatan TB hastaları için iki kez bildirim yapılır:

1. TB tanısı konulunca (tedavisi başlanınca),
2. Hasta taburcu olunca.

Sosyal güvencesi olan hastalar için ücretsiz TB ilacı raporu yazılmaz. Hastaya TB ilaç reçetesi verilmez. Gerekli bilgi notu ya da epikriz ile VSD'ye

sevk edilir. İstirahat raporu yazılırsa raporlarına “VSD’ye başvurusu gereklidir” yazılmalıdır. Bildirim ve sevk ile, hastanın VSD’ye devredilmesi ve tedavisinin kesintisiz sürdürülmesi sağlanmış olur.

Verem savaşı il koordinatörü ya da görevlendirilen diğer dispanser hekimi ya da hekimleri, il sağlık müdürünün onayı ile hastanelerde bildirimin düzgün işlenmesini sağlamak için aylık denetim yapar.

Askerlik ve TB bildirimi: Askere alınacak kişiler askerlik muayenesinin bir parçası olarak Milli Savunma Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı arasında yapılan protokol uyarınca VSD’lerde tüberküloz yönünden tetkik edilir; şüpheli bulunanlar askerlik şubelerine bildirilir. Askeri hastane kararlarına göre VSD’ler bu kişilerin tedavi ve takibini yapar. Askerlik sırasında TB tanısı alanların da bildirimleri il sağlık müdürlüğüne yapılır. Asker hastanesinde tanı alanlar için de tanı aldıklarında ve taburcu olduklarında diğer hastanelerdeki hastalar gibi bildirim yapılır.

İl sağlık müdürlüğü bulaşıcı hastalıklar şubesinde TB bildirimlerinden sorumlu bir kişi olmalıdır. İldeki hasta yoğunluğuna göre bu sorumlu kişi başka işlerden de sorumlu olabilir. İl sağlık müdürlüğüne gelen bildirimleri kaydeder, eksiklik ve hataları kontrol ederek hemen düzeltilmesini sağlar. Bildirimi gelen kendi iline ait hastaları verem savaşı il koordinatörüne aynı gün içinde bildirir. İl dışı hastaları o ilin sağlık müdürlüğüne aynı gün içinde yazılı olarak bildirir. Verem savaşı il koordinatöründen ve diğer illerden gelen geri bildirimleri denetler ve kayıtlarını tutar. Hastaneden yapılan taburculuk bildiriminin ilgili VSD’ye en kısa sürede ulaşmasını sağlar.

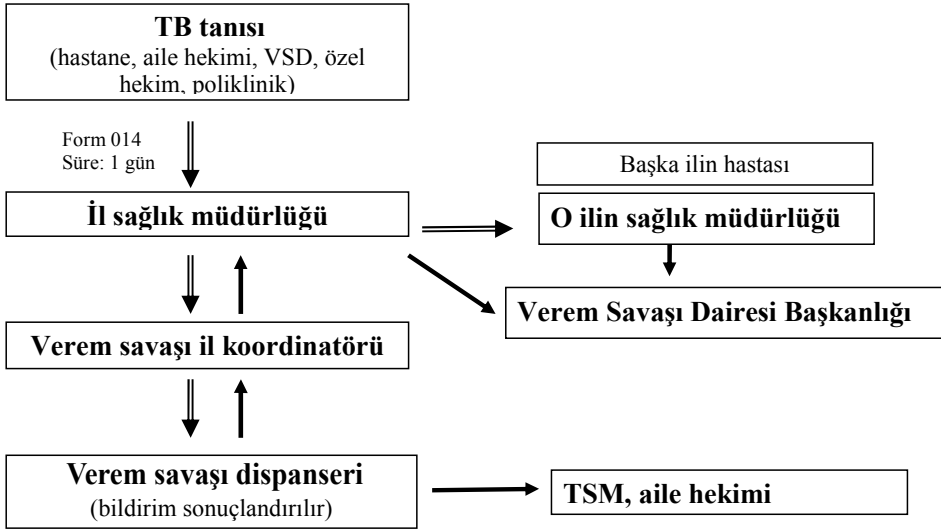
Verem savaşı il koordinatörü, il sağlık müdürlüğünden gelen bildirimleri, Tüberkülozlu Hasta Bildirim Defterine (VSD-09’a) kaydeder, adreslerine göre ayırarak ilgili VSD’ye iletir. VSD’lerden gelen geri bildirimleri kaydeder, il sağlık müdürlüğüne raporlar. VSD’lerin bildirimlerle ilgili çalışmalarını izler ve denetler. Sorunları il sağlık müdürlüğü ile birlikte çözer. İldeki hastaneleri ve bildirim yapması gereken diğer kişi ve kuruluşların bildirim açısından denetimini il sağlık müdürlüğünün görevlendireceği kişilerin yapmasını sağlar.

VSD hekimi, tanı koyduğu hastaları, 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, bildirimi sonuçlandırır.

Bildirim sonuçları kaydedilirken,

- (a) Dosyalı, tedavide,
- (b) Başka yerde tedavide,
- (c) Bölge dışı hasta,
- (d) Ölüm,
- (e) Tüberküloz değil,
- (f) Ulaşılamadı, gelmedi başlıklarından birisi işaretlenir.

Bildirim sonuçlarını verem savaşı il koordinatörü aracılığı ile il sağlık müdürlüğüne raporlar. Aile hekimine bu tanıyı bildirir.



Şekil 6. TB hastasının bildirimi (çift çizgili ok, bildirimi; tek çizgili ok ise bildirimden sonra yapılan işlemi gösterir)

10

Temaslı Muayenesi

Temaslı muayenesinin amacı;

- a) Kaynak olguyu,
- b) Hastanın basil bulaştırdığı kişileri,
- c) Hasta ile aynı kaynaktan basil alıp hastalanmış kişileri saptamaktır.

Bu muayene ile hastalananlar ve enfekte olanlar saptanır. Çocuk hastalarda yapılan temaslı muayenesi genellikle kaynak olguyu bulmaya yöneliktir (89, 90).

Kaynak olgu: Başkalarına hastalığı bulaştıran bulaştırıcı TB hastasıdır.

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

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

Tüberküloz hastasına tanı konulunca, VSD hekimince hastalığın özellikleri, ne zamandır semptomlarının olduğu; temaslılarının adları, adresleri, maruz kalınan yerler ve süreler öğrenilir. Semptomların süresine ve radyolojik duruma göre bulaşma süresi belirlenmeye çalışılır. Bu konuda bir bilgi yoksa, 3 aydır bulaştırıcı olduğunun kabul edilmesi önerilir (91).

Temaslı muayenesini verem savaşı dispanseri yapar.

Ev içi yakın temaslılar, bulaştırıcı hasta ile aynı evde yaşayanlardır; bunlar hasta ile aynı havayı paylaşan kişilerdir. **Ev dışı yakın temaslılar** ise, kaynak olgu ile düzenli bir şekilde, uzun süreli aynı havayı paylaşan kişilerdir; yakın arkadaş, iş arkadaşı gibi. **Diğer temaslılar,** bulaştırıcı hasta ile aynı ortamda belirli süreler birlikte zaman geçiren kişilerdir: Sınıfta, işte, dernekte birlikte olunan kişiler. Bir de toplumda, seyrek olarak karşılaşılan kişiler olabilir.

Okul, öğrenci yurdu, kışla, tutukevi ve cezaevi gibi toplu yaşanan yerlerde tüberküloz hastası saptanınca, aynı odayı paylaşan insanlar da temaslı kabul edilir. Bulaştırıcı TB hastası ile sekiz saatlik uçak yolculuğu yapanlar da temaslı kabul edilir, taranır (92).

İlk olarak hastanın ev içi temaslıları taranır. Taranan hasta temaslılarında hasta saptanıyorsa ya da yeni enfekte olanların sayısı fazla ise, temaslı muayenesinin kapsamı genişletilmelidir.

Okul, işyeri ve diğer ev dışı muayeneler için, hastayla ve ailesi ile görüşerek sosyal sorun yaratmayacak şekilde davranılmalıdır.

Temaslılar, hasta tanı aldıktan sonraki **bir hafta içinde** verem hastalığı yönünden kontrolden geçirilir, muayene edilir. Temaslıların sonraki muayeneleri; ilk muayenenin 3., 6., 12. aylarında yapılır; 18. ve 24. aylarda da yapılması önerilir.

Tüberküloz hastasının belirlenmiş temaslısının muayenesinde yapılacaktır:

- Tıbbi öykü alınır.
- Fizik muayene yapılır.
- Akciğer filmi çekilir.
- Öksürüğü ya da başka semptomları olanlar ya da filminde patolojik görüntü bulunanlardan en az üç kez balgam alınarak, yayma ve kültür yapılır.
- Bulaştırıcı (akciğer-larinks-miliyer) TB temaslısı her yaştaki kişiye TDT yapılır.
- Bulaştırıcı olsun olmasın TB temaslısı 15 yaş altındaki çocuklara TDT yapılır.
- TDT bir kez pozitif ise tekrarlanmaz. TDT negatif olanlarda ilk kontrol muayenesinde (3. ay) TDT tekrarlanır.
- İGST'nin TB enfeksiyonunu saptamada duyarlılık açısından TDT ile anlamlı farkı yoktur. Bu nedenle, ülkemizde TDT önerilmektedir.
- Temaslıda TB hastalığı saptanırsa tedaviye alınır.
- Temaslıda TB hastalığı saptanmazsa endikasyonu olanlara koruyucu tedavi verilir.
- Temaslı muayene sonucu hastaya bildirilir.
- Temaslılar iki yıl süresince izlenir. Başlangıçta ve 3., 6., 12. aylarda temaslı muayenesi yapılır; 18. ve 24. aylarda da yapılması önerilir. Kontrolde, yukarıda sayılan işlemler (TDT dışında) yapılır.

11

Risk Gruplarına Yaklaşım ve Taramalar

Risk grupları kimlerdir?

Günümüzde yüksek riskli gruplarda aktif tarama önerilmektedir. Ülkemizde yüksek insidanslı topluluklar şunlardır:

1. Tüberküloz hastalarının temaslıları (93),
2. Ceza ve tutukevlerinde kalanlar (94),
3. Sağlık çalışanları (95).
4. Bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlar (AIDS, kronik böbrek yetmezliği vb.) ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi uygulananlar (TNF alfa inhibitörü kullananlar, hemodiyaliz hastaları, vb.) da yüksek risk grubu içinde yer alırlar.

Huzurevinde kalanlar, maden ocaklarında çalışanlar, akıl hastanelerinde uzun süre kalanlar, göçmenler, mülteciler, sığınmacılar, TB insidansı yüksek ülkelerden gelenler, evsizler, alkolikler, ilaç bağımlılarının da risk grubu olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır (4, 5, 28).

Fabrika, işyeri ve diğer 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 (96).

Risk grubu taramasını kim yapar?

Verem savaşı il koordinatörü ve il sağlık müdürlüğü tarafından planlanır ve yapılması sağlanır.

Tarama nasıl yapılır?

Risk gruplarında yılda bir kez 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 tam bir listesi alınır**, bunların hepsinin taranması sağlanır.
2. Mikrofilm ya da standart akciğer filmi çekilir. Değerlendirilemeyecek kadar kötü filmler hemen belirlenerek yeniden çekilir. Çekilen filmlerde patoloji saptanan kişiler, ilgili VSD'ye çağrılır. Dispanserde klinik durumları değerlendirilir, ilk çekilen film mikrofilm ise dispanserde standart film çekilir ve üç kez balgam ARB incelemesi yapılır.
3. Tüberküloz saptananlara tedavi başlanır.
4. Tüberküloz saptanmayan, önceden TB tedavisi almamış ve akciğer filminde üst zonlarda sekel lezyonu olan hastalarda balgam teksif ve kültürleri istenir.
5. Başka hastalık saptananlar, tedaviye alınır ya da ilgili branş hastanesine yollar. Normal bulunanlara bir işlem yapılmaz.
6. Yapılan taramanın sonuçları aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde il sağlık müdürlüğüne ve oradan da VSDB'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 yayma pozitif olanların sayısı
 - g) Diğer hastalık tanısı alan kişi sayısı

Okullar, yurtlar, askeri birlikler, toplu yaşanan yerlerde bulaştırıcı TB hastası saptanınca buralarda yapılacak taramaların şekli ve yaygınlığı tümüyle oradaki koşullara bağlıdır. TB hastasının bulaştırıcılığı ve hedef kitle ile geçirdiği süre, mekanın büyüklüğü gibi unsurlar dikkate alınarak tarama yapılacak kişiler belirlenir.

Cezaevine ve tutukevine girişte muayene ve semptomlu hasta takibi:

Cezaevine ve tutukevine girişte mahkumlar, tutuklular bir kez akciğer filmi çekilerek ve semptomatik açıdan değerlendirilerek TB olup olmadığına karar verilir. Bunun dışında yılda bir kez cezaevinde TB taraması yapılır.

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

Cezaevinde ve tutukevinde tanı alan TB hastasının tedavisi:

Cezaevinde ve tutukevinde TB hastası saptanınca bulaştırmıcılığı kaybolana kadar hastanede tedavi edilmesi önerilir. Tedavinin tüm süresince hastanın ilaçları DGT ile içmesi sağlanır. Cezaevi ve tutukevinde DGT uygulaması kurum hekimince sağlanır. Tedavi süresince yapılması gerekenler ilgili VSD ile birlikte düzenlenir.

12

Tüberkülozdan Korunma

Tüberkülozdan korunma, dört başlık altında sıralanabilir:

- Bulaştırıcı hastaların tedavisi (basil kaynağını ortadan kaldırır) (Tedavi bölümünde anlatılmıştır),
- Koruyucu ilaç tedavisi,
- BCG aşısı,
- TB bulaşmasının önlenmesi.

12.1. KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ (88, 97)

Koruyucu ilaç tedavisi, kemoprofilaksi olarak da adlandırılır.

Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB hastası ile teması olan kişide enfeksiyon gelişimini ya da TB enfekte kişide 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, plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (97).

Ülkemizde yapılan koruyucu tedavi uygulamalarında yeterli süre ilaç içimini tamamlama oranı yüksektir. Ülke genelinde 2008 yılında VSD’lerde koruma tedavisi başlanan kişilerde bu oran %75 bulunmuştur (98). Koruyucu tedavinin 0-14, 15-34 ve 35 yaş üstü temaslı gruplar yanında bağışıklığı baskılanmış hastalarda da etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (99).

Toplumda TB basili ile enfekte olmuş herkese koruyucu ilaç tedavisi verilmesi mümkün değildir; bu nedenle, TB hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara önerilmektedir. Koruyucu ilaç tedavisi ile, latent enfeksiyonu olanlarda hastalık gelişimi önlenerek yeni bir basil kaynağının ortaya çıkması önleniği için epidemiyolojik olarak da TB kontrolünde önemi vardır. Ülkemizde koruyucu tedavi önerilen risk grupları Tablo 17’de verilmiştir.

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

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

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

KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ DOZU VE SÜRESİ

Kemoproflaksi için izoniyazid 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 bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlara 9 aylık tedavi önerilmektedir (72). Kaynak olgu izoniyazide dirençli ise ya da hasta izoniyazid kullanamıyorsa rifampisin 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır. Koruyucu tedavide rifampisin 4 ay verilir.

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan, o kişide 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, o kişinin ev içi temaslılarının TB açısından taranması gerekir; öyküsünde ev dışında kuşkulu kişiler varsa onların da taranması uygundur.

Koruyucu tedavinin 19 yıla kadar etkili olabildiği gösterilmiştir (100). Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin deri testinin değişime uğraması beklenmez.

KORUYUCU İLAÇ TEDAVİSİ İZLEMİ

İlaçları düzenli kullanması ve süreyi tamamlaması için hastayı eğitmek ve desteklemek gerekir. Gerekirse koruyucu tedavi doğrudan gözetimli verilir. Koruyucu tedavinin aralıksız sürdürülmesi esastır. 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 (72).

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

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

H alerjisi ya da H ile oluşmuş karaciğer hastalığı öyküsü varsa H kontrendikedir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve düzenli alkol kullananlarda H kullanmamak daha uygun olur. Yan etki açısından yüksek risk taşıyıp taşımadığı değerlendirilir ve hasta ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirilir.

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

İzoniiazide Bağlı Hepatit:

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

- Semptom olsun veya olmasın transaminaz 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 (38).

H kesildikten sonra, eğer verilmesi gereken dozdan daha az ilaç kullanılmışsa, profilaksiye R ile devam edilebilir.

12.2. BCG (BACILLE CALMETTE-GUÉRIN) AŞISI

Fransa'da Calmette ve Guérin 1920'li yıllarda BCG aşısını, bovin tip tüberküloz basillerini 13 senelik bir sürede sadece safralı ve gliserinli patates üzerinde 230 defa kültürden kültüre aktararak ürettiler. Yapılan

çalışmalarda, bu şekilde üretilen basillerin, insanlarda hastalık yapmadığı, fakat tüberküloz basiline karşı insan organizmasında bir 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. BCG aşısı, ısı ve ışığa çok dayanıksızdır. Doğumdan itibaren uygulanabilir.

BCG, kanla ve lenfatik sistemle basilin yayılmasını engeller. Böylece hayatı tehdit eden miliyer, menenjit TB gibi durumların ortaya çıkışını azaltır (101, 102). Akciğer tüberkülozunu önlemede meta analizlerde %50 etkili bulunmuştur. BCG'nin koruyuculuğu, ülkemizde erişkinlerde %72,7 iken 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur (103).

KULLANMA SÜRESİ:

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

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

UYGULAMA TEKNİĞİ:

1. BCG aşısı 1 ml'lik, bir kullanımlık diziyem taksimatlı enjektörlerle sol omuz deltoid bölgesine, deri içine (intradermal) 0-12 aylık bebeklere 1/2 diziyem, daha yüksek yaş gruplarına 1 diziyem (0,1 ml) uygulanır.
2. Enjektörlere aşı çekilirken, aşı ampulüne hava verilmez.
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. Ampülün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğuk taşıma kabına (frigoya) konur, masa üstünde bekletilmez.

Aşı yerinde oluşan 5-6 mm çapındaki papül 20-30 dakikada kaybolur. Daha önce tüberküloz 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 çabuklaştırmak için antibiyotikli tozlar ve pomatlar kullanılmaz. Aşıdan sonra kırgınlık, ateş ve benzeri semptomlar görülmez. Aşının deri altına yapılması ya da steril koşullara dikkat edilmemesi sonucu deri altı abseleri oluşabilir.

BCG AŞISININ KOMPLİKASYONLARI:

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

En sık görülen komplikasyonlar, aksiller ve servikal adenopatilerle, lokal apselerdir. Adenopatiler genellikle aşıdan 1-2 ay sonra meydana gelmektedir, fakat nadir de olsa 8-12 ay sonra ortaya çıkabilir. Bir tedavi uygulamak gerekmez. Büyük lenfadenopatiler cerrahi ile blok olarak çıkarılabilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda lenfadenopati olarak başlayıp, BCG'ye bağlı yaygın hastalık görülebileceğinden BCG'ye bağlı lenfadenopatisi olan hastaların izlenmesi önerilir.

Fluktuasyon vermeyen (süpüre olmayan) adenopatiler için bir şey yapmak gerekmez. Genellikle kalsifiye olarak iyileşirler. Süpüre olanlar ise iğne ile aspire edilebilir veya drenaj sağlanabilir. Büyük olanlar total eksize edilebilir. İzoniiazid verilmesi tedavi süresini kısaltmaz ve verilmesi önerilmez.

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

Erken aşı reaksiyonu: Aşıdan sonraki bir hafta içinde aşı yerinde akıntı, yara ve şişlik oluşur. Bu, çocuğun daha önce TB basili ile enfekte olduğunu gösterir (104). 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 karşılaştıklarında basilin 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 aşısının nadir de olsa diğer komplikasyonları, aşı yerinde lupus vulgaris, aşı suşuyla sistemik tüberküloz enfeksiyonu (özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda), aşı suşu ile olan osteomyelit, diffüz lenfadenit, hepatosplenomegali ve genitoüriner lezyonlardır.

TÜRKİYE'DE UYGULAMA

Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı çerçevesinde 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 bunun sonucuna göre aşılama yapıp yapılmayacağına karar verilir. Altı yaşından sonra BCG aşısı önerilmemektedir.

BCG diğer aşılarla aynı anda yapılabilir. Canlı virüs aşılarıyla birlikte, aynı anda farklı kollardan uygulanabilir; birlikte uygulanmamışsa, kızamık aşısı önce yapılırsa BCG için dört hafta beklenir, diğer aşılarla beklemek gerekmez. İmmün yetmezliği olan çocuklara BCG yapılmaz (BCG aşısının yapılmaması gereken durumlar ve diğer ayrıntılar için bkz. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 13.03.2009 tarih ve 17 sayılı genelgesi).

12.3. KURUMLARDA TÜBERKÜLOZ BULAŞMASININ ÖNLENMESİ

Ülkemizde sağlık çalışanlarında tüberkülozun topluma göre daha fazla görüldüğü değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Hastanelerde hemşirelerin ve hizmetli personelin en fazla basil ile karşılaştığı bilinmektedir (95).

TB bulaşmasının önlenmesinde Amerika'da Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün rehberleri kapsamlı bilgi içermektedir (105, 106).

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

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.

YÖNETİMSEL ÖNLEMLER:

Uygulama Planı

Sağlık kurum ve kuruluşlarında, TB bulaşmasının değerlendirilmesi ve önlenmesine yönelik önlemlerle ilgili yazılı bir plan olmalıdır. Bu plan, basilin 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 değerlendirmeler yapılarak planın geliştirilmesi gereklidir.

Triaj

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

Erken Tanı

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

Gecikmeden Tedaviye Başlamak

Tüberküloz hastalarına tanı konulunca gecikmeden tedaviye başlamak gereklidir. Tüberküloz 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 (9). Bu arada hastanın öksürük sayısı da azalmaktadır (10). Tedavi başlanan hastaların hızla bulaştıracılıklarını yitirdikleri bilinmektedir. Bu nedenle tüberküloz tedavisi için “kimyasal karantina” deyiimi kullanılmaktadır.

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

Hastanede Hastaların İzolasyonu

Bulaştırıcı tüberküloz hastaları (özellikle balgam yayması pozitif olanlar) hastaneye yatırılınca mutlaka izole edilmelidirler. Tüberkülozdan şüphelenilen bir hasta, tanı konulana kadar bulaştırıcı tüberküloz kabul edilmelidir ve buna uygun şekilde izole edilmelidir. Bulaştırıcı olmayan tüberküloz hastası için özel önlem almak gerekmez.

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

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

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 yakılarak imha edilmelidir.

Personelin Eğitimi

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

Personelin Taranması

Ülkemizde sağlık çalışanlarında tüberküloz insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının periyodik taramalarının yapılması ve kaydı gereklidir. İlk tüberkülin deri testi negatif ise booster etkiyi araştırmak için ikinci test yapılır (booster etki için ikinci TDT, bir ila dört hafta arasında yapılır; bir yıla kadar yapılabilirse de, zaman geçtikçe yeni bulaşma ve konversiyon ile booster ayrımının zorluğu ortaya çıkar). Booster etki bakılınca, TDT sonucu olarak bu yazılır. Başlangıçta tüberkülin deri testi negatif olan personelin sonraki taramalarda pozitif hale

gelmesi koruyucu tedavi gerektirir; koruyucu tedavi öncesi aktif hastalık olmadığı gösterilmelidir. Taramalarda semptomlar kaydedilmeli, yanında mutlaka kaliteli akciğer filmleri çekilmelidir. Şüphelenilen kişilerin üç kez balgamlarında ARB incelemesi yapılmalıdır.

HASTANEDE MÜHENDİSLİK ÖNLEMLERİ

Bulaştırıcı 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.

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

Bulaştırıcı 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 basıl gitmemesi için önlem alınır.

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

Odalara, TB hastalarının bulunduğu koridor ve bölümlere **ultraviyole (UV)** lamba takılması daha ucuz bir uygulamadır. UV-C lambası takılırken şunlara dikkat edilmelidir. Her 20 m² 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 altını ve yanlarını kapatan plakalar ışığın görülmesini engellemelidir. Böylece lambalar üst oda havasına ışın verecekler ve üst oda bölgesinde havadaki basiller öldürülmüş olacaktır. Odadaki hava hareketi sonucunda üstte basili 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 tekrar UV'den geçmesine yol açabilmektedir. Bu da tüm oda havasının değişimini sağlamamaktadır.

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.

KİŞİSEL KORUYUCU MASKE KULLANIMI

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

Tüberküloz 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 yaratan diğer işlemler, nebulizatör ile tedaviler sırasında çok yoğun basil çıkabilir.

EVDE KORUNMA ÖNLEMLERİ

Tüberküloz 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 (34).

Hastanın balgam çıkardığı kap varsa, tualete boşaltılmalı; balgam çıkarılan kap atılmıyorsa yıkanıp 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** gerektiği belirtilmelidir.

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

13

Ekler

EK 1. STOP TB STRATEJİSİ (107)

VİZYON: Tüberkülozsuz bir dünya

ANA AMAÇ:

- Binyıl Kalkınma Hedefleri ve Stop TB Ortaklığı hedefleri ile uyumlu şekilde 2015 yılına kadar küresel tüberküloz yükünü çarpıcı şekilde azaltmak

AMAÇLAR:

- Yüksek kalitede tanıya ve hasta odaklı tedaviye herkesin ulaşabilmesini sağlamak
- Tüberkülozla ilişkili yakınmaları ve sosyoekonomik yükü azaltmak
- Yoksulları ve yatkınlığı olan toplulukları TB, TB/HIV ve ÇİD-TB'den korumak
- Yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesini desteklemek ve bunların zamanında ve etkin kullanımını sağlamak

HEDEFLER:

- Binyıl Kalkınma Hedefleri 6, Hedef 8 – 2015 yılına kadar insidansın artışının durması ve azalmaya başlaması
- Binyıl Kalkınma Hedefleriyle ilişkili ve Stop TB Ortaklığı tarafından onaylanan hedefler:
 - ✓ 2005 yılına kadar balgam yayması pozitif tüberküloz olgularının en az %70'ini saptamak ve bunların en az %85'inde kür sağlamak
 - ✓ 2015 yılına kadar, 1990 yılına göre tüberküloz prevalansı ve ölüm oranlarını %50 azaltmak
 - ✓ 2050 yılına kadar, bir halk sağlığı sorunu olan tüberkülozun elimine edilmesini (bir milyon nüfusta <1 olgu) sağlamak

STRATEJİ VE UYGULAMA YAKLAŞIMLARININ BİLEŞENLERİ

1. Kaliteli DGTS'yi yaygınlaştırmak ve güçlendirmek
 - a. Sürekliliği olan ve artan finansman ile birlikte politik kararlılık
 - b. Kalite kontrollü bakteriyolojik muayene ile olgu saptamak
 - c. Denetimli ve hasta merkezli Doğrudan Gözetimli Tedavi uygulaması
 - d. Etkin bir ilaç ikmali ve yönetim sistemi
 - e. İzleme ve değerlendirme ile raporlama sistemi
2. Çok İlaça Dirençli Tüberküloz, TB/HIV birlikteliği ve diğer risk gruplarının sorunlarının gündeme alınması
 - a. Ortak TB/HIV aktivitelerini yürütmek
 - b. ÇİD-TB'yi önlemek ve kontrol etmek
 - c. Mahkumları, mültecileri ve diğer yüksek risk grupları ile özel durumları ele almak
3. Sağlık sistemini güçlendirmeye katkıda bulunmak
 - a. Sistemin tümüne yönelik politikayı, insan kaynaklarını, finansmanı, yönetimi, hizmet sunumunu ve bilgi sistemlerini geliştirmek için yürütülen çabalara aktif olarak katılmak
 - b. Sistemleri güçlendiren yenilikleri paylaşmak, bunlar arasında Akciğer Sağlığına Pratik Yaklaşım'ın olmasını sağlamak
 - c. Diğer alanlardaki yenilikleri uyarlamak
4. Bütün hizmet sunanları verem mücadelesine dahil etmek
 - a. Kamu-Kamu ve Kamu-Özel İşbirliği yaklaşımlarını sürdürmek
 - b. Tüberküloz tanı, tedavi ve takibini yapan tüm sağlık kurum ve kuruluşlarının hizmetlerini; TB Bakımına Yönelik Uluslararası Standartlar'a uygun şekilde vermelerini sağlamak
5. TB hastalarının ve toplumun verem mücadelesine katılımlarını artırmak
 - a. Savunuculuk, iletişim ve toplumsal seferberliğin sağlanması
 - b. Tüberküloz bakımına toplum katılımının sağlanması
 - c. Tüberkülozluların Hasta Hakları ve Sorumlulukları Belgesi'nin yürürlüğe konulması
6. Araştırmayı sağlamak ve geliştirmek
 - a. Program temelli yöneylem araştırmalarının yapılmasını sağlamak
 - b. Yeni tanı yöntemlerini, ilaçları ve aşıları geliştirmek için araştırmalar yapılmasını sağlamak

EK2. ULUSLARARASI TÜBERKÜLOZ BAKIM STANDARTLARI (UTBS) (International Standards for Tuberculosis Care, ISTC), 2009 (108)

Uluslararası Tüberküloz Bakım Standartlarının (UTBS'nin) amacı, tüberküloz hastalığı olan ya da bu hastalığı olduğundan şüphelenilenlerin yönetiminde, kamu ve özel bütün hekimlerin gözetmesi gereken yaygın kabul görmüş bakım düzeyini tanımlamaktır. Standartlar, balgam yayması pozitif, balgam yayması negatif ve akciğer dışı tüberkülozu, çok-ilaca dirençli Mycobacterium tuberculosis kompleks (M. tuberculosis) ile oluşan tüberkülozları ve HIV enfeksiyonu ve diğer hastalıklarla birlikte olan tüberkülozu da içeren her yaşta hastaya yüksek kalitede bakım vermeye bütün hizmet sunanların etkin bir şekilde katılımını kolaylaştırmayı amaçlamaktadır.

Tüberküloz hastalarının ya da bu hastalık şüphesi olan kişilerin bakımındaki temel ilkeler bütün dünyada aynıdır: Hızlı ve doğru bir tanı konulmalıdır; kanıtlanmış etkinliği olan standart tedavi rejimleri kullanılmalıdır, bunun yanında uygun tedavi desteği ve denetimle birlikte uygulanmalıdır; tedavi yanıtı izlenmelidir; temel halk sağlığı sorumlulukları yerine getirilmelidir. Hızlı ve doğru tanı ile etkili tedavi, iyi hasta bakımı için zorunlu olmanın yanında tüberküloza yönelik halk sağlığı yanıtının anahtar unsurlarıdır ve tüberküloz kontrolünün köşe taşıdır. Bu nedenle tüberküloz hastalarının değerlendirmesini yapan ve tedavi eden bütün hizmet sunucular farkına varmalıdırlar ki, sadece bir kişiye bakım vermemekte, bunun yanında toplum için yüksek düzeyde sorumluluk gerektiren önemli bir halk sağlığı görevi üstlenmektedirler.

Hükümetin program sunucuları, UTBS'nin standartlarına uymalıdır, bunun yanında program dışındaki hizmet sunanlar temel hedef kitledir. Bununla birlikte vurgulanması gereken konu, ulusal ve yerel tüberküloz 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.

Sağlık hizmeti sunanlara ve hükümetin tüberküloz programlarına ek olarak, hem hastalar hem de topluluklar hedef kitlenin parçasıdır. Hastalar, bakımlarının yüksek bir standartta olması gerektiğinin giderek daha fazla farkına varmakta ve bunu beklemektedirler. Genel olarak benimsenmiş standartların olması, hastaların kendilerine sunulan bakımın kalitesini değerlendirmelerine güç verecektir. Tüberkülozlu hastalara iyi bakım sunulması aynı zamanda toplumun da en çok özen gösterdiği konudur.

UTBS'deki standartların, Dünya Sağlık Örgütü önerileri ile uyumlu yerel ve ulusal tüberküloz kontrol politikalarını tamamlayıcı olması amaçlanmıştır. Yerel rehberlerin yerini alması amaçlanmamıştır ve yerel uygulama farklılıklarını gidermek için yazılmıştır. Standartlar, tek tek tüberkülozlu ya da tüberkülozdan şüphelenilen hastalara iyi klinik bakımın toplum temelli tüberküloz kontrolüne katkısına odaklanmıştır. Tüberkülozun 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, 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. UTBS'nin yazılımından günümüze: Yeni bilgiler ortaya çıkmıştır; yeni yaklaşımlar şimdi daha uygulanabilmir ve yeni rehberler yazılmıştır. Bu değişiklikler, UTBS'de yenilemeyi gerekli kılmıştır, böylece “yaşayan bir belge” kavramı ile uyumlu olmaktadır.

UTBS'nin esasını oluşturan temel ilkelerin bu ikinci baskıda değişmediği vurgulanmalıdır. Olgu bulma ve kür sağlayıcı tedavi tüberküloz bakımı ve kontrolünün köşe taşı olarak kalmıştır ve hizmet sunanların tedaviyi tamamlamayı garantilemeleri şeklindeki ana sorumluluk değişmemiştir. Bununla birlikte, bu temel ilkeler dahilinde UTBS'ye eklenmesi için yeterli önemde değişiklikler olmuştur.

TANI STANDARTLARI

Standart 1. İki-üç hafta ya da daha uzun süren ve başka bir şekilde açıklanamayan öksürüğü olan herkes tüberküloz açısından incelenmelidir.

Standart 2. Akciğer tüberkülozu olan ya da şüphe edilen her hastadan (balgam çıkarabilen yetişkinler, adölesanlar ve çocuklardan) kalite kontrolü olan bir laboratuvar da mikroskopik inceleme yapılması için en az iki* balgam örneği alınmalıdır. Uygun olduğu takdirde en az bir erken sabah balgamı alınmalıdır.

(*Türkiye'deki tüberküloz kılavuzuna göre üç balgam örneği alınmalıdır)

Standart 3. Akciğer dışı tüberkülozdan şüphelenilen her hasta (yetişkinler, adölesanlar ve çocuklar) için tutulum şüphesi bulunan bölgelerden mikroskopi, kültür ve histopatolojik inceleme için uygun örnekler alınmalıdır.

Standart 4. Akciğer radyolojisinde tüberküloz düşündüren bulguları olan her kişiden mikrobiyolojik inceleme için balgam örneği alınmalıdır.

Standart 5. Yayma negatif akciğer tüberkülozu tanısı aşağıdaki kriterlere göre konulmalıdır; en az iki** kez negatif balgam yayması (en az 1 tanesi erken sabah balgamı olmalıdır); tüberküloz ile uyumlu akciğer filmi bulguları; geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi denemesinde tedaviye yanıt alınmamış olması (Not: Florokinolonlar M. tuberculosis kompleksine karşı etkili olduğu ve bu nedenle tüberkülozu olan kişilerde geçici düzelmeye yol açtığı için, kullanımlarından kaçınılmalıdır)** . Bu gibi hastalarda, balgam kültürleri mutlaka alınmalıdır. Ciddi hastalığı olan kişilerde ya da bilinen veya şüpheli HIV enfeksiyonu olan kişilerde tanısal incelemeler hızlandırılmalıdır ve eğer klinik kanıtlar tüberkülozu kuvvetle düşündürüyorsa, bir tüberküloz tedavisine başlanması gereklidir.

(**Türkiye için not: Ülkemizde yayma negatif tüberküloz hastasının tanısı için bu standartta belirtilenlere ek olarak üç kez balgam yayması negatifliği gösterilmesi ve “ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede tanı konulması” gereklidir)

Standart 6. İntratorasik (yani akciğer, plevra ve mediasten ya da hilusta lenf nodu) tüberkülozu olduğundan şüphelenilen bütün çocuklarda, mikroskopi ve kültür için balgam (ekspektorasyonla, mide yıkaması ile ya da uyarılmış balgam) incelemesi ile bakteriyolojik doğrulama araştırılmalıdır. Negatif bakteriyolojik sonuçların olduğu durumda, tüberküloz tanısı, akciğer filminde tüberkülozla uyumlu anormalliklerin varlığına, tüberküloz enfeksiyonu kanıtına (pozitif tüberkülin deri testi ya da interferon gama salgınım testi) ve tüberküloz düşündüren klinik bulgulara dayanmalıdır. Akciğer dışı tüberküloz olduğundan şüphelenilen çocuklar için mikroskopi, kültür ve histopatolojik inceleme için tutulduğu düşünülen yerlerden uygun örnekler alınmalıdır.

TEDAVİ STANDARTLARI

Standart 7. Bir tüberküloz hastasını tedavi eden her hekim, hastalığın bulaşmasının sürmesini ve ilaç direnci gelişimini önlemekle önemli bir halk sağlığı sorumluluğu üstlenmiştir. Bu sorumluluğu yerine getirebilmek için, hekim sadece uygun tedavi rejimini belirlemekle yetinmemeli, aynı zamanda gerektiğinde hastanın tedaviye uyumunu değerlendirmek için ve tedaviye uyum iyi olmadığında buna müdahale etmek için yerel halk sağlığı kurumlarını ve diğer kurumları kullanılmalıdır.

Standart 8. Daha önce tedavi görmemiş bütün hastalar (HIV enfeksiyonu olanlar dahil) biyoyararlanımı bilinen uluslararası kabul görmüş birinci grup tedavi rejimi almalıdır. Başlangıç dönemi iki ay süreyle izoniyazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutolden oluşmalıdır. İdame dönemi, dört ay süre ile izoniyazid ve rifampisin içermelidir. Anti tüberküloz ilaçların dozları uluslararası önerilere uymalıdır. Sabit doz ilaçlar (SDİ)***, iki ilaç (izoniyazid ve rifampisin), üç ilaç (izoniyazid, rifampisin ve pirazinamid) ve dört ilaç (izoniyazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol) kuvvetle önerilmektedir.

(***Türkiye’de sabit doz ilaçlar kullanılmamaktadır)

Standart 9. Tedaviye uyumu değerlendirmek ve arttırmak için, hastanın ihtiyaçlarına ve hasta ile gözetmen arasındaki karşılıklı saygıya dayanarak ilaç tedavisinin uygulanmasında hasta odaklı bir yaklaşım her hasta için geliştirilmelidir. Denetim ve destek bireysel olmalıdır ve mutlaka önerilen tüm girişimler ve var olan destek hizmetlerine dayanarak yürütülmelidir, hastaya danışmanlık vermeyi ve eğitimi de içermelidir. Hasta odaklı stratejinin temel bir unsuru tedavi rejimine uyumu değerlendirmek ve uyumu artırmak için önlemler almak ve kötü uyum olduğunda bunu saptamaktır. Bu önlemler her bir hastanın koşullarına uyarlanmalı ve hem hasta hem hizmet sunucusu tarafından kabul edilebilir olmalıdır. Bu tip önlemler, ilaç içiminin doğrudan gözetimini (doğrudan gözetimli tedavi ya da DGT) ve tedavi gözetmeninin belirlenmesi ve eğitimi (tüberküloz için ve eğer uygunsa HIV için) içerebilir, bu gözetmen hem hasta hem de sağlık sistemi için kabul edilebilir ve sorumluluk alabilecek bir kişi olmalıdır. Uygun destek ve kolaylaştırıcılar, parasal desteği de içerir, tedavi uyumunu artırmaya hizmet edebilir.

Standart 10. Akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi yanıtı, tedavinin başlangıç döneminin sonunda (iki ayda) balgam mikroskopisi (iki örnek) takibi ile izlenmelidir. Başlangıç dönemi tamamlandığında eğer balgam yayması pozitif ise balgam yaymaları 3 ayda yeniden incelenmelidir ve pozitif ise kültür ve ilaç duyarlılık testi mutlaka yapılmalıdır. Akciğer dışı tüberkülozu olanlarda ve çocuk hastalarda tedavi yanıtı en iyi şekilde klinik olarak değerlendirilir.

Standart 11. Önceki tedavi öyküsü ile, ilaca dirençli basili olan kaynak olguya maruz kalmak ile ve toplumda ilaç direnci prevalansı ile ilaç direnci olasılığı değerlendirmesi her hasta için yapılmalıdır. Daha önce tedavi görmüş hastalarda ilaç duyarlılık testi tedavi başlangıcında mutlaka yapılmalıdır. Üç aylık tedaviyi tamamladığında balgam yayması pozitif kalan hastalar ya

tedavi sonrası da bir kez ya da daha fazla nükseden hastalar mutlaka ilaç direnci açısından ele alınmalıdır. İlaç direnci yüksek olasılıklı kabul edilen hastalar için kültür ve en azından izoniyazid ve rifampisin için ilaç duyarlılık testi hızla yapılmalıdır. Bulaşma olasılığını en aza indirmek için hastanın değerlendirmesi ve eğitimi hızla başlatılmalıdır.

Standart 12. İlaça dirençli (özellikle ÇİD/YİD) basillerle tüberküloz hastalığı olan ya da yüksek olasılıkla olan hastalar ikinci seçenek anti tüberküloz ilaçları da içeren özel rejimlerle tedavi edilmelidir. Seçilen rejim standart olabilir ya da şüphelenilen veya kesinleşen ilaç duyarlılık durumuna göre belirlenebilir. Basilin duyarlı olduğu bilinen ya da kabul edilen en az dört ilaç, biri enjektabl olmak üzere kullanılmalıdır ve kültür konversiyonundan itibaren 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 .

Standart 13. Bütün hastalar için verilen ilaçların, bakteriyolojik yanıtın ve yan etkilerin yazılı bir kaydı tutulmalıdır.

Standart 14. Tüberkülozu olan ya da tüberküloz olduğundan şüphelenilen her hastaya HIV testi ve danışmanlığı önerilmelidir. 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. Tüberküloz ve HIV enfeksiyonu arasındaki yakın ilişki nedeniyle, yüksek HIV prevalansı olan alanlarda, her iki enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi için entegre yaklaşımlar önerilir.

Standart 15. Tüberküloz ve HIV enfeksiyonu olan bütün hastalar, tüberküloz tedavisi sırasında antiretroviral tedavi endikasyonunu belirlemek açısından değerlendirilmelidir. Tedavi endikasyonlarına uyan hastalar için antiretroviral ilaçlara ulaşım konusunda uygun düzenlemeler yapılmalıdır. Ancak, tüberküloz tedavisine başlamada gecikilmemelidir. Tüberküloz ve HIV enfeksiyonu olan hastalar, diğer enfeksiyonları için mutlaka kotrimaksazolu profilaksi için kullanmalıdırlar.

Standart 16. HIV enfeksiyonu olan kişiler, dikkatli inceleme sonrası aktif tüberkülozu yoksa, muhtemel latent tüberküloz enfeksiyonu için 6-9 ay izoniyazid ile tedavi edilmelidir.

Standart 17. Hizmet sunanlar, tüberküloz tedavi yanıtını ve tedavi sonucunu etkileyebilecek eş zamanlı durumların bütünlüklü bir

değerlendirmesini yapmalıdır. Tedavi planı yapılırken hizmeti sunan, her bir hasta için en iyi tedavi sonucunu destekleyecek ek hizmetleri belirlemeli ve bu hizmetleri bireysel bir bakım planına dahil etmelidir. Bu plan, özellikle tedavi sonucunu etkileyeceği bilinenler, örneğin diyabetes mellitus, ilaç ve alkol tedavi programları, sigara bırakma programları ve diğer psikososyal destek hizmetleri, antenatal ya da iyi bebek bakımı gibi hizmetler olmak üzere diğer hastalıkların tedavisi için sevkleri ve değerlendirmeleri içerir.

HALK SAĞLIĞI STANDARTLARI

Standart 18. Tüberküloz hastalarının tedavisi ile ilgili tüm hizmet sunanlar, bulaşıcı tüberkülozu olan hastalarla yakın teması olan kişiler uluslararası önerilere uyumlu şekilde incelenmeli ve tedavi edilmelidir. Temaslı muayenesi için önceliklerin belirlenmesi bir temashının şu özelliklerine dayanır: 1) Tanı konmamış tüberkülozu olması; 2) Enfekte olursa tüberküloz olma riskinin yüksek olması; 3) Hastalık gelişirse ciddi tüberküloz olma riski taşıması ve 4) Kaynak olgu tarafından enfekte olma riskinin yüksek olması. Muayene için en yüksek öncelik taşıyan temashılar şunlardır:

- Tüberküloz düşündüren semptomu olan kişiler
- 5 yaş altı çocuklar
- Bağışıklığı baskılandığı bilinen ya da bundan şüphelenilen temashılar, özellikle HIV enfeksiyonu
- ÇİD/YİD tüberkülozlu hastaların temashıları

Diğer yakın temashılar düşük öncelikli bir grup oluşturur.

Standart 19. Bulaştırıcı bir kaynak hastanın yakın temashısı olan 5 yaş altı çocuklar ve HIV enfeksiyonu olan her yaştaki kişiler, dikkatli değerlendirmeden sonra eğer aktif tüberkülozları yoksa, muhtemel latent tüberküloz enfeksiyonu için izoniyazid ile tedavi edilmelidir (****).

(****Ülkemizde bulaştırıcı hastanın temashılarında koruyucu tedavi 35 yaş altı nüfus için önerilmektedir)

Standart 20. Bulaştırıcı tüberküloz hastalığı olan ya da olduğundan şüphelenilen hastalara bakan her sağlık kurumunun mutlaka uygun bir tüberküloz enfeksiyon kontrol planı geliştirmesi ve uygulaması gerekir.

Standart 21. Bütün hizmet sunanlar, hem yeni hem de önceden tedavi görmüş tüberküloz hastalarını ve onların tedavi sonuçlarını, yerel halk sağlığı bölümü yetkililerine, uygulamadaki yasal mevzuat ve politikalarla uyumlu şekilde bildirmeleri zorunludur.

EK 3. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT) (79)

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 bülülü 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, bağışıklığı baskılayan hastalığı olanlarda ve bağışıklığı baskılayan ilaç kullananlarda TDT yanlış negatif olarak bulunabilir. Atipik mikobakteriler ile duyarlanma ve BCG aşısı TDT'nin pozitif olmasına neden olabilir (26).

TÜBERKÜLİN ANTİJENİ:

Tüberkülin deri testinin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberkül basili ile enfekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırıduyarlılık reaksiyonu yapmasıdır. PPD (saflaştırılmış protein türevi = "purified protein derivative"), tüberkül basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir. Kültür filtresinde bulunan ve "tüberkülinler" denilen antijenik öğeleri içerir. İçeriğinin çoğunluğu yaklaşık 10.000 Da molekül ağırlığı olan küçük proteinlerden oluşur, ayrıca polisakkaritler ve bazı lipidler içerir.

Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettikleri 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 (109).

PPD-S'in standart 5-tüberkülin 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'ndekine biyolojik olarak eşdeğerde doz olarak tanımlanır. Tween 80 deterjanından küçük bir miktar eklenerek, PPD'nin cam ve plastiklere yapışmaması azaltılır (110). Bu yapışma nedeniyle, tüberkülin bir kaptan diğerine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. Işık ve ısıya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ila +8° C de saklanır, dondurulmaz. Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır.

TÜBERKÜLİN REAKSİYONU:

Bu reaksiyon geç tip bir aşırıduyarlılık yanıtıdır. Hücresel bir yanıtır. Enfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkülin deri testi

yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon (kabartısertlik) 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'nden 0,1 ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır.

Tüberkülin deri testi 1 ml'lik dizyem taksimatlı, bir kullanımlık 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 oluşmalıdır. 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 buz kabına konur. Masa üzerinde bekletilmez. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez.



Şekil 7. Tüberkülin deri testi uygulanması*



Şekil 8. Tüberkülin deri testi okunuşu*

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

TESTİN OKUNMASI:

Test uygulanan kişi daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmışsa (basil 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 saate kadar yapılabilir.) Endürasyon yokluğunu not ederken “negatif” değil “0 mm” olarak yazmak doğrudur. Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir. Ek tedavi gerektirmez. Ağrı kesiciler alınabilir. Birkaç haftada kendiliğinden geçer.

REAKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ:

TDT reaksiyonunun değerlendirilmesinde ülkemizde kullanılan kriterler Tablo 18’de verilmiştir.

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

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

Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.

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

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

Aktif tüberkülozlu hastalarda tüberkülin deri testi %25'e varan oranlarda yalancı negatif olabilir (111). 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 bağışıklığın baskılanmasına bağlı bulunmuştur. Yalancı negatiflik yapan nedenler aşağıda tabloda sunulmuştur.

Tablo 19. Tüberküline yanıtı azaltan faktörler (Kaynak 72'den uyarlanmıştır).

Test edilen kişiye ait faktörler	• Enfeksiyonlar Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV) Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virüs aşılı (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 bağışıklığı baskılayıcı diğer birçok ilaç) • Yaş (yenidoğanlar, "azalmış" duyarlılığı olan yaşlı hastalar) • Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	• Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet) • Uygunsuz sulandırma • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	• Çok az antijen enjekte etmek • Deri altına enjeksiyon • Enjektöre çektikten sonra geç uygulama • Diğer deri testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	• Deneyimsiz okuyucu • Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar • Kayıt hataları

EK 4. İNTERFERON GAMA SALINIM TESTLERİ (İGST) (112)

GİRİŞ

İnferon gama (IFN- γ), M. tuberculosis enfeksiyonuna hücresel bağışıklık yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu bilgi, İGST'nin geliştirilmesine yol açmıştır. İGST ile M. tuberculosis antijenlerine yanıt olarak ortaya çıkan IFN- γ salınımını ölçerek M. tuberculosis bağışıklık yanıtının olup olmadığını gösterir. Böylece **kişinin enfekte olup olmadığı anlaşılır**. Bu testler latent TB enfeksiyonu tanısı, temaslı taraması, göçmenlerde TB enfeksiyonunun taranması ve sağlık çalışanlarında TB enfeksiyonunun taranması gibi amaçlarla kullanılabilir.

Bu testlerde kullanılan antijenler, erken salınan antijenik hedef-6 (early secretory antigenic target-6, ESAT-6) ve kültür filtrat proteini-10 (culture filtrate protein-10, CFP-10) M. tuberculosis'de bulunur fakat BCG suşlarında ve TB dışı mikobakterilerin çoğunda bulunmaz. ESAT-6 ve CFP-10 M. kansasi, M. szulgai ve M. marinum'da da bulunmaktadır; bu mikobakterilerle olan enfeksiyonlarda İGST'ler pozitif olabilir.

Bugüne kadar iki firma tarafından piyasaya sunulan testler şunlardır:

- QuantiFERON-TB testi (QFT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Avustralya) daha sonra aynı firma tarafından geliştirilerek QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G) ve son olarak da QuantiFERON-TB Gold In Tube test (QFT-GIT) haline gelmiştir. QFT-GIT testi, önceki QFT ve QFT-G testlerine göre canlı beyaz kürelerin olduğu taze kan kullanımı zorunluluğunu ortadan kaldırmıştır. Önceki iki testte ESAT-6 ve CFP-10 kullanılırken, QFT-GIT için ayrıca TB 7.7 antijeni de eklenmiştir. Bu testte, salınan IFN- γ 'nın miktarını ölçmede enzime bağlı immunosorbent testi (ELISA) kullanır.
- İkinci test ise T-SPOT.TB test (T-Spot) (Oxford Immunotec Limited, Abingdon, İngiltere). Bu testte de ESAT-6 ve CFP-10 kullanılmaktadır.

Amerikan Besin ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından QFT 2001'de, QFT-G 2005'te, QFT-GIT 2007 Ekiminde ve T-Spot 2008 Temmuzunda onaylanmıştır (112).

YÖNTEM

Burada anlatılan yöntemler, FDA tarafından kabul edilen yöntemlerdir. Yayımlanmış bazı araştırmalarda pozitif kontrolün kullanılmadığı

görülmektedir. QFT-G testinde üç tüpte, sırasıyla, kontrol olarak serum fizyolojik, ESAT-6'yı yansıtan peptitler ve CFP-10'u yansıtan peptitler yer alır. Bu tüplere tam kan eklenerek inkübe edilir. Salınan IFN- γ , ikinci tüp sonucuyla kontrol tüpü sonucu farkı ve üçüncü tüp sonucuyla kontrol tüpü farkı olarak hesaplanır. Bu üç tüpteki sonuçlar ile son karar, pozitif, negatif ya da belirsiz şeklinde verilir.

QFT-GIT için 3 ayrı tüp vardır. Birisinde ESAT-6, CFP-10 amino asit sekansları ile TB 7.7'nin amino asit sekansının bir bölümünü içeren 14 peptit bulunur. İkinci tüp, sadece heparin içeren negatif kontrol, üçüncü tüp de heparin, dekstroz ve fitohemaglutinin içeren pozitif kontroldür. Bu üç tüpe birer mililitre kan eklenir. 16-24 saat inkübe edilir. Plazma ayrılır. Plazmadaki IFN- γ konsantrasyonu duyarlı ELISA yöntemi ile ölçülür. TB yanıtı, antijen olan plazmadaki ve antijen olmayan plazmadaki IFN- γ konsantrasyonları arasındaki fark ile belirlenir. Bu üç tüpteki sonuçlar bir arada değerlendirilerek son karar, pozitif, negatif ya da belirsiz şeklinde verilir.

T-Spot için periferik kan mononükleer hücreleri, kontrol materyali ile ve ESAT-6, CFP-10 amino asit sekanslarının tümünü yansıtan peptitlerle inkübe edilir. Antijen ile uyarı sonrası IFN- γ salgılayan hücre sayısındaki 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 gruplandırılır.

DEĞERLENDİRME

TDT, QFT-G, QFT-GIT ve T-Spot, tümü bağışıklık yanıtın farklı antijenlerini kullandığından ve değerlendirme kriterleri farklı olduğundan, birbirlerinin yerini tutamazlar. Değişik testlerin farklı sonuçları olur. Kesin TB enfeksiyonunu gösteren bir test, yani "altın standart" yoktur. Bu nedenle belirli özellikleri olan toplulukların test edilmesi ile doğru tanı koyma özelliği, duyarlılık ve özgüllük belirlenebilir. Örneğin, duyarlılık için, kültür pozitif TB hastaları kullanılır; bunlarda kesin enfeksiyon olması gerekir. Özgüllük için de kesin enfeksiyonu olmadığı düşünülen bir topluluk kullanılır. Aynı zamanda İGST sonuçları pozitif ya da negatif grupların takibinde aktif TB tanısı alanlar değerlendirilerek, testlerin karşılaştırılması yapılabilir.

CDC'nin yaptığı derlemede enfeksiyonu saptamadaki **duyarlılık**, QFT-GIT ile %81, T-Spot ile %91 bulunmuştur (112). QFT-GIT ile TDT'yi karşılaştıran çalışmalarda bu iki testin sırasıyla %83 ve %89 duyarlı

olduğu, 11 çalışmadan 6'sında iki test eşit, 3 çalışmada TDT daha yüksek ve 2 çalışmada QFT-GIT'in daha yüksek duyarlılık gösterdiği bulunmuştur. T-Spot ve TDT'yi karşılaştıran çalışmalarda da bu iki testin sırasıyla %90 ve %89 duyarlı olduğu gösterilmiş; 12 çalışmadan 9'unda benzer sonuç saptanırken, 3 çalışmada T-Spot daha başarılı sonuç vermiştir. Üç testin karşılaştırıldığı çalışmalarda TDT, QFT-GIT ve T-Spot'un duyarlılığı sırasıyla %95, %84 ve %91 bulunmuştur (112). Bu konuda 270 olguluk bir seride, üç test sırasıyla %95, %83 ve %94 duyarlı bulunmuş, QFT-GIT'in daha az duyarlı olduğu saptanmıştır ($p<0,01$) (113). Bu testlerin özgüllükleri karşılaştırıldığı çalışmalar toparlandığında, QFT-GIT ile TDT'nin sırası ile %99 ve %85 özgül olduğu; T-Spot ile TDT'nin sırasıyla %88 ve %86 özgül oldukları görülmektedir (112) (CDC tarafından yapılan bu derlemede BCG aşısızlar ve BCG aşılar ayrımı yapılmamıştır).

Diğer bir sistematik derlemede saptanan sonuçlar duyarlılık açısından T-Spot testinin daha başarılı olduğunu, özgüllük açısından testlerin benzer özellikler taşıdığını, fakat BCG aşısı olanlarda TDT özgüllüğünün düştüğünü belirtmişlerdir (Tablo 20) (114).

Tablo 20. Pai ve arkadaşlarının 2008'de yaptıkları sistematik derleme sonuçları (114).

Duyarlılık			Özgüllük			
Test Adı	Çalışma Sayısı	Duyarlılık Değeri	Test Adı	Grup	Çalışma Sayısı	Özgüllük Değeri
QFT-G	16	0,78	QFT-G	BCG aşısız	8	0,99
QFT-GIT	6	0,70	QFT-GIT	BCG aşıllı	8	0,96
T-Spot	13	0,90	T-Spot		6	0,93
TDT	20	0,77	TDT	BCG aşısız	6	0,97
				BCG aşıllı	6	0,59

İGST ve TDT pozitifliğinin gelişecek TB hastalığını öngörmedeki değeri araştırılmıştır; Almanya'da 601 TB temaslı (115) ve Hollanda'da 339 göçmende (116) QFT-GIT ile TDT arasında farklılık olmadığı görülmüştür. Gana'da HIV pozitif hastalarda yapılan çalışmada da TDT ile İGST benzer sonuçlar vermiştir (117).

Çocuklarda, temaslılarda, bağışıklığı baskılanmış gruplarda yapılan çalışmalarda da İGST'nin TDT ile benzer ya da daha iyi sonuçları olduğu raporlanmıştır.

TDT 2-3 günde sonuç vermektedir, uygulama ve okumada uzmanlığa ihtiyaç vardır. İGST 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 yapılacağı grupların belirlenmesi de önemlidir.

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

Test seçiminde CDC önerisi:

- İGST tercih edilmeli, TDT de kabul edilebilir: BCG'li kişi. Bir günde sonuç gereken kişi.
- TDT tercih edilmeli, İGST de kabul edilebilir: 5 yaş altı çocuklar
- İGST ya da TDT'nin ikisi de kabul edilebilir: Yeni temaslılar, mesleki TB riski yüksek kişiler
- İGST ve TDT'nin ikisi de gerekir:
 - √ İlk test negatif ise: TB enfeksiyon riski artarsa, aktif TB şüphesi olanlar.
 - √ İlk test pozitif ise: Enfekte olduğuna dair ek delil gerekiyorsa (örneğin; BCG'li), sağlıklı ve enfeksiyon riski düşükse.
 - √ İGST tekrarı ya da TDT yapılması gerekenler: Belirsiz, sınırda, geçersiz değerler ya da değerlerin sıra dışı olması.

Test sonuçları ile yapılacak değerlendirme konusunda CDC'nin önerileri:

- Epidemiyolojik ve tıbbi öykü de kullanılarak İGST ve TDT sonuçları değerlendirilmelidir.
- İGST ya da TDT sonucu pozitif kişide M. tuberculosis enfeksiyonu, enfeksiyonda hastalık gelişme riski ve aktif TB bulguları değerlendirilmelidir. Sonuçta, TB enfeksiyonu ya da aktif hastalığı olduğuna karar verilir.
- TB enfeksiyonu tanısı, aktif TB'nin dışlanması (semptom, fizik muayene, akciğer filmi, bakteriyolojik tetkikler) ile kararlaştırılır. Enfeksiyon ile hastalığı İGST ya da TDT ayırt edemez.
- TB ile ilgili semptom, bulgu ya da film bulgusu olan kişilerde negatif İGST ya da negatif TDT sonucu hastalığı dışlamaz, klinik kanaat kullanmak gerekebilir.

- *M. tuberculosis* enfeksiyonu olasılığı düşük sağlıklı kişilerde tek bir İGST ya da TDT sonucunun pozitif olması *M. tuberculosis* enfeksiyonu kanıtı olarak güvenilir değildir. Yalancı pozitif sonuç olabilir. Yeni test yapılması ve kişinin yeniden değerlendirilmesi gerekebilir.
- Birbiriyle uyumsuz sonucu olan kişilerde, bireysel değerlendirme yapılmalıdır.
 - ✓ Klinik olarak aktif TB hastalık şüphesi varsa ya da enfeksiyon, hastalık gelişimi, sonucun kötü olma riski fazla ise (HIV enfeksiyonu, 5 yaş altı gibi) pozitif olan sonucu benimsemek makuldür.
 - ✓ Sağlıklı ve enfeksiyon, enfeksiyondan hastalık gelişimi riski düşük kişilerde tek bir pozitif sonucu, yalancı pozitif olarak kabul etmek makuldür.
 - ✓ BCG'li ise, ya da enfeksiyon durumunda sonuç kötü olmayacaksa, İGST negatif iken 15mm altındaki TDT sonuçları dikkate alınmayabilir.
 - ✓ Diğer durumlarda, uyumsuz sonuçlar hakkında karar vermede yeterli kanıt yoktur.

Türkiye için öneri:

- Ülkemizde TDT yapılması sürdürülmelidir.
- İGST'nin TDT negatif olan (booster ile) ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde yapılması önerilir.

EK 5. TÜBERKÜLOZ BAKTERİYOLOJİSİ

GİRİŞ

Tüberkülozun laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler temel olarak, çeşitli boyama yöntemleri sonrasında mikroskopik inceleme ile basilin görülmesi ve bakterinin çeşitli sıvı veya katı besiyerlerinde üretilerek tanımlanması esasına dayanır. Mikroskopik incelemede aside dirençli basilin görülebilmesi için örneğin mililitresinde en az 5000 kadar bakteri bulunması gerekir. Tanıda altın standart Mycobacterium tuberculosis'in kültürde üretilmesidir. Kültür ile örnekteki birkaç canlı bakterinin bile gösterilebilmesi mümkündür, ancak kolonilerin katı besiyerinde gözle görülebilir hale gelmesi 4-6 hafta kadar sürebilir.

Laboratuvar ve klinisyen arasında yakın bir işbirliği kurulmalıdır. Gönderilen örneklerde mikroskopik inceleme ve kültürün birlikte yapılması tercih edilir.

ÖRNEKLERİN ALINMASI ve TAŞINMASI

Doğru tanı için, örneğin doğru yerden, doğru şekilde alınması ve uygun şekilde laboratuvara nakledilmesi çok önemlidir.

Akciğer Tüberkülozu

a. Balgam: Balgam, bronşların ve trakeanın ürünüdür. Organik maddeler, partiküller ve hücrel artıklarından oluşur. Normal boğaz florasına dahil tüm bakterileri içerdiğinden kontamine materyaldir. Basil saptama olasılığı en fazla olan örnek, sabah aç karına çıkartılan 2-3ml miktarında balgamdır. Basil görme şansını artırmak için, hastadan üç ayrı günde, sabah yataktan kalkarken balgam alınması en uygundur. Üç gün gelemeyen hastalar için, hastanın dispansere veya kliniğe başvurduğunda iki adet anlık balgam, ertesi sabah kalkınca bir örnek daha getirmesi istenebilir. Bir diğer yöntem ise birinci gün bir anlık balgam ikinci gün sabah balgamı ve bu örneği dispansere getirdiğinde üçüncü bir örnek alınması uygun olabilir.

Tüberküloz basili, balgamın cerahatlı kısmında bulunur. Tükürükte basil görmek pek olası değildir; örnek tükürük ise red edilmez, kabul edilir ve çalışılır. Ancak negatif çıkması durumunda sonuç kaydedilir ve "örnek uygun değil, tekrar edilmelidir" notu ilave edilerek geri bildirim yapılır. Doğrudan yayma balgamın özellikle sarı-gri ya da yeşil renkli koyu kısımlarından yapılmalıdır.

Balgam için özel kaplar kullanılır. Balgam kabı sert, kırılmaz bir maddeden yapılmış olmalı ve kapak kapatıldığı zaman hiçbir şekilde sızıntı yapmamalıdır. Burgulu kapaklı olmalıdır. Kap şeffaf olursa, içerisi görülebilir ve gereksiz açıp kapamalar önlenir. Hasta adı kabın kapağına yazılmaz, gövdesine yazılır.



Şekil 9. Balgam kabında pürülan balgam örneği

Balgam örneği alınacak yer:

Hasta öksürdüğü zaman enfeksiyon tehlikesi çok büyüktür. Bu sebeple balgam numunelerinin alınması için özel bir yer olmalıdır. Öncelikle üst oda havasına UV uygulanan özel bir mekanda hastanın balgam çıkarması istenir. Böyle bir yer yok ise tesis dışında açık havada, تنها bir yerde, mümkünse bol güneşli bir yerde hastanın balgam çıkarması sağlanır. Eğer bu da mümkün olmazsa numuneyi alacak kişi tüberküloz basiline karşı uygun maske takmalıdır ve hasta, muayene odasının bir köşesinde (tercihen duvara doğru, bol güneş ışıklı ve havalandırılmalı bir yerde) örnek verebilir. Bazen balgamın o hastaya ait olup olmadığından emin olmak için hasta balgam verirken takip edilebilir.

Balgam çıkarma:

Prensip olarak her yetişkin mutlaka balgam çıkarabilir olmasına rağmen, balgam örneğinin alınmasında çoğu zaman zorluklarla karşılaşılabilir. Çocuklar ve uyumsuz hastalar için geçerli olan bu durum bazen yetişkinler için de söz konusu olabilir. Böyle olgularda ekspektorasyonu artırıcı usullere başvurulur;

- Hastaya bol sıvı alması önerilir. Çünkü en iyi ekspektoran sudur.
- Kültür-fizik yöntemi önerilir. Hastanın 15-20 kez ellerini başının üstünde birleştirip, derin nefes alması, yanlara indirip derin nefes vermesi ve sonunda kuvvetlice öksürerek balgam çıkarması istenir.

b. Uyarılmış balgam: Balgam çıkaramayan hastalardan indüksiyon ile materyal alınır. Hastaya 10 ml, %3-10'luk NaCl solüsyonu nebülizör ile verilir. Hasta, 10-30 dakika nebülizörü inhale eder. Bu şekilde hastadan alınan uyarılmış balgam, normal balgamdan daha sulu özellikte olabilir; indüksiyonla alınan materyal olduğu bildirilmeli ve laboratuvar bunu atmamalı, incelemelidir. Nebülizör uygulamasının ciddi öksürük nöbetleri yaratması nedeniyle, bulaşmanın önlenmesi için gerekli önlemler alınmalıdır.

c. Açlık mide suyu: Balgam çıkaramayanlarda gece boyunca yutulan balgamın alınması için yapılır. En az 6 saat açlıktan sonra, mide boşken, hasta daha yataktan kalkmadan ve günlük aktivitelere başlamadan alınması uygun olur. Nazogastrik beslenme sondası, enjektör ve kapaklı kap yanında sodyum bikarbonat solüsyonu (100 ml deiyonize su içerisinde 2,5 gram NaHCO_3 'in eritilmesi ve sonra süzülmesi ile elde edilir) kullanılır. Bilgi verilir. Hasta yan yatırılır. Nazogastrik sondanın mideye ulaşacağı mesafe ölçülür (Kulak ağız mesafesi + ağız mide mesafesi) ve sonda üzerinde burası bir kalem ile işaretlenir. Sonda burundan sokulur, farinks yönünde ilerletilir ve hastanın yutması istenir. Yutma komutuna uyamayacak küçük çocuklarda yüze üflenmesi yutma hareketine neden olur. Sonda mideye ulaşacak mesafeye geldiğinde enjektör ile hava verilerek eş zamanlı mide bölgesi stetoskop ile dinlenir. Sıvı verilmeden önce sondanın ucunun midede olduğundan emin olmak gerekir. Öncelikle mide içeriği aspire edilir. Eğer alınan materyal 10 ml'den az ise; 20-30 ml kadar steril serum fizyolojik sonda yolu ile mideye verilir ve geri alınır. Geri alınmayı artırmak için sondanın yerinde ve hastanın pozisyonunda değişiklikler yapılabilir. Alman örnek hemen laboratuvarda işleme alınmayacaksa, bir süre bekleyecekse pH'yı nötral hale getirmek için hazırlanan sodyum bikarbonat solüsyonundan alınan örneğe eklemeler yapılarak pH kağıdı ile ölçüm yapılır ve pH'nın 7 olması sağlanır.

d. Bronkoskopik lavaj: Diğer yöntemlerle örnek almak mümkün olmazsa, bronkoskopi ile lavaj alınabilir. Kullanılan anestezikler tüberküloz basili üremesini olumsuz etkileyebileceği için işlem sırasında bronşlara fazla anestezik verilmemeye çalışılmalıdır. İnvazif bir yöntem olduğundan, 1 ml bile olsa kabul edilir. 10 ml'nin üzerinde ise ve visköz ise bir kaç tüpe paylaştırılır, sulu ise santrifüj edilir.

Akciğer-Dışı Tüberküloz (AD-TB)

a. İdrar: İdrarın içeriği, mikobakterilerin canlılığını, miktarı ise mikobakteri saptanmasını etkiler. Bu nedenle 40 ml'den az miktardaki örnekler ile bekletilmiş veya 24 saatlik biriktirilmiş idrar kabul edilmez. İdrar laboratuvarın bulunduğu merkezlerde aynı gün bekletilmeden alınmalıdır. Özellikle sabah idrarı tercih edilmeli, aşırı kontaminasyon olmasını engellemek için dış genital bölge iyice yıkanmalı ve temizlenmelidir.

İdrar 3000xg de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üst kısım atılmalı ve çökelti hemen işleme alınmalıdır. Üç gün üst üste idrar alınması duyarlılığı artırır.

b. Diğer örnekler: M. tuberculosis hemen hemen tüm doku veya organlarda hastalık oluşturabilir. Bu nedenle gerekli durumlarda akciğer dışı olguların tanısında tutulan organa göre değişik materyaller alınabilir. Tüm örnekler steril tek kullanımlık kaplara alınmalıdır. İçerisine hiçbir zaman alkol, formol ve benzeri fiksatif veya koruyucu kimyasal madde konmamalıdır. Ancak bazı gerekli durumlarda (doku ve deri gibi kuru veya sıvı miktarı az biyopsi örneklerinde) 1/1 oranında steril serum fizyolojik ya da varsa sıvı mikobakteri besiyeri konabilir.

b1. Aseptik olarak alınan sıvılar: Vücut sıvıları (BOS, plevra, perikart, sinoviya, asit sıvısı, püy ve kemik iliği) cerrahi prosedürler veya aseptik aspirasyon teknikleri kullanılarak steril kaplara alınmalıdır. Kemik iliği ve kan gibi pıhtılaşan sıvılar 0.2mg/ml heparin içeren tüplere alınmalıdır. Örnekler en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalı ve işleme alınmalıdır.

b2. Aseptik olarak alınan dokular: Aseptik olarak alınmış dokular, içerisinde fiksatif ve koruyucu kimyasal içermeyen steril kaplara alınmalı ve en kısa sürede laboratuvara ulaşması sağlanmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ise kurumalarını önlemek için steril serum fizyolojik içinde +2 ile +8°C de saklanmalıdır. Bu tür örneklerin özellikle soğuk zincir koşullarında laboratuvara ulaştırılması önerilmektedir.

b3. Dışkı: Özellikle AIDS'li hastalarda M. avium-intracellulare kompleksinin izolasyonu için gerekli olabilir. Dışkı 50 ml'lik steril polipropilen kapaklı santrifüj tüpüne 3-5gr kadar alınarak 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. 1/1 steril serum fizyolojik ile karıştırılıp vortekslenmeli, tülbent bezi veya gazlı bezden süzdükten sonra hemen işleme alınmalıdır.

Balgam kaplarının saklanması ve nakli

Toplanmış olan balgam örnekleri, sağlık tesisinde veya dispenserde çalışılacaksa hemen işleme alınmalıdır. İşlem bir üst laboratuvarıda yapılacak ise 48 saat içinde gönderilmelidir. 48 saatten fazla beklemek zorunda kalan örnekler soğukta bekletilmelidir (+2°C, +8°C).

Örneklerin Paketlenmesi ve Nakledilmesi

Örnekler 25.09.2010 tarih ve 27710 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Enfeksiyöz Madde ile Enfeksiyöz Tanı ve Klinik Örneği Taşıma Yönetmeliği’ne uygun olarak taşınır.

Örneklerin paketlenmesi ve naklinde UN sertifikasyonuna sahip 3’lü kap olarak bilinen biyolojik madde taşıma sistemleri kullanılmalıdır. Toplam miktar sıvılar için 4 litreden, katılar için ise 4 kg’dan (soğuk zincirin gerekli olduğu durumlarda buz aküsü, kuru buz, vb. hariç) fazla olmamalıdır.

Tüberküloz şüpheli hasta örneklerinin paketlenmesi:

Örnekler contalı ve/veya burgu kapaklı sızdırmaz (iç kap/birinci kap) içersinde olmalıdır. Her bir tüp emici madde ile sarılır. Sızdırmaz ikincil kap içersine ikinci kap/lar ise üçüncü kap (dış kap) içersine yerleştirilerek kap üzerine gönderenin ve alıcının iletişim bilgileri ile “Biyolojik Madde, Kategori B” ifadesi yazılır ve aşağıdaki etiketler yapıştırılır:

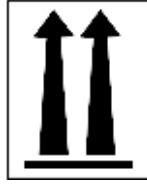
Kültür tüplerinin paketlenmesi

Mycobacterium tuberculosis kompleks’in kültür tüpleri (sıvı kültürler en fazla 50ml, katı kültürler ise en fazla 50g) contalı ve/veya burgu kapaklı sızdırmaz (iç kap) içersinde olmalıdır. Her bir tüp emici bir yatak ile sarılarak ikincil kap içersine ve bu kaplar da dış kap içine yerleştirilir. Dış kap üzerine gönderenin ve alıcının iletişim bilgileri ile “Enfeksiyöz Madde, Kategori A” ibaresi yazılır aşağıdaki etiketler yapıştırılır:

- **Şekil 10- UN3373 etiketi:** 45 derece açılı kare şeklinde en az 50 mm x 50 mm
- **Şekil 11- Üst yön etiketi:** Karşılıklı her iki yüzeyinde siyah ya da kırmızı en az 74 x 105 mm.
- **Şekil 12- Enfeksiyöz madde etiketi:** Taşıma kabının bir yüzeyine 45 derece açılı kare şeklinde en az 50 mm x 50 mm boyutlarında.
- **Şekil 13- Kuru buz etiketi:** 50 mm x 50 mm’den küçük olmayan boyutlarda. Bu etiketin bulunduğu aynı yüzeyinde kuru buz için UN kodu ve uygun isim bulunmalıdır.



Şekil 10. UN3373 etiketi



Şekil 11. Üst yön etiketi



Şekil 12. Enfeksiyöz madde etiketi



Şekil 13. Kuru buz etiketi

Not: Her iki paketlenme için de soğuk zincir amacıyla kuru buz kullanılacak ise kuru buzun kendiliğinden uçmasına izin verecek özellikte olan dış kap kullanılmalı ve Şekil-13'teki Kuru buz etiketi yapıştırılmalıdır.

MİKROSKOPİK İNCELEME:

Klinik örneklerde aside dirençli basil saptanması amacıyla kullanılan en basit, ucuz ve hızlı yöntemdir. Özellikle tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde, hızlı sonuç alınabilmesi nedeniyle tanıda vazgeçilmez bir yöntemdir. Yeni yayma pozitif tüberküloz olgularının saptanmasında mikroskopik incelemenin rolü büyüktür. Yaygın olarak kullanılan yöntem, konsantre edilmemiş balgam örneğinin **direkt** olarak Ehrlich-Ziehl-Neelsen veya Kinyoun boyama yöntemleriyle boyandıktan sonra mikroskopik olarak incelenmesidir. Yapılan farklı çalışmalarda, mikroskopik inceleme duyarlılığının %20 ile %80 arasında değişebildiği gözlenmiştir. Duyarlılık oranlarındaki farklılıklar genel olarak, kullanılan boyama yöntemi ve kullanılan mikroskobun kalitesiyle değişmekle birlikte; örneğin türü, yaymanın kalınlığı, boyama sırasındaki dekolorizasyon süresi ve incelemeyi yapan kişinin bu konudaki tecrübesi de çok büyük önem taşımaktadır.

Teksif yöntemi ile mikroskopi yapılıyorsa, direkt mikroskopi yapılmasına gerek yoktur. Teksif yöntemi, balgamın homojenizasyon ve dekontaminasyonu için en çok sodyum hidroksit-N asetil L sistein (NaOH-NALC) kullanılır, konsantrasyon için de 3000g'de 15dk santrifüj edilir. Santrifüjün soğutmalı olması tercih edilir. Santrifüj sonrası tüpteki çökelti yayma ve kültür için kullanılır.

Mikroskopi sonuçlarının rapor edilmesi:

Karbol fuksin ile boyanmış bir preparat ışık mikroskobunun 800x-1000x büyütmesinde incelendiğinde negatif diyebilmek için yaklaşık 5 dakika zaman alan, en az 100 mikroskop sahası taranmalıdır. Florokrom boyamada ise 250x büyütmede en az 30 saha, 450x büyütmede 70 saha taranmalıdır. Ayrıca florokrom boyamada yalancı pozitiflik olabileceği için pozitif bulunan yaymalar EZN veya Kinyoun boyama yöntemiyle doğrulanmalıdır.

Tablo 21. Derecelendirme kriterleri

Işık mikroskobu (800x-1000x)	Floresan Mikroskobu (250x)	Floresan Mikroskobu (450x)	RAPOR	Yorum
> 10 ARB/1 saha (en az 20 alanda)	>90 ARB/1 saha	>36 ARB/1 saha	4+ veya (++++)	Pozitif
1-9 ARB/1 saha (en az 50 alanda)	10-90 ARB/1 saha	4-36 ARB/1 saha	3+ veya (+++)	Pozitif
10-99 ARB /100 saha	1-9 ARB/1 saha	4-36 ARB/10 saha	2+ veya (++)	Pozitif
3-9 ARB /100 saha	3-9 ARB/10 saha	3-18 ARB/50 saha	1+ veya (+)	Pozitif
1-2 ARB /300 saha ^{1,2}	1-2 ARB/30 saha ²	1-2 ARB/70 saha ²	(±)	Şüpheli ³
100 sahada ARB yok	30 sahada ARB yok	70 sahada ARB yok	(-)	Negatif

(1)100 mikroskop sahasında 1-2 ARB görülmesi durumunda taranan alan 300'e çıkartılır ve 3. basil aranır.

(2)Tekrar yaymalarında da 1-2 basil görülmesi durumunda sonuç “ (+) ” olarak bildirilmelidir.

(3)Yeni bir örnek çalışılmalı

KÜLTÜR YÖNTEMLERİ:

Günümüzde tüberkülozun laboratuvar tanısında altın standart olarak kabul edilen yöntem, kültür yöntemidir. Bu amaçla yumurta bazlı veya agar içerikli katı besiyerleri kullanılabildiği gibi, sıvı besiyerleri de kullanılabilmektedir. Hızlı tanı sağlayabilmek amacıyla sıvı besiyerlerinin otomatize cihazlarda kullanıldığı çeşitli sistemler mevcuttur. Özellikle sıvı bazlı yarı otomatize veya tam otomatize kültür sistemleri, konvansiyonel kültür yöntemlerine göre daha kısa sürede sonuç verebildikleri için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kültür yöntemlerinin en önemli avantajları, mikobakteri canlılığını doğrudan gösterebilmeleri ve bakteri izolatu ile duyarlılık tesbiti, idantifikasyon (tür düzeyinde tanımlama), genotiplendirme gibi ek testler yapılabilmesine imkan sağlamalarıdır.

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, kültür yöntemlerinin verimliliğini etkileyen en önemli faktörlerden biri, kültür öncesinde gerçekleştirilen dekontaminasyon-homojenizasyon işleminin başarılı bir şekilde

yapılmasıdır. Kültür veya boyama işlemleri öncesinde özellikle balgam örneklerinin işlenmesiyle örneğin homojenizasyonu, konsantrasyonu ve dekontaminasyonu sağlanır. Dekontaminasyon işlemi, steril olduğu düşünülen beyin omurilik sıvısı gibi örneklerle uygulanmaz. Örneklerin işlenmesi aşaması, gerek mikroskopik inceleme, gerekse kültür yöntemleri için duyarlılığı belirleyici bir aşamadır. Ne kadar duyarlılığı yüksek ve son teknoloji ürünü kültür veya boyama yöntemi kullanılırsa kullanılsın, bunların öncesinde yapılan örnek işleme aşaması uygun bir şekilde yapılmamışsa, sonraki işlemlerden elde edilecek sonuçların kalitesi düşecektir. Bu nedenle bu basamak için alternatif olabilecek çeşitli yöntemler üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Örneklerin işlenmesinde üç temel amaca varılması hedeflenir.

- Birinci amaç, örneğin kontaminant normal flora organizmalarından arındırılarak dekontamine edilmesidir.
- İkinci amaç, örnek içerisinde bulunan olası tüberküloz basillerinin konsantre bir hale getirilmesi;
- Üçüncü amaç ise balgam gibi yoğun kıvamdaki örneklerin homojen bir hale getirilmesidir.

Ancak bu üç temel amaca ulaşılırken, bu işlemin örnek içindeki tüberküloz basillerine zarar vermeden gerçekleştirilmesi gerekir. Bir başka deyişle örnek işleme aşaması, canlı tüberküloz basili sayısı çok azaltılmadan tamamlanmalıdır. Kullanılan örnek işleme yönteminde bu hassas dengenin çok başarılı bir şekilde kurulabilmesi, bunu takip edecek olan mikroskopik inceleme ve kültür yöntemlerinin duyarlılığının artmasına yardımcı olacaktır. Örnek işleme yöntemleri içinde gerek ülkemizde gerekse dünya genelinde en sıklıkla kullanılan yöntem sodyum hidroksit-N-asetil-L-sistein yöntemidir.

MOLEKÜLER YÖNTEMLER:

Tüberküloz tanısında moleküler yöntemler, sonucun kısa sürede alınabilmesi avantajına rağmen, mikroskopik inceleme ve kültür yöntemlerinin yerini alabilecek kuvvetli bir alternatif olarak görülmemektedir. Bu nedenle moleküler yöntemlerin tamamlayıcı testler olarak kullanılmaları daha uygundur. Klinik olarak kuvvetle tüberküloz düşünülen; akciğer dışı tüberküloz tanısında (BOS, kemik biyopsisi, eklem sıvısı vb. örneklerde) moleküler yöntemler kullanılabilir. Bunun yanı sıra, kültür pozitif örneklerde M. tuberculosis kompleksi ve TDM'lerin tür düzeyinde



tanımlanması amacıyla moleküler yöntemler, diğer tanımlama testlerine alternatif olarak kullanılabilir. Günümüz şartlarında moleküler yöntemlerin en önemli kullanım alanlarından biri, ilaç direncinin saptanmasıdır. Bu amaçla özellikle mikroskopik inceleme sonucu pozitif saptanan örneklerde moleküler yöntemlerle tek rifampisin ya da rifampisin ve INH direnci bakılabilir. Moleküler yöntemle bakılan ilaç direnci testleri, saatler ya da günler içinde sonuç verebilmektedir. Moleküler duyarlılık testleri, dirence yol açan mutasyonları saptamaktadır.

EK 6. TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI

Burada, tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci seçenek ilaçlar (izoniyazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisin) ile dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan ikinci seçenek ilaçlar (kanamisin, amikasin, kapreomisin, etyonamid, protionamid, sikloserin, terizidon, PAS, ofloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin) ve deneysel ilaçlar (klofazimin, thiasetazon, linezolid) anlatılmıştır.

Bütün TB ilaçlarının kalite kontrolü yapılmış olmalıdır.

İzoniyazid (H):

Etki şekli	Mikolik asit sentezine etki eder. Çoğalan basillere son derece bakterisidal etkilidir.
Farmasötik şekil	Tablet 100 mg ve 300 mg. İyi kapatılmış kaplarda, ışıktan 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	Günlük 5mg/kg (4-6 mg/kg), maksimum 300mg; haftada üç kez gözetimli 10mg/kg (8-12mg/kg) maksimum 900mg.
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 aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir. Uykululuk ve letarji ilaç uygulama saati değiştirilerek ya da hastaya güvence vererek çözümlenebilir. Periferik nöropati günlük piridoksin (10mg) verilerek önlenir. Optik nörit, toksik psikoz ve sistemik konvülsiyonlar duyarlı kişilerde görülebilir. Genellikle tedavinin ileri dönemlerinde görülür ve izoniyazidin kesilmesini gerektirebilir. Semptomatik hepatit çok seyrek görülür, fakat önemli bir yan etkidir. İlacın kesilmesini gerektirir. Karaciğer enzimlerindeki sınırlı yükselmeler, klinik önem taşımaz ve tedavi devam ederken düzelebilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri sendrom, pellegra, anemi, artraljiler olabilir. Yüksek monoamin içeriği olan besinlerle monoamin zehirlenmesi çok seyrek olarak görülebilir.
Kontrendikasyonlar	Karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırı duyarlılık
İlaç etkileşimleri	İzoniyazid fenitoin, karbamazepin, disülfiramın metabolizmasını inhibe ederek etkisini artırabilir (Rifampisin bunun tersi etki gösterir). İzoniyazid ile karbamazepin, triazolam gibi oksidasyonla metabolize olan benzodiazepinler, serotonerjik antidepresanlar, disülfiram, varfarin ve teofilin toksisitesini artırabilir. Fenitoin de izoniyazidin 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 eklenmesi önerilir.
Aşırı doz	Aşırı doz aldıktan sonra yarım saat-üç saat içinde, bulantı, kusma, baş dönmesi, görüntü bulanması, konuşmanın bozulması görülür. Fazla doz alınımında solunum depresyonu, stupor ve koma olabilir. Durdurulamayan nöbetler olabilir. Kusturma, mideyi yıkama, aktif karbon, antiepileptikler, IV sodyum bikarbonat birkaç saat içinde verirse yararlı olabilir. Bunu izleyerek hemodiyaliz yararlı olabilir. Nöbetleri önlemek için yüksek dozlarda piridoksin verilebilir.

Rifampisin (R):

Etki şekli	Nükleik asit (RNA) sentezini inhibe eder. Sterilize edici etkisi en kuvvetli ilaçtır. Bakterisidal etkisi de güçlüdür.
Farmasötik şekil	Kapsül 150 mg, kapsül 300 mg, süspansiyon 100 mg/5ml. Oral alımı olmayan hastalar için IV 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 oluşturur ve yarı ömrü 2-3 saattir. 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)
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 oligüri, 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 ölümcül etki yapabilir; bu nedenle maksimum 600mg dozu geçmemek önemlidir.

Kontrendikasyonları	Aşırı duyarlılık; aktif, stabil olmayan (sarılık ile birlikte) karaciğer hastalığı
İlaç etkileşimleri	Rifampisin karaciğer enzimlerini uyararak, karaciğerde metabolize olan ilaçların atılmasına yol açar ve ihtiyacı artırabilir. Bu ilaçlar: Anti-inflamatuvar ilaçlar (bazı antiretroviral ilaçlar, meflokin, azol antifungaller, klaritromisin, eritromisin, doksisisiklin, atovakuaon, kloramfenikol); hormon tedavisi, etinilestradiol, norethindron, tamoksifen, levotiron; metadon; varfarin; sikloksipin, kortikosteroidler; antikonvülsanlar (fenitoin dahil); kardiyovasküler ilaçlar, digoksin, digitoksin, verapamil, nifedipin, diltiazem, propranolol, metoprolol, enalapril, losartan, kinidin, meksiletin, tokainid, propafenon; teofilin; sülfonilüre grubu hipoglisemikler, simvastatin ve fluvastatin dahil hipolipidemikler, nortriptilin, haloperidol, quetiapin, benzodiazepinler (diazepam, triazolam dahil), zolpidem, buspiron. Rifampisin oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığı için, ya yüksek doz (50ug) östrojen içeren bir oral kontraseptif hap kullanmalı ya da hormon dışı bir yöntemle korunmalıdır, süresi rifampisin kesildikten sonra 1 ay daha olmak üzere. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri rifampisinle etkileşir; bu nedenle antiretroviral ilaçların yetersizliği, tüberküloz 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 ciddi immünolojik reaksiyonlar olabilir: Böbrek yetmezliği, hemoliz ya da trombositopeni. Bu durumlarda rifampisin hemen kesilir ve bir daha verilmez. Karaciğer hastalığı olanlarda klinik açıdan ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi gerekir. İdrarının ve vücut sıvılarının turuncu-kırmızımsı olacağı konusunda hasta uyarılmalıdır.
Gebelikte kullanımı	Güvenlidir. Rifampisin kullanan annenin bebeğine doğumda vitamin K verilmelidir, çünkü doğum sonu hemoraji riski vardır.
Aşırı doz	Rifampisin alındıktan sonraki birkaç saat içinde mide lavajı yararlı olabilir. Çok yüksek dozlarda santral sinir sistemi işlevlerini baskılayabilir. Özgül bir antidotu yoktur ve tedavi destek amaçlıdır.

Pirazinamid (Z) / Morfozinamid:

Etki şekli	Nikotinamidin sentetik bir analogudur. Özellikle asit ortamlarda etkilidir. Etki şekli bilinmemektedir. Zayıf bakterisidaldır. Kuvvetli sterilize edici aktiviteye sahiptir, özellikle makrofaj içi nispeten asidik hücre içi ortamda ve akut inflamasyon bölgelerinde. Akut enflamatuvar değişikliklerin olduğu ilk iki ayda etkisi fazladır.
Farmasötik şekil	Tablet 500 mg. (Morfozinamid tablet 500 mg). Sıkı kapalı kabında, ışıktan korunarak saklanır. Gastrointestinal sistemden hızla emilir ve bütün doku ve sıvılara dağılır. Tepe plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır ve plazma yarı ömrü 10 saattir. Esas olarak karaciğerde metabolize olur ve büyük oranda idrarla atılır.
Doz	Günlük 25mg/kg (20-30mg/kg); haftada üç kez gözetimli 35mg/kg (30-40mg/kg). (Morfozinamid dozu, pirazinamidin 1,5-2 katıdır)
Uygulama şekli	Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir.
Yan etkileri	Gastrointestinal intolerans görülebilir. Aşırı duyarlılık 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 hiperürisemi görülürse de genellikle semptomsuzdur. Nadiren allopürinol ile tedavi gerektiren gut ortaya çıkar. Özellikle omuzlarda görülen artralji olabilir, basit analjeziklerle (özellikle aspirin ile) düzelir. Pirazinamidin aralıklı (intermitan) verilmesi ile hem hiperürisemi hem de artralji azaltılabilir. Nadiren sideroblastik anemi ve fotosensitif dermatit olabilir.
Kontrendikasyonları	Aktif, stabil olmayan karaciğer hastalığı (sarılık), aşırı duyarlılık, porfiri.
İlaç etkileşimleri	Ürikozürük probenesid ve sülfipirazonun etkisine antagonist etki.
Öneri	Diyabet hastalarında kan glukoz düzeyi oynak hale gelebilir, dikkatli izlem gerekir. Gut alevlenebilir. Var olan karaciğer hastalığı durumunda klinik izlem ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir. Böbrek yetmezliğinde, pirazinamid haftada üç gün verilir.
Gebelikte kullanımı	Ayrıntılı teratojenite verileri olmamakla birlikte, gebelikte muhtemelen güvenle kullanılabilir.
Aşırı doz	Akut karaciğer hasarı ve hiperürisemi yayımlanmıştır. Tedavi semptomatiktir. Birkaç saat içinde mide yıkama ve kusturma işe yarayabilir. Özgül bir antidotu yoktur.

Streptomisin (S):

Etki şekli	Aminoglikozid bir antibiyotiktir. Streptomyces griseus'tan elde edilir. TB ve gram negatif basillere etkilidir. Belirli TB basili topluluklarına karşı etkili bakterisidal bir ilaçtır. Bakterinin 30S ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder.
Farmasötik şekil	0,5 ve 1 gramlık streptomisin sülfat içeren flakonlar. Sulandırdıktan sonra oda ısısında 48 saat, buzdolabında 14 güne kadar etkinliğini korur. Toz şeklinin sıkı kapalı kabında ışıktan korunmuş olarak tutulması gerekir.
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 abse olabilir. Enjeksiyondan sonra ağız kenarında hissizlik ve ürperme olabilir. Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir. Mevcut önerilen dozlarda vestibüler fonksiyon bozukluğu seyrekir. İşitme kaybı, vertigodan daha azdır. Sekizinci kafa (işitme) siniri hasarının bulguları arasında kulaklarda çınlama, ataksi, vertigo ve sağırılık 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 çıkarma azalır, albüminüri 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	Aşırı duyarlılık, işitme siniri bozukluğu, myastenia gravis, gebelik.
İlaç etkileşimleri	Diğer 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. Anestezi sırasında verilen nöromusküler bloke edici ilaçların etkisini artırabilir.

Öneri	Aşırıduyarlılık reaksiyonları nadirdir. Genellikle tedavinin ilk haftalarında görülürse, streptomisin hemen kesilmelidir. Ateş ve deri döküntüsü düzelince desenzitizasyona çalışılabilir. Hem yaşlılar hem de böbrek hastalığı olan kişiler biriken doza bağlı toksik etkilere açıktır. Böbrek yetmezliği varsa streptomisin dikkatle kullanılmalıdır, çünkü nefrotoksisite ve ototoksisiteye yol açabilir. Haftada 2 ya da 3 dozda uygulanmalı ve 12-15mg/kg verilmelidir. Mümkünse serum düzeyi izlenir ve 4ug/ml'yi geçmemesi için çalışılır.
Gebelikte kullanım	Plasentayı geçer ve fötüste işitme siniri bozulması ve nefrotoksisiteye yol açabilir. Gebelikte kullanılmaz.
Aşırı doz	Hemodiyaliz yararlı olabilir. Antidotu yoktur. Tedavi semptomatiktir.

Etambutol (E):

Etki şekli	1,2-etandiaminin bir sentetik benzeridir. Sadece <i>M. tuberculosis</i>, <i>M. bovis</i> ve diğer bazı mikobakterilere etkilidir. Etki şekli bilinmiyor. Çok yüksek konsantrasyonlarda bakterisidaldır. En önemli yararı özellikle izoniyazid ve streptomisine başlangıç direnci varlığında görülmüştür.
Farmasötik şekil	Ülkemizde 500mg tableti vardır. Yurtdışında 400mg'lık tableti de vardır. Gastrointestinal kanaldan hemen emilir. Plazma düzeyi 2-4 saatte zirve yapar ve yarılanma ömrü 3-4 saattir. 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). 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 görmeye 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, aşırı duyarlılık.
İlaç etkileşimleri	Bilinmiyor.
Öneri	Görüntüde ya da renk ayırımında 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.
Aşırı doz	Kusturma ve mide yıkama birkaç saat içinde yapılırsa yararlı olabilir. Bunu izleyerek diyalizin yararı olabilir. Özgül bir antikorü yoktur ve tedavi destek amaçlıdır.

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 görülürse haftada 2-3 gün de uygulanabilir.
Uygulama şekli	IM veya IV
Yan etkileri	İnjesiyon yerinde ağrı, proteinüri, serum elektrolit dengesizliği (hipokalemi ve hipomagnezemi). Ototoksisite; hem kohlear toksisite (işitme kaybı) hem de vestibuler toksisite (bulantı, kusma, ataksi, nistagmus) şeklinde gelişir. Ototoksiste, irreversibl olabilir, dozla ilişkilidir, böbrek yetmezliği durumunda ve kıvrım diüretığı kullanan hastalarda daha sık görülür. Nefrotoksisite; tedavi öncesi kreatin düzeyi yüksekse, yüksek dozlarda kullanılıyorsa ve birlikte başka nefrotoksik ilaç kullanılıyorsa risk artar Periferik nöropati, döküntü, eosinofili nadir görülen yan etkilerdir.
Kontrendikasyonları	Gebelik (fetusta konjenital işitme kaybı ve nefrotoksisite yapabilirler), aminoglikozidlere karşı aşırı duyarlılık.

İlaç etkileşimleri	Kıvrım diüretikleri (ototoksosite riski artar), non-depolarizan kas gevşeticiler (atracurium, pancuronium gibi kas gevşeticiler birlikte kullanıldıklarında solunum depresyonuna neden olabilir), nefrotoksik ilaçlar, penisilinler (invitro inaktivasyon olabilir, uygulamadan önce karıştırılmamalıdır)
Öneri	İnjesiyon yerinde ağrıya neden olabildiği 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. Tedavi öncesinde ve yüksek riskli hastalarda her ay odiyometri kontrolleri yapılmalıdır.
Gebelikte kullanımı	Kullanımı kontrendikedir.

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. İnjesiyon yerinde ağrı, nefrotoksosite, tubuler disfonksiyon, proteinüri, ürtiker, makülopapüler döküntü, ototoksosite (kohlear veya vestibüler), elektrolit dengesizliği (hipokalsemi, hipopotasemi, hipomagnezemi).
Kontrendikasyonları	Gebeler ve kapreomisin hipersensitivitesi olan hastalar.
İlaç etkileşimleri	Aminoglikozidlere benzer.
Öneri	İnjesiyon yerinde ağrıya neden olabildiği 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 sıktır. Tedavi öncesinde ve yüksek riskli hastalarda her ay odiyometri kontrolleri yapılmalıdır.
Gebelikte kullanımı	Önerilmemekte.

Etyonamid (ETH), Protionamid (PTH)	
Etki şekli	Bakteriyostatik ilaçlardır. Mikolik asit sentezini inhibe ederek etki gösterirler. ETH ve PTH arasında tam bir çapraz direnç vardır. Thiasetazonla aralarında parsiyel çapraz direnç söz konusudur.
Farmasötik şekil	250mg'lık draje şeklinde bulunmaktadır.
Doz	Günlük doz; 15-20mg/kg, maksimum 1gr'dır. Sıklıkla 500-750mg olarak kullanılır.
Uygulama şekli	Oral uygulanılır.
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 görülebilir. 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 hipoglisemidir. Alerjik reaksiyonlar, pallegra benzeri sendrom, fotosensitivite, trombositopeni, purpura diğer yan etkilerdir.
Kontrendikasyonları	Teratojenik etki nedeniyle gebelerde kullanılmaz. Ciddi karaciğer hastalığı ve bu ilaçlara karşı hipersensitivite durumunda kontrendikedir.
İlaç etkileşimleri	Sikloserin (nörotoksisite riski artar), PAS (hepatotoksisite, hipotirodi riski artar).
Öneri	Göz fonksiyonları, kan glukoz düzeyi, karaciğer ve tiroid fonksiyonları izlenmelidir.
Gebelikte kullanımı	Kullanımı önerilmemektedir.

Para-amino salisilik asit (PAS)

Etki şekli	Bakteriostatik ilaçtır. Folik asit yolağını bloke ederek etki eder.
Farmasötik şekil	Ülkemizde 1gr'lık tablet şeklinde bulunur.
Doz	Günlük doz: 150mg/kg (8-12gr/gün). Günlük doz 2-3 doza bölünmüş olarak verilir
Uygulama şekli	Oral yoldan uygulanır
Yan etkileri	Gastrointestinal intolerans; en sık anoreksi ve diyare görülür (elektrolit dengesizliği gelişebilir). Hipotiroidi (etyonamid ile birlikte kullanıldığında daha sık) görülebilir. Hepatotoksiste, 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), etyonamid (hepatotoksiste riski artır), INH (asetilazasyonunu azaltarak INH kan düzeyini artırır).
Öneri	Tiroid ve karaciğer fonksiyonları, elektrolit ve kan sayımı takipleri yapılmalıdır.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Gebeliğin ilk 3 ayında kullanıldığında konjenital defektlerin geliştiği de bildirilmiştir.

Sikloserin (CYC) ve Terizidon (TRD)

Etki şekli	Bakteriyostatik ilaçtır. Alanini alanil-alanin dipeptidine çeviren enzimi inhibe ederek etki gösterir
Farmasötik şekil	250mg kapsül şeklinde bulunur.
Doz	Günlük doz: 10-15mg/kg. Maksimum doz: 1gr. Sıklıkla 500-750mg/gün dozunda kullanılır.
Uygulama şekli	Oral yoldan kullanılır
Yan etkileri	Nörolojik ve psikiyatrik yan etkiler; baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, sersemlik, irritabilite, uyku problemleri, kabus görme, konvülsiyon, psikoz, depresyon, intihar girişimi. Diğer; dış 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 etyonamid ile birlikte kullanıldığında nörotoksiste riski artar. Fenitoin ile birlikte kullanıldığında fenitoinin kan düzeyini artırır
Öneri	Hastanın mental durumu, psikolojik sorunları yakından izlenmeli, ciddi nörolojik ve psikolojik yan etkiler geliştiğinde ilaç kesilerek nöroloji ve psikiyatri uzmanları ile görüşülmelidir.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur.

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 (iştahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi), nörolojik yan etkiler (baş ağrısı, sersemlik hissi, kulakta çınlama, huzursuzluk, senkop), cilt reaksiyonları (alerjik reaksiyonlar, döküntü, kaşıntı, fotosensitivite), daha nadiren de karaciğer enzimlerinde yükselme, tendon rüptürü, periferik nöropati görülebilir.
Kontrendikasyonları	Gebelik, kinolonlara karşı hipersensitivite.
İlaç etkileşimleri	Alüminyum ve magnezyum içeren antiasitlerle birlikte alındığında emilimi azalır, antiasitler alındıktan sonraki 2 saat içinde kinolonlar kullanılmamalıdır. Teofilin ve kafeinin metabolizasyonunu inhibe eder.
Öneri	Özel bir monitorizasyon gerekli değildir.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanılmamalıdır.

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 reaksiyonları (alerjik reaksiyonlar, döküntü, kaşıntı, fotosensitivite) görülebilir. Moksifloksasin kullanımı sırasında EKG'de QT uzaması gelişebildiği bildirilmiştir.
Kontrendikasyonları	Gebelik, kinolonlara karşı hipersensitivite, QT uzaması.
İlaç etkileşimleri	Class Ia (kinidin veya prokainamid gib) veya Class III (amiodoron veya sotalol gibi) antiaritmikleri kullanan hastalara verilmemelidir. Alüminyum 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 gerekli değildir.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanılmamalıdır.

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 reaksiyonları (alerjik reaksiyonlar, döküntü, kaşıntı, fotosensitivite) görülebilir. Daha nadiren QT uzaması, tendon rüptürü, periferik nöropati görülebilir.
Kontrendikasyonları	Gebelik, kinolonlara karşı hipersensitivite, QT uzaması.
İlaç etkileşimleri	Vitamin ve mineraller emilimini azaltabilir.
Öneri	Özel bir monitorizasyon gerekli değildir.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanılmamalıdır.

Klofazimin (KLF)

Etki şekli	Bakteriostatik etkili bir ilaçtır. Mikobakterial DNA'ya bağlanıp mikobakteriyal replikasyon ve büyümeyi inhibe eder.
Farmasötik şekil	50-100mg'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) görülebilir.
Kontrendikasyonları	Gebelik, ciddi karaciğer yetmezliği, klofazimine karşı hipersensitivite.
İlaç etkileşimleri	Rifampisin'in absorpsiyonunu azaltabilir. INH klofaziminin serum ve idrar konsantrasyonunu artırıp cilt konsantrasyonunu azaltır. Portakal suyuyla birlikte alındığında biyoyararlanımı azalır.
Öneri	Özel bir monitorizasyon gerekli değildir. Hastalar ciltte oluşacak renk değişikliği konusunda bilgilendirilmelidir.
Gebelikte kullanımı	Gebelikte kullanılmamalıdır.

Thiasetazon (THI)

Etki şekli	Bakteriyostatik etkili bir ilaçtır.
Farmasötik şekil	150mg tablet formu mevcuttur.
Doz	Günlük doz: 150mg.
Uygulama şekli	Oral yoldan verilir.
Yan etkileri	Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma), hepatotoksisite, akut hemolitik anemi ve kemik iliği depresyonu (agronülositoz), ciddi cilt reaksiyonları (eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu) görülebilir.
Kontrendikasyonlar	Thiasetazona karşı hipersensitivite, HIV ya da AIDS varlığı.
İlaç etkileşimleri	Aşırı duyarlılık olması.
Öneri	Karaciğer fonksiyonları ve kan sayımı takibi yapılmalıdır.
Gebelikte kullanımı	Kullanımı önerilmemektedir.

Linezolid (LNZ)

Etki şekli	Bir oksazolidinon antibiyotiktir. Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. <i>M. tuberculosis</i> 'e karşı belirgin in vitro aktivitesi vardır.
Farmasötik şekil	(Zyvoxid [®]) tablet 600mg ve infüzyon solüsyonu 300ml'de 600mg. Oral yoldan hızlı emilir. Yemeklerden etkilenmez. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir, diyaliz uygulanan hastalarda 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 kullanımdan 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	Aşırı duyarlılık 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 inhibisyonu zayıftır ve reverzibldir.
Öneri	Tam kan sayımı ile izlenir.
Gebelikte kullanımı	Yeterli sayıda çalışma yoktur. Riskler ile yararlar dengelenmelidir.

EK 7. VEREM SAVAŞI İLE İLGİLİ MEVZUAT

UMUMİ HIFZISSİHHA KANUNU

GENEL SAĞLIĞI KORUMA YASASI

Kanun no : 1593
Kabul tarihi : 24.4.1930
Yayın tarihi : 6.5.1930
Resmi Gazete No : 1489

ALTINCI FASIL

ALTINCI BÖLÜM

Veremle mücadele

Madde 113 - Akciğer ve hançere vereminin her sari şeklinde musap olanlarla veremin herhangi seriri şekline 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 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 müessesatı sıhhiye ve hayriyedeki bütün veremli hastalarla buralarda vukua gelen verem vefiyatı yirmi dört saat zarfında o müessesenin müdürü tarafından ihbar edilir. Askeri kıtaat 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 İctimai Muavenet Vekaletince küşat edilen verem dispanserlerinin mevcut olduğu mahallerde verem musaplarının doğrudan doğruya dispanser tababetine ihbar edilmesi vekaletçe neşrü ilan edilir.

Madde 116 - Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nca açılan verem dispanserlerinin bulunduğu yerlerde vereme yakalananlarını doğrudan doğruya dispanser tabipliğine 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 - Sari şekilde verem hastalığına musap olduğu tebeyyün eden ve etrafında bulunan kimseleri intana duçar edeceğinden 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 salahiyyettardır.

Madde 119 - Bulaşıcı şekilde verem hastalığına yakalandığı kesinleşen ve etrafında bulunan kimseleri enfekte edeceğinden şüphe olunan hastaları hastane ya da diğer bir kurumda tecrit veya tedaviye ya da meslek ve sanatları dolayısıyla küçük çocukları verem basiliyle enfekte edecekleri kesinleşenlerin meslek ve sanatlarını yürütmelerini yasaklamaya Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yetkilidir.

Madde 120 - Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaleti fennen lüzum göreceği eşhasa veremden vikayeye matuf tedbirleri tatbika mezundur.

Madde 120 - Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, bilimsel olarak lüzum göreceği 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 FASIL

YEDİNCİ BÖLÜM

Geçen fasıllar arasında müşterek hükümler

Geçen bölümler arasında ortak hükümler

Madde 122 - Evlenecek erkek ve kadınlar evlenmeden evvel tıbbi muayeneye tabidir. Bu muayenenin sureti icrası ve teferrüatı hakkında Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletince bir nizamname neşrolunur.

Madde 122 - Evlenecek erkek ve kadınlar evlenmeden evvel tıbbi muayeneye tabidir. Bu muayenenin yapılma şekli ve ayrıntıları hakkında Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca bir tüzük yayımlanır.

(...)

Madde 124 - İlerlemiş sari vereme musap olanların nikahı altı ay tehir olunur. Bu müddet zarfında salah eseri görülmezse 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 düzelme belirtisi görülmezse 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 cüzzama musap olmadıklarını müspit tabip raporları alırlar. Raporlar her altı ayda bir tecdit olunur. Bu raporu olmayan kadınların süt annelik etmesi ve rapor talep etmeden herhangi bir kadının süt anneliğe 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 cüzzama 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 anneliğe kabul edilmesi yasaktır. Resmi tabipler süt annelik yapacak kadınları ücretsiz muayene eder ve raporlarını verirler.

Madde 126 - Yenilecek ve içilecek şeyler satan veya veren veyahut taharet ve nezafete mütaallik sanatlar ifa edenler her üç ayda bir kendilerini muayene ettirerek bir sıhhi rapor almağa mecburdurlar. Bunlardan devrei sirayette frengi ve sari verem ve cüzzama 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 cüzzama tutulmuş olanlarla halkın tiksinişini ve nefretini gerektiren bir deri hastalığına yakalananların sanatlarını yürütmeleri 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 - (24/9/1983 gün ve 2890 sayılı kanunun 2. maddesiyle değişik) Bu kanunda yazılı olan yasaklara aykırı hareket edenler veya zorunluluklara uymayanlar hakkında; Kanunda ayrıca bir ceza hükmü gösterilmediği ve fiilleri Türk Ceza Kanununda daha ağır bir cezayı gerektirmediği takdirde, üç aydan altı aya kadar hafif hapis cezası ve beşbin liradan otuzbin liraya kadar hafif para cezası verilir. Ayrıca, fiilin işleniş şekli ve niteliğine göre failin suça vasıta kıldığı meslek ve sanatın yedi günden üç aya kadar tatiline ve aynı süre kadar işyerinin kapatılma- sına da hükmedilebilir.

Madde 282 - (24/9/1983 gün ve 2890 sayılı kanunun 2. maddesiyle değişik) Bu kanunda yazılı olan yasaklara aykırı hareket edenler veya zorunluluklara uymayanlar hakkında; Kanunda ayrıca bir ceza hükmü gösterilmediği ve yaptıkları Türk Ceza Kanununda daha ağır bir cezayı gerektirmediği takdirde, üç aydan altı aya kadar hafif hapis cezası ve beşbin liradan otuzbin liraya kadar hafif para cezası verilir. Ayrıca, yapılanın yapılış şekli ve niteliğine göre yapanın suça vasıta kıldığı meslek ve sanatın yedi günden üç aya kadar tatiline ve aynı süre kadar işyerinin kapatılmasına da hükmedilebilir.

Madde 283 - Bu kanunda yazılı belediye vazifelerine taallük edip 266 ncı maddede gösterilen sıhhi zabıta nizamnamesinde mezkûr memnuiyetlere muhalif hareket edenlerle mecburiyetlere riayet etmeyenler, 16 Nisan 1340 tarih ve 486 numaralı kanun mucibince cezalandırılır.

Madde 283 - Bu kanunda yazılı belediye görevleri ile ilgili olup 266 ncı maddede gösterilen sağlık zabıta tüzüğünde sözü edilen yasaklara karşı hareket edenlerle zorunluluklara uymayanlar, 16 Nisan 1340 tarih ve 486 numaralı kanun gereğince cezalandırılır.

Madde 284 - 66 ve 67 inci maddelerde zikredildiği üzere sari hastalıklar hakkında tetkikatta bulunmağa salâhiyettar memurlara muhalefet eden kimseler Ceza Kanununun 263 üncü maddesi mucibince cezalandırılır.

Madde 284 - 66 ve 67 inci maddelerde belirtildiği üzere bulaşıcı hastalıklar hakkında inlemede bulunmağa yetkili memurlara muhalefet eden kimseler Ceza Kanununun 263 üncü maddesi gereğince cezalandırılır.

(...)

ON BEŞİNCİ BAP ON BEŞİNCİ KONU

Umumi hükümler

Genel Hükümler

Madde 303 - Bu kanunda zikredilen sıhhat memurları; Devlet, belediye ve idarei hususiye işlerinde kullanılan tabipler ve Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletinin lüzum göreceği ve mezuniyet vereceği hususlarda tabiplerin maiyetinde bulunan küçük sıhhat memurlarıdır.

Madde 303 - Bu kanunda sözü edilen sıhhat memurları; Devlet, belediye ve özel idare işlerinde kullanılan tabipler ve Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nın gerekli göreceği ve izin vereceği konularda tabiplerin yanında bulunan küçük sıhhat memurlarıdır.

Madde 304 - Bu kanunda zikredilen nizamname, talimatname ve saire kanunun mer'iyeti tarihinden itibaren bir sene zarfında tertip ve ikmal olunur. Elyevm mevcut ve aynı işlere müteallik nizamname ve talimatname hükümleri bu kanun hükümlerine tearuz etmedikçe yenileri neşredilinceye kadar muteberdir.

Madde 304 - Bu kanunda sözü edilen tüzük, yönetmelik ve diğerleri kanunun yürürlüğe giriş tarihinden itibaren bir sene içinde zarfında hazırlanıp tamamlanır. Kanunun yürürlüğe giriş tarihinde mevcut olan ve aynı işlerle ilgili tüzük ve yönetmelik hükümleri bu kanun hükümlerine aykırılık göstermedikçe yenileri yayımlanuncaya kadar geçerlidir.

Madde 305 - İşbu kanunda yazılı resmi vazifeleri ve muameleleri yapacak olan Hükümet ve belediye hekimleri ile küçük sıhhiye memurları veya bunların makamına kaim olacak sair memurlar bu muamelelerden dolayı hiç bir sebep ile alakadarlardan ücret alamazlar.

Madde 305 - Bu kanunda yazılı resmi görevleri ve işlemleri yapacak olan Hükümet ve belediye hekimleri ile küçük sıhhiye memurları veya bunların yerine görevlendirilecek olan diğer memurlar bu yaptıklarından dolayı hiç bir sebep ile ilgililerden ücret alamazlar.

(...)

Madde 308 - Bu kanun neşri tarihinden itibaren altı ay sonra mer'idir.

Madde 308 - Bu kanun yayım tarihinden itibaren altı ay sonra geçerlidir.

Madde 309 - Bu kanun hükümlerinin icrasına İcra Vekilleri Heyeti memurdur.

Madde 309 - Bu kanun hükümlerinin yürütülmesinde Bakanlar Kurulu yetkilidir.

Ek Madde 1 - (Ek: 14/11/1972 - 1627/2 madde) Bu kanunda yazılı suçları işleyenler hakkında 303 üncü maddede yazılı kimseler tarafından düzenlenen tutanaklar aksi sabit oluncaya kadar muteberdir.

Ek Madde 1 - (Ek: 14/11/1972 - 1627/2 madde) Bu kanunda yazılı suçları işleyenler hakkında 303 üncü maddede yazılı kimseler tarafından düzenlenen tutanaklar aksi sabit oluncaya kadar geçerlidir.

(...)

VEREM SAVAŞI HAKKINDA KANUN

Kanun No. : 5368
Kabul Tarihi : 11.4.1949
Yayın Tarihi : 15.4.1949
Resmî Gazete No. : 7183

Madde 1 - Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca gerekli görülecek yerlerde verem savaşı teskilâtı kurulur. Bakanlık bu maksatla gerekli verem sanatoryumlarını, hastanelerini, prevantoryumlarını ve dispanserlerini veya bu bölgelerde mevcut hastaneler ek olarak verem pavyonlarını yaptırmak, kiralamak, kamulaştırmak 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 İdareler, Belediyeler Ve Verem Savaşı Derneklerince kurulmuş verem sanatoryum, prevantoryum, hastane ve dispanserlerine faaliyetlerinin devamı için gerekli gördüğü hususlarda her çeşit para ve aynî yardımı yapmaya ve bu kurumlarda, kanunlarla kazanılmış memurluk ve özlük hakları saklı kalmak kaydıyla, Bakanlık kuruluşundan tabip ve hemşire, eczacı ve laborant çalıştırmaya, özel tüzel kişiliklerine ilişkin sağlık kurumlarında veremli hastaları, ücreti Bakanlık verem ödeneğinden ödenmek üzere, tedavi ettirmeye yetkilidir.

Madde 3 - Veremle savaş genel ödemeleri için lüzumlu ödenek her yıl Bütçe Kanununa bağlı (A) işaretli cetvellerinin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı kısımlarında açılacak özel bölümden ödenir.

Madde 4 - (17.6.1957 gün ve 7020 sayılı yasayla yürürlükten kaldırılmıştır.)

Madde 5 - (31.7.1970 gün ve 1322 sayılı Genel Kadro Kanunu karşısında bu maddenin hükmü kalmamıştır)

Geçici Madde 1-4 - (1949 Mali Yılı Bütçe Kanunu ile ilgili olduğundan hükmü kalmamıştır.)

Madde 6 - Bu kanun yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 7 - Bu kanunu Maliye, Bayındırlık ve Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanları yürütür.



EK 8. TELEFON VE FAKS NUMARALARI

VEREM SAVAŞI DAİRESİ BAŞKANLIĞI TELEFON REHBERİ

	DİREK HAT	DAHİLİ NUMARA
BAŞKANLIK MAKAMI	230 18 69 230 18 59	
Başkan Yardımcısı	Direk hat: 231 20 05 Santral: 231 38 56	125
Başkanlık Danışmanı	229 55 38	118
DAİRE BAŞKANLIĞI SANTRAL	231 21 85 231 38 56 231 44 25	
	SANTRAL	DAHİLİ NUMARA
İDARİ VE MALİ İŞLER ŞUBE MÜDÜRLÜĞÜ		
Şube Müdürü	Direk hat:231 20 05 Santral: 231 38 56	119-125
Personel Birimi	231 38 56	124
İdari İşler Birimi	231 38 56	146
Eğitim-İzleme ve Değerlendirme Birimi	231 38 56	122
İç Kontrol Birimi	231 38 56	132
Taşınır Kayıt Kontrol Yetkilisi	231 38 56	134
Satın Alma Faks	230 18 79	
SAHA HİZMETLERİ VE İKMAL ŞUBE MÜDÜRLÜĞÜ		
Şube Müdürü	Direk hat: 230 18 49 Santral: 231 38 56	146
Şube Personeli-Saha Hizmetleri	231 38 56	117-148
Şube Personeli-İkmal Hizmetleri	231 38 56	135-140-147
Saha Hizmetleri Faks	230 18 49	
EPİDEMİYOLOJİK DEĞERLENDİRME VE İSTATİSTİK ŞUBE MÜDÜRLÜĞÜ		
Şube Müdürü	Direk hat: 229 56 44 Santral: 231 38 56	136
Şube Personeli	231 38 56	137-138
BÜTÇE ŞUBE MÜDÜRLÜĞÜ		
Şube Müdürü	Direk hat: 230 18 77 Santral: 231 38 56	145
Şube Personeli	231 38 56	131-144
LABORATUVARLAR KOORDİNATÖRLÜĞÜ		
Koordinatör	231 38 56	120
Personel	231 38 56	120
İZLEME, DEĞERLENDİRME VE PROJELER ŞUBE MÜDÜRLÜĞÜ		
Şube Müdürü	Direk hat: 229 55 38 Santral: 231 38 56	127
Şube Personeli	231 38 56	126
ARŞİV VE EVRAK ŞUBE MÜDÜRLÜĞÜ		
Şube Müdürü	Direk hat: 231 27 85 Santral: 231 38 56	130
Şube Personeli	231 38 56	129-133

14

Kaynaklar

1. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization, 2003.
2. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization, 2009.
3. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuçq A. Management Of Tuberculosis, A Guide For Low Income Countries. Fifth edition, 2000. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
4. 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.
5. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53:536-548.
6. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Verem Savaşı Daire Başkanlığı: Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı, Ankara: 2003.
7. 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.
8. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet 1999; 353:444-449.
9. 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: 939-949.
10. Loudon RG, Romans WE. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1969; 99:109-111.
11. 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.
12. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974; 99: 131-8.
13. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. Clin Infect Dis. 2006;43:717-22.
14. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum. 2006; 55:19-26.
15. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:797-802.
16. Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. Epidemiol Rev. 1989;11:79-98.
17. Horwitz O. The risk of tuberculosis in different groups of the general population. Scand J Respir Dis 1970; 72 (suppl):55-60.
18. IUAT Committee on Prophylaxis. The efficacy of varying durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO 1965; 60:555-564.
19. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1460-1462.
20. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. Environ Res 1986; 41: 339-350.
21. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. Am J Med 1980;68:59-65.
22. Comstock GW. Frost revisited: the modern epidemiology of tuberculosis. Am J Epidemiology 1975;101:263-382.
23. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:942-51.
24. 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
25. 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
26. Toman K. Tuberculosis, case-finding and chemotherapy. Questions and Answers. World Health Organization, Geneva. 1979:122-129.

27. World Health Organization. Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis. Policy Statement, 2011. WHO/HTM/TB/2011.5
28. Long R, Ellis E (ed.s). Tuberculosis Standards. 6th Edition. Canadian Lung Association 2007.
28. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi Ve İzlenmesi. Ankara, 1998.
29. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, et al. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. Eur Respir J 1999; 14:979-992.
30. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1975; 111:325-353.
31. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. Tubercle 1985; 66:219-225.
32. Mitchison DA. Modern methods for assessing the drugs used in the chemotherapy of mycobacterial disease. Soc Appl Bacteriol Symp Ser. 1996; 25:72S-80S.
33. Sevim T, Ataç G, Güngör G, et al. Treatment outcome of relapse and defaulter pulmonary tuberculosis patients. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6:320-325.
34. 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.
35. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. Drugs 1982; 23:56-74.
36. Snider DE Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercle 1980; 61:191-196.
37. 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
38. 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.
41. 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; 99:226-231.
42. 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: 402-410.
43. Smith MHD, Matsamotis N. Treatment of tuberculous pleural effusions with particular reference to adrenal corticosteroids. Pediatrics 1958; 22:1074-1087
44. Dooley DP, Carperter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. Clin Infect Dis 1997; 25:872-887.
45. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo controlled, randomized study. Chest 1996; 110:333-338.
46. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, et al. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. Chest 1988; 94:1256-1259.
47. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. Pediatrics 1989; 84: 28-35.
48. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA et al: Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults. American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1994.
49. 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; 159:1580-1584
50. 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: 262-267.
51. Lin TP, Suo J, Lee CN, et al. Short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis in pneumoconiotic patients. Am Rev Respir Dis 1987; 136:808-810.
52. WHO. Managing TB at district level. World Health Organization, Geneva: 1996.
53. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-166. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Ağustos 2011'de bakıldı.
54. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency Update. 2008. WHO/HTM/TB/2008.402
55. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:331-5.
56. 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; 109:765-771.
57. Törün T. Akciğer dışı sistemlerin tüberkülozu. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 329-350.

58. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. (Erişkinlerde Akciğer Dışı Tüberküloz). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002; s.145-197.
59. Schlossberg D. Tuberculosis, 5th Edition. McGraw-Hill, 2006
60. Güler M. Tüberküloz plörezi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 275-290.
61. Gupta UA, Chhabra SK, Hiraki A, et al. Diagnosing tubercular pleural effusions. Chest 2005;127:1078-1079.
62. Özdemir Kumbasar Ö. Lenf bezi tüberkülozu. 291-297. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s.
63. 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;86:125-133.
63. Reuter H, Wood R, Schaaf HS, Donald PR. Overview of extrapulmonary tuberculosis in adults and children. In Schaaf HS, Zumla A. Tuberculosis, A Comprehensive Clinical Reference. Saunders Elsevier, 2009: 377-390.
64. Hoşoğlu S. Menenjit ve merkezi sinir sistemi tüberkülozu. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 313-328.
65. 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.
66. Mert A. Miliyer tüberküloz. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 298-312.
67. 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; 40:705-710.
68. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis : household or community contact. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7:426-431.
69. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:679-91.
70. 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.
71. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Adv Tuberc Res. 1970; 17:28-106.
72. 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.
73. 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; 355:6:18-21.
74. 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.
75. Özçelik U. Çocukluk çağı tüberkülozunda klinik ve tanı. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 351-369.
76. Cruz AT, Starke JR. Pediatric Tuberculosis. Pediatr Rev 2010; 31:13-26.
77. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP. Bacteriologic yield in children with intra-thoracic tuberculosis. Clin Infect Dis 2006; 42:e69-71.
78. 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.
79. Gökçay G. Tüberkülin cilt testi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 206-217.
80. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1994; 93:131-134.
81. Marais BJ. Tuberculosis in children. Pediatr Pulmonol 2008; 43:322-9.
82. Bamford ARJ, Crook AM, Clark JE. Comparison of interferon gama release assays and tuberculin skin tests in predicting active tuberculosis disease in children in the UK. Arch Dis Child 2010;95:180-6.
83. 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; 365:130-134.
84. 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.
85. 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.
86. World Health Organization. Rapid Advice. Treatment of Tuberculosis in Children. 2010.
87. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. Pediatr Resp Rev 2011; 12:22-26.

88. Özkara Ş. Tüberkülozda koruyucu tedavi. In Ed. Ş. Özkara, Z. Kılıçaslan. Tüberküloz. Toraks Kitapları, 2010, İstanbul: s. 586-597.
89. Gryzbowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bull IUAT 1975; 50:90-106.
90. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh. Br J Dis Chest 1984; 78:317-328.
91. 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 Dec 16;54(RR-15):1-47.
92. Tuberculosis and air travel : guidelines for prevention and control – 3rd ed. 2008. “WHO/HTM/TB/2008.399”
93. Kılıçaslan 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.
94. Kiter G, Arpaz S, Keskin S. Tuberculosis in Nazilli District Prison, Turkey, 1997-2001. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7:153-158.
95. Özkara Ş. Sağlık kurumlarında tüberküloz bulaşması ve alınması gereken önlemler. Toraks Dergisi 2002; 3:89-97.
96. Özkara Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F, et al. Bölge verileriyle Türkiye’de tüberküloz. Toraks Dergisi 2002; 3:178-187.
97. Iseman MD. Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Ş. Özkara. (Tüberkülozun koruyucu tedavisi). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: s. 355-398.
98. Bozkurt H, Musaonbaşıoğlu S, Türkkani MH, et al. Tüberkülozda koruyucu tedavi alanların değerlendirmesi. XXVI. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı, 2011.
99. Sayıcı Ş, Kısa B, Sarımurat N, et al. Akciğer tüberkülozu temaslarında hastalanma ve koruyucu tedavinin etkinliği. XXVI. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı, 2011.
100. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel studies. Am Rev Respir Dis 1979; 119:827-830.
101. 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. 531-557.
102. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. Tubercle 1979; 60:225-231.
103. Koçoğlu F. Tüberküloz Sorununun Çözümünde Günümüzde Uygulanan Kontrol Yöntemlerinin Etkinliği. In: Kocabaş A. (Ed). Tüberküloz, Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası, Ankara. 1991: 439-443.
104. Gocmen A, Kiper N, Ertan U, et al. Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis? Tuber Lung Dis. 1994; 75:54-57.
105. 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>
106. 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.
107. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. Geneva, World Health Organization, 2008. (WHO/HTM/TB/2008.401).
108. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance (TCTA). International Standards for Tuberculosis Care, Edition 2, 2009.
109. Sbarbaro JA. Skin test antigens: an evaluation whose time has come. Am Rev Respir Dis. 1978; 118:1-5.
110. Zack MB, Fulkerson LL. Clinical reliability of stabilized and nonstabilized tuberculin PPD. Am Rev Respir Dis 1970; 102:91-93
111. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med 1971; 285:1506-1509
112. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection - United States, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-5):1-26.
113. Chee CB, Gan SH, Khinmar KW, Barkham TM, Koh CK, Liang S, Wang YT. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol. 2008 Jun;46(6):1935-40.
114. 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.
115. 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.
116. Kik SV, Franken WP, Mensen M, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. Eur Respir J 2010; 35:1346-53.
117. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. Clin Infect Dis 2009; 48:954-62.

www.saglik.gov.tr
www.verem.saglik.gov.tr

Sağlık Bakanlığı Yayın No: 862
ISBN: 978-975-590-411-5