

# 5. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tedavisi

**Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

## ÖZET

*LTBE tedavisi etkin ve yaygın bir uygulamadır. LTBE tanısı ve dolayısıyla tedavi kararı deneyim ve uzmanlık gerektirir. Tedavi, sadece reaktivasyon riski yüksek kişilere ve düşük prevalanslı ülkelerde önerilir. İsoniazid altı-dokuz ay, rifampisin dört ay, isoniazid + rifapentin 12 doz günümüzde önerilen rejimlerdir. Risk grubundakilerin bazılarında uyumsuzluk fazladır. Tedavi altındakiler yakın izlenmeli ve etik sorun oluşturabilecek hususlar iyi yönetilmelidir. Risk gruplarında tedaviye bağlı ilaç toksisitesi önemli bir sorun olabilir. Olgu bazında LTBE yönetimi şöyle özetlenebilir: aktivasyon riskinin belirlenmesi; aktif TB hastalığının ekarte edilmesi; LTBE tanısının konulması; LTBE tedavisine başlanması; tedaviye uyum ve yan etkilerin izlenmesi; tedavinin tamamlanması; sonuçların değerlendirilmesi ve raporlanması.*

## TANIM

Aktif tüberkülozun klinik bulgusu olmaksızın *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) antijenlerine karşı kalıcı immün yanıtların varlığıdır (1).

## ÖNEMİ

Halen düşük gelirli ülkelerde insanları en çok öldüren on hastalıktan biri tüberkülozdur (TB) (2). Dünya nüfusunun 1/3'ü *M. tuberculosis* ile enfektedir. Enfekte olanların büyük çoğunluğu hasta ve bulaştırıcı değildir. Ancak MTB ile enfekte kişi, yaşamı boyunca %5-15 olasılıkla aktif bulaştırıcı TB hastalığına aktive olma riski taşır. Bu aktivasyon çoğu zaman enfeksiyonu takiben ilk beş yıl içinde olmakta ve başta immünolojik durum olmak üzere çeşitli faktörlerle ilişkili olarak aktivasyon riski değişebilmektedir (3).

## TANISI

Subklinik seyrettiği için LTBE'yi yakalamak olası değildir. LTBE tanısı Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İn-

terferon Gama Salınım Testleri (İGST) ile konulmaktadır. LTBE tanısı için TDT veya İGST'nin seçiminde ulaşılabilirlik, maliyet gibi faktörlere göre ilgili hekim tarafından karar verilmelidir. Bu testler TB'a karşı hücre aracılıklı immüniteyi ölçer. Enfeksiyondan altısekiz hafta sonra pozitifleşirler.

TDT'nin uygulaması kolaydır, özel ekipman gerektirmez, laboratuara gereksinim olmadan yapılabilir. İGST'lere kıyasla çok ucuzdur. Ancak hastanın test yaptırmak ve okutmak için 72 saat ara ile iki kez ziyaretini gerektirir. TDT ile ilişkili istenmeyen cilt reaksiyonları nadiren bildirilmektedir.

TDT'de yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar (Tablo 1) nedeniyle LTBE tanısında sorun yaşanabilmektedir. LTBE tanısında bu durum dikkate alınmalı ve sadece testin teknik ölçümü ile değil; hasta bazlı değerlendirme ile karar verilmelidir. Buna bağlı olarak ikinci test (Boosting etki) veya İGST ile doğrulama gerekebilir.

**Tablo 1. TDT'de yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlara neden olan durumlar.****Yalancı Pozitif**

- BCG aşılama
- TDM enfeksiyonu
- Teknik hata

**Yalancı Negatif**

- Yeni enfeksiyon (maruziyet sonrası 8-10 hafta)
- İnfeksiyonlar (Aktif TB, HIV (CD4 < 200), bakteriyel viral, fungal enfeksiyonlar)
- Yakınlarda canlı viral aşı (kızamık, kabakulak, su çiçeği)
- İmmünsüpresif ilaçlar (kortikosteroid, anti TNF)
- Metabolik hastalıklar (kronik böbrek hastalığı, malnutrisyon, stres, cerrahi, yanık)
- Lenfoid organ hast. (Lenfoma, KLL, sarkoidoz)
- Yaş (yaş < 6 ay, yaşlı kişiler)
- Çok uzun zaman önce enfekte olma
- Teknik hata (solüsyon, uygulama ve okuma ilgili sorunlar)

LTBE tanısında TDT ile ilgili yukarıda belirtilen sorunlardan bazıları IGST'nin LTBE tanısındaki başlıca kullanım endikasyonlarını oluşturur. BCG'nin yaygın uygulandığı ülkelerde TDT, olduğundan fazla LTBE tanısına neden olur. BCG'nin TDT pozitifliğine etkisi uygulama sonrası 10 yıl devam eder (4,5).

Ancak IGST'nin LTBE tanısında TDT'ne kıyasla sahip olduğu avantajlar yanında, kullanımını sınırlayan bazı dezavantajları da mevcuttur (Tablo 2).

**Tablo 2. IGST'nin LTBE tanısındaki avantaj ve dezavantajları.****Artılar**

- BCG'den etkilenmez (intravesikal olan da dahil)
- TDM'lerde etkilenmez (*M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, and *M. Flavesces* hariç)
- Okuyucuya bağımlı değil, objektif değerlendirme
- Tek ziyaret, 24 saatte sonuç
- "Boosting effect" yok

**Eksiler**

- HIV ve aktif TB hastalığı duyarlılığı azaltıyor
- Seri ölçümlerde sonuçlar farklı çıkabiliyor (%6-8), konversiyon, reversiyon demek için optimal eşik değer belli değil
- Belirsiz sonuçlar var
- Maliyet yüksek, ekipman, uzmanlık ve taze kan gerektiriyor

Ev içi temashların taramasında TDT pozitifliği %75; IGST pozitifliği ise %73 bulunmuştur. İndeks olgunun balgam ARB pozitifliği ve aerosol koloni sayısı ile temashlarda iki testin pozitifleşmesi arasında da anlamlı fark yoktur. TDT ve IGST arasında uyumsuzluk %18 olmakla birlikte; altı hafta içinde bu oran %8'e düşmektedir. Görüldüğü üzere bu iki testin LTBE saptamada oranları birbirine benzerdir. Dolayısıyla LTBE taraması için her iki testten birisini kullanabilir (6,7).

Enfeksiyonun aktif hastalığa dönüşme riskinin yüksek olduğu olgularda bu iki testten herhangi biri kullanılabilir. TDT'de elde edilecek yalancı pozitiflik bu hasta grubu için kabul edilebilir. Ancak enfeksiyonun hastalığa dönüşme riskinin düşük olduğu olgular için IGST, TDT'de göre tercih edilebilir. Bu durumlarda aşırı tedaviyi azaltmak amacıyla iki test pozitifliği de aranabilir (6).

Bu iki testten hangisinin TB hastalık gelişme riskini daha iyi belirlediğine dair çalışmaların sonuçları net değildir (8-11).

TDT, beş yaş altı çocuklar yanında; sağlık çalışanları, mahkumlar, hapisane personeli gibi henüz enfekte olmamış kişilerde, yeni enfeksiyonun takibi amacıyla tekrarlayan testlerin yapılması gereken gruplarda (ilk test sonrası booster etki için ikinci test de yapılmak koşuluyla) tercih edilir.

LTBE tanısı için özellikle bir yaşından sonra BCG aşısı yaptıran veya birden çok kere BCG aşısı yaptıran kişilerde; TDT sonucunu değerlendirmek üzere üç-yedi gün içinde ikinci kez için gelmesi zor olabilecek kişilerde (evsizler, madde bağımlıları, hareket halindeki göçmenler vb.) ve immünsüpresif durumlarda IGST (T-SPOT.TB) tercih edilir. Ancak immün yetmezliklilerde TDT anerjisine benzer şekilde yalancı negatif ve özellikle de belirsiz sonuçlar alınabilmektedir. Bu nedenle negatif IGST, TB enfeksiyonunu dışlamaz.

MTB'ye karşı gelişen bağışıklık hücresel tip bir bağışıklıktır. T helper 1 (Th1) hücreler, IFN $\gamma$  ve Tumour Necrosis Factor alpha (TNF alpha) salgılayarak sitolitik T lenfosit yanıtını modere ederler. IGST, primer TB enfeksiyonu geçirerek immün duyarlı hale gelmiş kişilerin bellek T hücrelerinin, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) antijenleriyle karşılaştıklarında Interferon gamma (IFN $\gamma$ ) salgılamaları prensibine dayanmaktadır. BCG aşısı ve TDM (tüberküloz dışı mikobakteri) enfeksiyonlarından etkilenmezler. Çünkü, IGST'de MTB'a özgül ve TDM'de bulunmayan antijenler (ESAT-6: erken sekrete edilen antijenik hedefler ve CFP-10: culture filtrate proteinin 10 gibi) kullanılmaktadır.

Aktif kullanımda iki tip IGST bulunmaktadır: Biri: tam kan örneğinde IFN $\gamma$  düzeyini ölçen ELISA temelli Quantiferon-TB Gold in Tube testi. Diğeri ise: periferik kan mononükleer hücreleri kullanılarak antijene spesifik IFN $\gamma$  üreten T-hücrelerini sayan enzim-bağlı immunospot (ELISPOT) temelli T-SPOT TB testi.

Quantiferon-TB GOLD in Tube Testte (QFT-GIT) antijen olarak ESAT-6 ve CFP-10 proteinleri kullanıldığı için test özgülüğü daha yüksektir. Hastanın kanı, doğrudan bu antijenleri bulunduran özel tüplere alınır. Bu uygulama kan örneğinin bekletilmeden acilen laboratuvara ulaştırılması zorunluluğu ortadan kaldırır.

T-SPOT.TB Test: Testin prensibi, kişinin periferik mononükleer hücrelerinin in-vitro şartlarda özgül antijenlerle uyarılıp daha sonra IFN $\gamma$  salan hücrelerin sayısını çift sandviç ELISA yöntemi ile belirlenmesidir. Doğrudan T hücreleri ile çalışma yapıldığı için, serum IGTS testlerinden üstündür, yanıltıcı reaksiyonlardan uzaktır. İmmün yetmezlikli hastalarda duyarlılığı daha yüksektir. Sensitivitesi %95.6; spesifitesi ise: %97.1-99'dur.

Tablo 3'te belirtilen durumlarda TDT ve IGST'nin LTBE tanısı için ardışık olarak kullanılması önerilmektedir.

Ancak önceki TDT, sonraki IGST'yi boost edebilir. Bu durum özellikle TDT'den sonra ilk 3-30 gün içinde ve genellikle önceden TB ile enfekte olmuş kişilerde olur ve üç aydan sonra bu etki önemsiz düzeye iner.

### Tablo 3. TDT ve IGST'nin birlikte kullanılması gereken durumlar.

- İlk veya tekrarlayan IGST belirsiz, sınırda veya geçersiz sonuçlanmış ise
- TDT negatif BCG aşılı beş yaş altı çocukta
- İlk test (TDT/IGST) negatif ve enfeksiyon riski, enfeksiyonun hastalığa dönüşme riski ve/veya kötü gidiş beklentisi yüksek ise
- HIV pozitif, bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı beş yaş altı çocuk veya anti TNF tedavi alacak kişi gibi yüksek riskli bireylerde
- İlk test pozitif, tedaviye uyum/ikna için ilave kanıt gerekli ise
- BCG'ye bağlı TDT pozitifliğini öne sürerek LTBE tedavisi istemeyen sağlık çalışanlarını ikna etmek için
- Riski düşük kişide ilk testin yalancı pozitif olma olasılığı ile

LTBE tanısında kullanılan bu testlerin enfeksiyon ve/veya enfeksiyonun aktif hastalığa dönüşüm riski düşük kişilere uygulanmaması gerekir. Yine aktif TB hastalığı tanısında yetersizdir. Göçmenlere rutin LTBE taraması için kullanılmaması önerilmektedir. Anti TB tedaviye cevabı monitorize etmek için kullanılmaz.

TB ile enfekte kişilerin %98'i 5 mm veya daha büyük; %90'dan fazlası 10 mm veya daha büyük; %50-60'ı 15 mm veya daha büyük çaplı tüberkülin reaksiyonu gösterir. TDT'nin pozitiflik sınırını belirlerken taranan popülasyonun özelliğine göre karar verilmelidir. Pozitiflik sınırı aşağıya çekildikçe sensitivite artar, ama eş zamanlı olarak spesifite azalır. Örneğin; immünsüpresiflerde 5 mm endurasyon çapı esas alınırken, BCG aşılarında endurasyon çapı daha yüksek tutulur. TB enfeksiyon riskinin düşük olduğu ülkelerde LTBE tedavisi TB kontrolünün en önemli ve maliyet etkin yöntemi olduğundan yüksek sensitivite tercih edilir Örneğin; İngiltere'de BCG olsun veya olmasın, endürasyon  $\geq$  5 mm ise TDT pozitif olarak kabul edilmesi önerilir (12). Tablo 4'te farklı popülasyonlarda esas alınması gereken TDT pozitiflik sınırları ile ilgili öneriler yer almaktadır.

LTBE'dan kuşkulanan ve LTBE tedavi endikasyonu oluşturan TB aktivasyon riski taşıyan bir kişide ilk tarama testi olarak yapılan TDT negatif ise, ya hemen IGST veya bir-üç hafta içinde 2. TDT ile boosting araştırılmalıdır.

Uzun yıllar önce M. tuberculosis ile karşılaşmış bazı kişilerde de TDT'ye yönelik immün yanıt körleşebilir ve yanlış negatif sonuç çıkabilir. Bu kişilerde yapılan TDT immün yanıtı tekrar uyandırabilir, bu durumda bir-dört hafta içinde yapılan ikinci testte TDT sonucu pozitifleşebilir. Bu etkiye TDT'nin booster etkisi denilir. Yanlış negatifliği önlemek için iki testin ardışık olarak yapıldığı bu teste de iki basamaklı TDT denmektedir.

TDT/IGST ile LTBE negatif olduğuna karar verilen kişi için ise sadece yeniden bulaştırıcı bir TB hastasıyla temas öyküsü tanımladığında ikinci bir tarama (TDT/IGST) gerekir. Bulaştırıcı TB hastasıyla temas riski yüksek olan sağlık personeli, hapishane personeli ve mahkumlar, evsizler ve sığınma kamplarındaki mülteciler ile bunlara hizmet verenlere gibi kişilere ve ilaç bağımlılığı olan kişilere yıllık LTBE taraması yapılmalıdır (14).

Bu kişilerde LTBE taraması için TDT önerilir. Çünkü seri olarak yapılan IGST için reversiyon konversiyon yorumunu yapmak için eşik değerler belirsizdir. Oysa

**Tablo 4. Farklı popülasyonlarda esas alınması gereken TDT pozitiflik sınırları (13).****TDT < 5 mm**

- HIV pozitif ve bulaştırıcı TB hastasıyla yakın temaslı olanlar

**TDT ≥ 5 mm**

- Balgamında basil pozitif kişi ile teması olanlar
- HIV pozitif kişiler
- Göğüs röntgenogramında inaktif TB ile uyumlu fibrotik lezyonları olanlar (Kalsifik soliter pulmoner nodül, kalsifik hiler lenf nodu, apikal plevral kep riski artırmaz)
- Organ transplantasyonu yapılmış veya diğer bağışıklığı baskılanmış kişiler
- Anti TNF tedavi ve iki-üç hafta 15 mg/gün ve üzeri prednisolon eşdeğeri KS alanlar

**TDT ≥ 10 mm**

- Beş yıl içinde prevalansı yüksek ülkeden düşük ülkeye göç etmiş olanlar
- Ruh hastanesi, huzurevi, hapisane, evsizlerin sığındığı barınaklar ve AIDS hastalarının kaldığı yerlerde yaşayanlar
- IV madde bağımlısı olanlar
- Mikobakteriyoloji laboratuvarı personeli
- Yüksek TB riski taşıyan kişiler
- Diyabet, silikozis, hematolojik veya RES maligniteleri, akciğer, baş-boyun kanserleri, son dönem böbrek hastalığı, ideal kilonun %10'dan fazla kayıp, gastrektomi, jejuno-iliyal by-pass öyküsü olanlar
- Tüberkülin virajı gösterenler (≥ 6-10 mm)
- Beş yaşından küçük çocuklar
- Yüksek riskli yetişkinlerle teması olan çocuklar

**TDT ≥ 15 mm**

- Yüksek risk grubuna girmeyen ve yaşı 35'den küçük olan kişiler
- BCG aşısı pozitif çocuklar

son iki yıl içinde yapılmış önceki teste kıyasla en az 10 mm ve üzerinde bir endurasyon artışı olmak koşuluyla pozitif bir TDT testi sonucu konversiyon olarak kabul edilir ve yeni gelişmiş bir LTBE anlamına gelir.

**LTBE TEDAVİSİ**

Yeni başlamış veya daha önceden oluşmuş LTBE tedavi edilerek TB hastalığı gelişimi önlenir. Aktif bir hastalık olmayan LTBE'nin tedavi edilmesi, aktif TB'a dönüşebilme olasılığı nedeniyle endikedir. LTBE tedavisiyle LTBE'nin aktif TB hastalığına progresyonu

%60-90 oranında engellenebilir. Aktif hastalık gelişikten sonra TB hastasını tedavi etmek yerine; aktif hastalık gelişmeden reaktivasyon riski yüksek olan LTBE olgularını tedavi etmek, bir çok yönden daha kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Çünkü: hem daha insandır, çok daha ucuzdur, tedavi yan etkileri daha azdır, direnç sorunu minimaldir; hem de aktif hastalık gelişmesini engellediğimiz için toplumda bulaşmayı önler ve TB enfeksiyonunu kontrol altına almamıza yardımcı olur.

LTBE tedavisi maliyet etkinlik açısından özellikle yüksek, üst orta gelir düzeyinde ve düşük TB insidensli (< 100/100.000) ülkelerde önerilmektedir.

Yüksek insidensli ülkelerde bir aktivasyonu önlemek için tedavi verilmesi gereken kişi sayısı çok artmaktadır ki; bu da, maliyet artışı, tedaviye uyumun sağlanmasında güçlük ve hepatotoksisite başta olmak üzere yan etki artışı demektir. Ayrıca, reenfeksiyon olasılığı her zaman vardır. Bu nedenle LTBE tedavisi istenen sonucu vermeyebilecektir. Yüksek insidensli bölgelerde TB kontrol yaklaşımı, asıl olarak aktif hastaların bulunması ve tedavisine dayanır.

DSÖ, yüksek insidensli ülkelerde bile beş yaş altı veya adolesan yada erişkin bulaştırıcılığı bakteriyolojik olarak kanıtlanmış TB hastasıyla oda içi temaslara LTBE tedavisi önermektedir.

LTBE'de organizmada bazı foküslerde canlı basil bulunur. Tedavi replike olan basilleri yok ederek etki yapar. INH hücre duvarı sentezini inhibe eder, hücre duvarı sentezi ise replikasyon sırasında olur. Bu durum LTBE olgularında basil replikasyonunun varlığını gösterir.

Gerek LTBE tanısındaki zorluklar ve gerekse de LTBE tedavisiyle ilişkili ciddi yan etkiler nedeniyle, toplumun tümüne yönelik LTBE taraması ve tüm enfekte olanlara dönük LTBE tedavisi maliyet etkin değildir. Bu nedenle aktif hastalığa dönüşme riski taşıyan gruplara dönük LTBE tarama ve tedavisi önerilmektedir. İGST pozitif hastaların %95 ile %97'sinde hastalık gelişmez. LTBE tedavisinin endike olması için LTBE tanısı yeterli değildir. TB hastalığı geliştirme riski yüksek olan LTBE olguları tedavi edilmelidir.

LTBE'nin aktif hastalığa progresye olacağını gösteren yeterince sensitif ve spesifik prediktörler elimizde yoktur. Bu da hangi LTBE olgularının tedavi edileceği hususunda karar vermemizi güçleştirmektedir. LTBE tanısında kullandığımız TDT/İGST hastalığa progresyonu predikte etmez. Güney Afrika'da yapılan bir kohortta TDT'nin pozitif prediktif değeri %1.4; İGST'nin pozitif prediktif değeri %1.5 bulunmuştur (15).

Tam kan gen ekspresyon profillemesi, 86 transkript tip I interferonun, aktif TB için spesifik indüklenebilir bir imza olduğunu göstermiştir. Santral, efektör hafıza ve multifonksiyonel T hücre subsetlerinin dağılımını değerlendirmek için multiparametrik flow sitometri çalışılmaktadır. Interferon gamma-induced protein (IP)-10, CRP, neopterin, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), pentraxin (PTX)-3, Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), osteopontin gibi nonspesifik biyobelirteçlerin prediksyon değeri çalışılmaktadır. FDG-PET/CT scanning ile ilgili çalışmalar da vardır (6). Ancak bunların hiç birisi klinik kullanım için öne-rilecek düzeyde değildir.

LTBE'nin aktif TB hastalığına progrese olacağını olgu bazında tanımlayabilecek yeterince duyarlı ve spesifik ölççeklerimiz olmamasına karşın; LTBE'nin TB hastalığına ilerleme riskinin arttığı klinik durumlar bilinmektedir.

LTBE tedavisi için karar verirken şu dört husus dikkate alınır: LTBE tanısı var mı; LTBE'nin aktif TB hastalığına ilerleme riskini artıran durumlar söz konusu mu; LTBE tedavi rejiminin yan etki olasılığı nedir ve konakçının yaşı kaçtır?

LTBE tanısı pozitif, negatif veya LTBE tanısı teyit edilmemiş kişilere LTBE tedavisi başlanabilir. LTBE pozitif ve aktif hastalığa ilerleme risk faktörü taşıyan kişilere uygulanan LTBE tedavisi, eski literatürde sekonder koruma, kemoprevensiyon, preventif kemoterapi, hastalık profilaksisi olarak ifade edilebilmektedir. LTBE negatif ve aktif hastalığa ilerleme risk faktörü taşıyan kişilere uygulanan LTBE tedavisi ise, eski literatürde primer koruma, kemoprofilaksi, preventif kemoprofilaksi, enfeksiyon profilaksisi olarak ifade edilebilmektedir. Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı yaş < 5 olanlar (bulaştırıcı TB anneden doğan bebekler) ve immünsüprese kişiler ile yüksek bulaş riski olan kişilere ise temas durumunda LTBE tanısı teyit edilmeden, yani TDT/IGST yapılmadan tedavi başlanır, üç ay sonra TDT/IGST negatifse ilaç kesilir; eğer TDT  $\geq$  5 mm veya IGST pozitif ise devam edilir.

Herhangi bir risk taşımayan sağlıklı LTBE pozitif kişilerin aktif TB hastalığına progrese olma oranları %0,1 olarak bildirilmektedir. Oysa LTBE'nin aktif TB hastalığına ilerleme olasılığı, bazı risklere sahip olma ile belirgin olarak artmaktadır.

HIV pozitif tüm kişiler; transplant hastaları, kemoterapi alanlar ve diğer majör immünsüpressan durumlar; lenfoma, lösemi, baş boyun kanserleri;

göğüs radyogramlarında sekel TB ile uyumlu apikal fibronodüler (granülom buna dahil değil) lezyonları olanlar; silikozis; diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği ve anti-TNF ilaç kullananlar yüksek risklidirler. Diabetes mellitus ile bir ay veya daha uzun süre 15 mg/gün veya daha yüksek dozda sistemik kortikosteroid kullanımı ise orta risk sayılmaktadır. İdeal vücut ağırlığının %85'inden daha zayıf olanlar (VKI 20 veya daha düşük), sigara kullananlar, göğüs radyogramında soliter granülomu olanlar ve TB insidensi yüksek ülkelerde doğmuş ya da oralarda yaşayanlar ise hafif artmış risk olarak kabul edilir (16).

Düşük risk artışı olan kişiler LTBE taraması önerilmez. Yaşlı bireylerde reaktivasyon olasılığının zayıflaması ve ilaç yan etkileri olasılığının artması nedeniyle bireysel olarak karar verilmelidir. Ülkeler ve bölgelere göre risk gruplarının dağılımının değişebileceği göz önünde tutulmalıdır.

Aktif solunumsal TB olgusu ile yakın temashılar, madde bağımlıları, evsizler barınağı ve ıshah evinin sakinleri ve çalışanları, bazı sağlık çalışanları (göğüs hastalıkları uzmanları, solunum terapistleri, acil çalışanları) gibi, yeni enfeksiyon riski yüksek olan kişiler de LTBE tedavisi için risk grubunu oluşturur. Bu kişilerde LTBE tanısı için yapılan ilk test negatif bulunursa, 8-10 hafta sonra ikinci test yapılmalı veya doğrudan 8-10 hafta sonra ilk test yapılmalıdır.

LTBE tedavisini sınırlayan en önemli olay tedaviye bağlı hepatit gelişme riskidir. Bu risk asıl olarak isoniazid ile çalışılmıştır. LTBE tedavisine bağlı INH ile ilişkili hepatit gelişme riski ise yaşla birlikte artar (17).

Otuzbeş yaş altında hepatit gelişme riski düşüktür, ancak ileri yaştaki kişilere, özellikle 50 ve 65 yaş üstündekilere LTBE uygulanması kararı, aktif TB hastalığı gelişme riski ile tedaviye bağlı hepatit gelişme riski kıyaslanarak yarar/zarar oranına göre verilmelidir. Kılavuzlarda kesin bir yaş sınırı genellikle yoktur, ancak İngiliz kılavuzu 65 yaş üzerine önermemektedir (18). Hepatit riski yüksek olan kişilere LTBE tedavisi başlanmıyorsa, karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir.

Bazı web sitelerinde bu karşılaştırmayı yapmak üzere skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak INH dışında RIF ve INH + RPN rejimleri için hepatit riskinin yaşla ilişkisi INH kadar doğrusal olarak henüz ortaya konulamamıştır. Dört aylık rifampisin rejiminde hepatit gelişme riski dokuz aylık isoniazid rejiminden daha düşük görünmektedir ve bu toksisite yaşla ilişkili değildir (19).

Karaciğer fonksiyon testleri bazal değerın üç katı artmış kişiler; altta yatan karaciğer hastalığı (örneğin; Hepatit B veya C, alkolik hepatit veya siroz) veya karaciğer hastalığı riski olan bireyler; doğumdan sonraki üç ay içinde hamile ve doğum sonrası kadınlar; düzenli alkol tüketen olgular; potansiyel hepatotoksositeye sahip diğer ilaçları kullanan hastalarda da tedaviden elde edilecek yarar ile artmış hepatotoksosite riski tartılarak bireysel karar verilmelidir (20,21).

LTBE tedavisinde kullanılan INH veya RIF gibi ilaçların hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlarla etkileşebileceği unutulmamalı ve bu etkileşimin olumsuz etkileri konusunda gereken tedbirler alınmalıdır.

Diğer yan etkilerle ilgili bilgiler ilerleyen bölümde tartışılacaktır.

Uzun süre immünsüpresif tedavi alması gereken, LTBE tanı testi anejrik veya belirsiz olanlara LTBE tedavisi kararı, lokal epidemiyolojik verilere göre verilmelidir.

### LTBE TARAMASI

LTBE saptandığında tedavi endikasyonu oluşturacak artmış aktif hastalık gelişme riskleri taşıyan kişilere LTBE taraması (TDT/IGST) yapılmalıdır. LTBE tanısı konya bile tedavi endikasyonu oluşturmayacak derecede hastalık aktivasyonu gelişme riski düşük olan kişilere ise LTBE taramasına (TDT/IGST) gerek yoktur.

Bu iki grup arasında bireysel olarak risk değerlendirmesi yapılması gereken kişiler de söz konusudur (Tablo 5) (22).

Malignite tanı ve hepatotoksosite riski düşük olan hastalar arasında (yaşa, diğer komorbid hastalıklara ve kemoterapi rejimine bağlı olarak), beklenen beş yıllık sağkalım > yüzde 25 olan bireyler için LTBE tanısına yönelik test yapılması önerilir. Hepatotoksosite riski yüksek olan hastalar arasında, beklenen beş yıllık sağkalım > yüzde 50 olan bireyler için LTBE testi önerilmektedir (23,24).

Yeniden aktivasyon için ek risk faktörlerine sahip olmayan, ancak yüksek insidanslı ülkelerden gelen bireylerin test edilmesi ve tedavisi tartışmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık'ta, yönergeler bu tür kişiler için LTBE testini tercih etmektedir; Kanada'da, kılavuzlar LTBE testini, yalnızca aktif hastalığa ilerleme için ek risk faktörleri olan kişiler için tercih etmektedir (25,26).

Özetle: Bulaştırıcı solunum yolu TB tanı hasta ile yakın veya rastlantısal teması olanlar; madde bağımlıları; bakımevi veya tedavi merkezlerinde yaşayan evsizler ve onlara hizmet verenler; mesleki olarak tüberküloza maruz kalma riski yüksek olan sağlık sektörü çalışanları (göğüs hastalıkları uzmanları veya solunum terapistleri gibi) veya belirli ortamlardaki sağlık sektörü çalışanları (acil servis-

**Tablo 5. LTBE taraması önerilen erişkin ve çocuklar (22).**

LTBE Taraması Önerilen Erişkinler	LTBE Taraması Önerilen Çocuklar	LTBE Tarama Düşünümesi Gereken Erişkinler	LTBE Taraması Yapılmaması Önerilen Erişkinler
<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV pozitifler</li> <li>Akciğer TB hastasıyla temashlar</li> <li>Anti-TNF tedavi başlanacak olanlar</li> <li>Bir aydan uzun 15 mg/gün ve üzeri prednisolon eşdeğeri dozda KS kullananlar</li> <li>Diyaliz hastaları</li> <li>Solid organ veya hematolojik transplantasyon planlanan hastalar</li> <li>Silikozişli hastalar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TB enfeksiyon riski yüksek ülkede doğmuş olmak</li> <li>TB enfeksiyon riski yüksek ülkeyi ziyaret etmek</li> <li>Aktif TB hastası ile yakın temas</li> <li>Mahkum, evsiz, HIV pozitif veya ilaç bağımlısı kişilerle vakit geçirme</li> <li>İmmünsüpressör tedavi almak</li> <li>Çiğ süt veya pastörize edilmemiş peynir kullanımı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mahkumlar</li> <li>Sağlık çalışanları</li> <li>TB yükü ağır ülkelerden göçmenler</li> <li>Evsizler</li> <li>Madde bağımlıları</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM</li> <li>Alkolikler</li> <li>Tütün kullananlar</li> <li>Düşük kilolular</li> </ul>

ler) gibi TB basili ile enfekte olma riski yüksek kişilere test yapılması makul görünmektedir. Ayrıca, yüksek TB reaktivasyon riski; HIV pozitifliği; transplantasyon, kemoterapi ve immünite baskılayıcı durumlar; lenfoma, lösemi, baş boyun kanserleri; göğüs radyografisinde granülom hariç TB skarı olarak değerlendirilen apikal fbronodüllerin varlığı; silikozis; diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği; anti-TNF tedavi alanlar gibi TB reaktivasyon riski yüksek kişilere de test önerilir. Ancak şeker hastalığı; sistemik glukokortikoidlerle (bir ay boyunca  $\geq 15$  mg/gün) tedavi gibi orta derecede artmış TB reaktivasyon riski taşıyanlar ile zayıf (ideal vücut ağırlığının %85'inden düşük; VKİ  $\leq 20$ ); sigara içen ( $\geq 1$  paket/gün); göğüs radyogramında soliter granülomu olan; TB insidensi yüksek ülkelerde doğmuş veya yaşamış olanlar gibi hafif artmış TB reaktivasyon riski taşıyanlara ise sadece LTBE prevalansı yüksek alanlarda test yapılması önerilir (27).

### **BULAŞTIRICI TB HASTASIYLA TEMAS VE LTBE**

Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı erişkinler ilk olarak aktif TB hastalığı ekarte edilmelidir. Semptom sorgulaması (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, öksürük) ile göğüs radyografisi alınmalıdır. Yakınması veya grafide TB kuşkulu lezyonları varsa, üç farklı örnekte balgam yayması ile ARB araştırılmalıdır. HIV pozitifler gibi yüksek riskli kişilerde Xpert MTB/RIF gibi moleküler testler kullanılması önerilir. Bu kişilerde aktif hastalık ekarte edilmişse TDT/IGST ile LTBE taraması yapılır.

Bulaş riski olan temaslarda yapılan TDT negatifse, yeni başlamış enfeksiyon olasılığını bertaraf etmek için 8-12 hafta sonra ikinci test yapılmalıdır. Çoğu zaman iki test yapmak yerine, yeni temaslarda ilk testin TB'a karşı immün yanıtın yeterli hale gelmesi için gereken temastan en az sekiz hafta sonra yapılması tercih edilir.

Kaynak olgunun semptomlarının başladığı zaman dilimi, geriye doğru bulaştırıcılığın başlangıcı olarak kabul edilmelidir. Asemptomatik hastalar için: eğer hastada yayma pozitif ve/veya grafide kavite varsa, geriye doğru son üç ay bulaştırıcı olarak kabul edilir. Yayma negatif ve grafide kavite yoksa, geriye doğru son bir ay bulaştırıcı olarak kabul edilir. Hastanın bulaştırma süresi ileriye doğru en az iki hafta anti TB tedavi alma veya yaymanın negatifleşmesi ya da semptomların azalması ile son bulmuş sayılır.

Bulaştırıcı TB hastası (ARB pozitif hasta) ile yakın teması olan (kapalı ortamda sekiz saatten fazla bir arada bulunan; haftada dört saatten fazla tekrarla-

yan temaslara) kişiler, LTBE gelişmesi bakımından en yüksek riski taşırlar (28).

Bunlar çoğu zaman aynı evde yaşayanlar, sık sık eve girip çıkanlar, aynı ofis ortamında çalışanlar, aynı sınıfta okuyan öğrenciler ve aynı yatakhaneyi kullanan askerler/öğrencilerdir.

Kaynak olgunun yayma pozitifliği yüksek, kaviteli, öksüren hasta olması veya aerosol oluşan ortamlarda (bronkoskopi, balgam indüksiyonu, aspirasyon, otopsi vb.) bulaştırıcı TB hastasıyla sıradan temas (kapalı alanda sekiz saatten az süreyle bir arada bulunma; haftada dört saatten az tekrarlayan temas) da LTBE gelişmesi bakımından risk taşırlar. Özellikle temaslilar arasına TB hastasının saptanması (ikincil olgu), sıradan temasliların risk altında olduğunu gösterir.

Toplu yaşam alanlarında (cezaevleri, askerler, yaşlı bakım evleri, okullar, hastaneler) tekrarlayan bulaştırıcı TB hastasıyla temas olasılığı yüksek kişilerde (personel) LTBE gelişme riski yüksek olup, bu kişilerde TDT negatifse 8-12 hafta sonra ikinci test yapılması ve negatif bulunursa yıllık TDT taramaları yapılması önerilmektedir.

Yayma negatif hastalarla geçici temaslilar, immün sistemi baskılanmış konakçı olmadıkça LTBE açısından genellikle taranmaz.

Bulaştırıcı TB hastasıyla temas eğer son iki yıl içinde olmuşsa, gelişen LTBE'nin hastalığa aktivasyon riski yüksektir. Yıllar önceki temas ile kazanılan LTBE'nin aktivasyon olasılığı düşük olduğundan eğer kişi immünsüpresyon gibi başka bir risk taşıyorsa tarama için öncelikli hedef kabul edilmez.

Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı kişide gelişen LTBE'nin aktif hastalığa ilerleme riski yaşla yakından ilişkilidir. Özellikle bebeklerde ve beş yaş altı çocuklarda bu olasılık çok yüksektir. İleri yaşlarda giderek azalır (29).

TB tanısı almış hayvan ile teması olanlar (besleyenler, kesim yapanlar, sütünü kullananlar) enfekte olma riski taşırlar. Eğer temaslı yüksek riskli bir birey ise (HIV+, immünsüpresif tedavi alıyor, beş yaş altı vb.) TDT yapmadan koruyucu tedavi başlanabilir; değilse temastan iki ay sonra yapılacak TDT ile enfeksiyon teyit edilirse başlanmalıdır. Bu arada aktif hastalık gelişimi takip edilmelidir. Ancak önceden TDT pozitif ise karar vermek zordur. Risk, yarar, zarar durumuna göre karar verilir. Önceden TDT pozitif mi bilmek için temas sonrasında da TDT yapılmalıdır.

### SAĞLIK ÇALIŞANLARI

Geçmişte TB hastalığı veya LTBE tanısı olmayan sağlık çalışanları (SÇ) için bir semptom değerlendirmesi ve testi (IGRA veya TDT) dahil olmak üzere tüm SÇ'lerin TB taraması ile bireysel TB risk değerlendirmesi yapılması önerilir. Bulaştırıcı TB hastasına maruziyet söz konusu olduğunda ise, tüm SÇ için semptom değerlendirmesi yapılmalıdır. TB hastalığı için semptom ve testleri negatif olan ve daha önce TB hastalığı veya LTBE öyküsü bulunmayan SÇ için, maruziyet belirlendiğinde IGRA veya TDT yapılmalıdır. Bu test negatıfse, son maruziyetten 8 ila 10 hafta sonra tekrar bir test yapılmalıdır. Tıbben kontrendike olmadıkça, tedavi edilmemiş LTBE olan tüm SÇ için tedavi teşvik edilmelidir. Seçilmiş bazı SÇ için (TB riski yüksek göğüs hastalıkları uzmanları, solunum terapistleri, acil SÇ gibi) TB'ye maruz kalma riskleri hakkında bilgiler de dahil olmak üzere) yıllık TBC eğitimi önerilir (30,31).

### TRANSPLANTASYON

Solid organ nakli için hem alıcı hem de vericide LTBE taraması yapılmalıdır. Çünkü LTBE pozitif olan veya LTBE pozitif vericiden organ alan kişide nakil sonrasında immünsüpresif tedaviye bağlı olarak TB aktivasyonu riski vardır.

Bu durumda nakil öncesinde vericinin aktif TB dışlandıktan sonra LTBE tedavisini tamamlaması önerilir. Bu mümkün olmazsa alıcı nakil sonrasında TB aktivasyonu açısından çok yakın takip edilmelidir.

### ETKİNLİK

LTBE tedavisinin hastalık oluşumunda %25-92 arasında (ortalama %60) bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Önerilen dozlara %80 uyum varlığında koruma: Altı aylık İNH rejimi ile %69; 12 aylık İNH rejimi ile %93-97 olarak bildirilmiştir. Elde edilen korumanın 19 yıl süreyle devam ettiği de gösterilmiştir (32,33). Pratikte korumanın ömür boyu devam ettiği varsayılır. Ancak LTBE tedavisi re-enfeksiyonu tamamen engellemez. Yani LTBE tedavisi almış kişiler, bulaştırıcı TB hastasıyla yeni bir teması sonrası re-enfeksiyon TB geliştirebilirler.

### GEBELİK ve EMZİRME

Gebelikte LTBE tedavisi kararı verirken gebede ve bebeğinde TB hastalığı gelişme riski ve bebekte ağır TB hastalık formları (miliyer TB, menenjit TB) gelişme riski ile gebede tedaviye bağlı artmış hepatotoksisite gelişme riski göz önüne alınmalıdır. Risk/yarar analizine göre karar verilmelidir. Gebede HIV (+) ise, yeni

infekte olmuş ise LTBE taraması yapılmalı ve pozitif çıkarsa İNH ile tedavi verilmeli ve hepatotoksisite açısından yakın izleme alınmalıdır. İNH + RPT 12 doz rejimi gebelerde önerilmez. Bu riskleri taşımayan gebelere LTBE taraması önerilmez.

Gebelerde LTBE taraması endike ise TDT ve IGST kullanılabilir.

LTBE tedavisi için İNH alan anne bebeğini emzirebilir. İNH anne sütüne geçer, ancak bebeğe geçen miktar bebeğin tedavisi için yeterli değildir. Gebelik ve emzirme döneminde artmış tüketim nedeniyle İNH'a bağlı periferik nöropati yan etkisini önlemek için mutlaka B6 ilave edilmelidir.

### TEDAVİ KARARI

LTBE tedavisi kararı, LTBE tanısı, aktif hastalık gelişme riski, tedaviyle ilişkili olası riskler, lokal epidemiyolojik veriler ile farklı rejimlerin avantaj ve dezavantajları konusunda deneyimli bir uzman tarafından verilmelidir. Olası risk, potansiyel faydadan daha ağır ise, tedavi başlanmamalıdır.

### TEDAVİ KARARI ÖNCESİ CHECKLIST

Bir kişiye LTBE tedavisi başlamadan önce son kontrol için Tablo 6'da yer alan kontrol listesi işinize yarayabilir.

LTBE tedavisi alması gereken her kişinin, öncelikle aktif TB hastalığının olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu amaçla semptom sorgulaması (iki haftadan uzun süren öksürük, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve ekstrapulmoner TB bulguları) ile göğüs radyografisi alınmalıdır. Yakınması veya grafide TB kuşkulu lezyonları varsa, en az biri sabah balgamı olmak üzere asgari sekiz saat

**Tablo 6. LTBE tedavisi öncesinde kontrol listesi.**

- LTBE tanısı kondu mu?
- Aktif hastalık için artmış risk taşıyor mu?
- Aktif hastalık dışlandı mı?
- Önceden anti-TB tedavi aldı mı?
- Önceden aldığı TB tedavisi/LTBE sonrası yeni temas öyküsü var mı?
- İlaça dirençli TB ile enfeksiyon öyküsü var mı?
- Kullanılacak ilaç/lar için toksisite öyküsü var mı?
- İlaç toksisite riskini artıran ek bir risk var mı?
- Tedaviye uyum sorunu olabilecek bir aday mı?
- Hastaya ve çevresine eğitim verildi mi?
- Hastaya en uygun tedavi rejimi belirlendi mi?



ara ile alınan üç farklı örnekte balgam yayması ile ARB, kültür testleri araştırılmalıdır. HIV pozitifler gibi yüksek riskli kişilerde bu amaçla Xpert MTB/RIF gibi moleküler testler kullanılması önerilir. Bu kişilerde aktif hastalık saptanırsa TB tedavisi başlanır. Eğer aktif TB hastalığı ekarte edilmişse LTBE tedavisi verilir. LTBE olgularının %15 kadarında göğüs radyogramlarında geçirilmiş TB ile ilişkili sekel lezyonlara rastlanmaktadır (34,35). Radyografi elde etmek için imkanlar sınırlı ise; antiretroviral tedavi (ART) almayan ve öksürük, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı yakınmalarından hiçbirinin olmadığı HIV enfekte olgularda radyografi ve balgam ARB, TB kültürü çalışılmaksızın LTBE tedavisine başlanabilir (36).

Önceden yeterli TB tedavisi almış kişilere tekrar LTBE tedavisi, nadir istisnalar dışında uygulanmaz. Alınan anti TB tedavi eğer yeterli ise, aktif hastalığı iyileştirmek yanında reaktivasyon riskini azaltarak koruyucu tedavi işlevini de görür. Ancak alınan anti TB tedavi yetersiz ise (doz, süre, uyum vb.) veya yeterli tedavi alınmış bile olsa, sonradan kazanılan bir HIV pozitiflik durumunda ya da yüksek riskli konakçıda yeni bir temas söz konusu ise tekrar LTBE tedavisi verilmesi gerekebilir.

### İLAÇ REJİMLERİ

INH başta olmak üzere RIF, RPT, RFT, PZ, EMB, kinolon gibi ilaçlar tek başına veya ikili kombinasyon halinde, farklı rejimler LTBE tedavisinde denenmiştir

(37). Halihazırda önerilen tedavi rejimlerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Tercih yan etkiler, kontrendikasyonlar, hastanın uyumu ve uygulama kolaylığı, erişim gibi faktörlere bağlıdır.

En çok kullanılan ve etkinlik, yan etki ve maliyet etkinlik açısından hakkında en fazla veri olan altı aylık INH rejimidir. Çocuklarda, göğüs radyogramlarında fibrotik lezyonu olanlarda ve anti TNF tedavi alacak olanlarda altı aylık değil, dokuz aylık INH tedavisi önerilmektedir. Bunlar dışında altı aylık INH tedavisi de dokuz aylık INH tedavisine yakın koruma sağlar ve hasta uyumu daha iyidir. Altı aylık INH tedavisinin etkinliğinin, 12 aylık INH tedavisinden farklı olmadığı da gösterilmiştir. LTBE tanısı almış HIV pozitiflerde 36 ay sürdürülen isoniazid tedavisinin altı aylık isoniazid tedavisine oranla aktif TB gelişme riskini %38 daha fazla azalttığı gösterilmiştir.

En az üç ay RIF içeren LTBE rejimlerinin (tek başına RIF veya RIF+INH), INH rejimlerinden daha etkin olduğu meta-analiz raporuyla gösterilmiştir (3). INH dirençli suşla enfekte veya INH'ı tolere edemeyen kişilerde dört aylık RIF tedavisi önerilir. RIF içeren rejimler daha kısa zamanda tedaviyi tamamlama fırsat sunar. Bu nedenle INH rejimine göre daha öncelikli olarak tercih edilebilir.

Pirazinamid + RIF rejimler çok yüksek hepatotoksisite riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Tablo 7'de önerilen güncel rejimleri görüyorsunuz.

**Tablo 7. LTBE tedavisinde kullanılan güncel rejimler (3).**

İlaç rejimi	Vücut kilogramı başına doz	Maksimum doz
Günlük INH, 6 veya 9 ay	Yetişkin: 5 mg Çocuk: 10 mg (7-15 mg)	300 mg
Günlük RIF, 4 ay	Yetişkin: 10 mg Çocuk: 15 mg (10-20 mg)	600 mg
Günlük INH + RIF, üç ay	INH Yetişkin: 5 mg Çocuk: 10 mg (7-15 mg) RIF Yetişkin: 10 mg Çocuk: 15 mg (10-20 mg)	INH: 300 mg RIF: 600 mg
Haftalık RPT + INH, üç ay (12 doz)	Yaş ≥ 12: INH 15 mg Yaş 2-11: INH 25 mg RPT 10,0-14.0 kg 300 mg 14,1-25.0 kg 450 mg 25,1-32.0 kg 600 mg 32.1-49.0 kg 750 mg ≥ 50.0 kg 900 mg maksimum	INH: 900 mg RPT: 900 mg

Haftalık 12 Doz rejimi olarak bilinen (INH + RPT kombinasyonu) özellikle tedaviye uyum ve monitörizasyon sorunu olabilecek kişiler için ideal görünmektedir. Bu uygulaması kolay rejim, özellikle antiretroviral ilaç kullanmayan, yaş  $\geq$  12, HIV enfekte sağlıklı kişilere; dokuz ay INH tedavisini tamamlaması zor olacağı düşünülen uyum sorunu olacak kişilere; TB hastalığı geliştirme tehlikesi büyük 2-11 yaş çocuklara; 12 yaş ve üzerinde bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı veya TDT /IGST konversiyonu olanlara; sekel TB ile uyumlu röntgen bulguları olanlara önerilmektedir. Bu rejim iki yaş altı çocuklarla antiretroviral tedavi almakta olan HIV/AIDS'li kişilere; INH veya RMP dirençli M. tuberculosis ile enfekte olduğu sanılan kişilere ve gebe veya bu tedaviyi alırken gebe kalması beklenen kadınlara uygulanmaz.

Dirençli basille enfekte olan kişilere kaynak olgunun direnç profiline uygun bireysel rejimler uygulanır. INH dirençli şuşlarla enfekte olanlara RIF rejimi; RIF dirençli şuşlarla enfekte olanlara ise dokuz aylık INH rejimi uygulanır. ÇİD basil ile enfekte olanlardaki tedaviler için sınırlı veri vardır. Florokinolon içeren rejimler veya duyarlı en az iki ilaçla kombine rejimler kullanılmaktadır. Eğer kinolon direncine ait kanıt veya ciddi kuşku yoksa, günde 750 veya 1000 mg levofloksasin veya günde 400 mg moksifloksasin kullanılabilir. Florokinolona etambutol veya ethionamid eklendiği rejimler de çalışılmıştır. Dirençli şuşlarla enfekte olduğu düşünülen bireyler LTBE tedavisi öncesinde çok iyi bilgilendirilmeli ve tedaviye uyumları çok yakından izlenmelidir. Bu kişilerde yapılan araştırmalarda LTBE tedavisi için 6, 9 ve 12 aylık süreler çalışılmıştır.

### YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

Rutin LTBE tedavisinde önerilen güncel rejimlerde kullanılan üç ilaçla ilgili olarak sık görülebilecek yan etkiler açısından kişi bir aylık periyotlarla izlenmelidir. Ayrıca, kişiye herhangi bir şikayeti olması durumunda hemen başvurusu söylenmelidir. Her vizitte olası yan etkilerle ilgili klinik bulgular (iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, soluk dışkı, sarılık, deri ve mukozada döküntüler) sorgulanmalıdır.

INH'a bağlı asemptomatik hepatotoksisite %10-20 oranında; klinik hepatit ise %0.1 oranında görülmektedir (38). Yaşla birlikte (yaş  $>$  35) bu risk artar. Bir çalışmada İNH tedavisi alan 21 Merkezden 13 838 hastanın %1'de toksik hepatit gelişti. Toksik hepatit 20 yaş altında hiç görülmedi; 20-34 yaş arasında %0.3; 35-49 yaş arasında %1.2; 50-64 yaş arasında

%2.3 oranında görüldü. Hepatit gelişen sekiz olgu ölümlerle sonuçlandı (39).

Hepatotoksisite sıklıkla tedavinin ilk aylarında görülür, ancak zeminde karaciğer komorbiditesi varsa tüm tedavi süresi boyunca herhangi bir zamanda gelişebilir.

INH kullanımıyla ilişkili periferik nöropati ise %0.2 oranında görülür ve DM, HIV, KBH, alkolizm, gebelik, malnutrisyon eşlik ediyorsa risk artar. INH alan nöropati riski yüksek kişilere ve INH alan annelerin emzirdiği bebeklere 25-50 mg/gün pridoksin verilmelidir.

RMP ve RPT kullananlarda ise asemptomatik hepatotoksisite %0.6 oranında görülmektedir. Ayrıca, rash ve/veya kaşıntılı deri lezyonları ile hipotansiyon, nefrit, trombositopeni, grip tablosu, vücut sıvılarının boyanması (lens denatürasyonu) ve GİS semptomları bildirilmektedir.

LTBE tedavisi alacak olan kişilerden Tablo 8'de sıralanan hepatotoksisite gelişme riski yüksek olanlara tedaviye başlamadan önce başlangıç KCFT yapılmalıdır. Transaminazları normalin üç katından yüksek olan kişiye LTBE tedavisi, karaciğerin durumunun değerlendirilmesinden sonra ertelenmelidir. LTBE tedavisi alanlar hepatotoksisite açısından monitörize edilmelidir. Hepatotoksisite eğer fark edilmez ve tedaviye devam edilirse fatal sonuçlanır. LTBE tedavisi alan tüm bireylere hepatotoksisite açısından semptom sorgulaması ve klinik bulgu takibi yapılmalıdır. Hepatitin klinik bulguları: iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, ateş, titreme, bulantı, kusma, karın ağrısı, koyu idrar, soluk dışkı, kaşıntı, döküntü, kolay morarma ve kanama, el ve ayaklarda inatçı uyuşma, karıncalanma, artralji ve sarılıktır.

**Tablo 8. LTBE tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişme riski yüksek kişiler (40).**

- Zeminde karaciğer bozukluğu olanlar
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar (Hepatit B, C, alkolik hepatit, siroz)
- Düzenli alkol alanlar
- HIV enfekte olanlar
- Gebeler veya erken doğum sonrası üç ay dönemdekiler
- Hepatotoksik diğer ilaçları kullananlar
- Yaşı 35 üzeri popülasyon
- Malnutrisyonu olanlar

Tedavi sırasında transaminaz takibi ise başlangıç KCFT yüksek olanlar ile yeni semptomu gelişenler ve toksisite riski yüksek olan kişilere (bakınız Tablo 10) yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyi İNH veya RMP alanlardan her ay; RMP + PZ alanlardan ise tedavinin iki, dört ve sekizinci haftalarında istenmelidir. Asemptomatik hastada transaminazlar normalin beş katını aşarsa; semptomatik hastada transaminazlar normalin üç katını aşarsa tedaviye ara verilmelidir.

LTBE tedavisi başlanmadan önce hastanın varsa kullanmakta olduğu diğer ilaçlar sorgulanmalı ve başlanacak olan rejimle etkileşimleri açısından gerekli önlemler alınmalıdır. Özellikle warfarin, oral kontraseptifler, bazı antihipertansifler, bazı antiaritmikler, bazı antidepressifler, ve bazı antikonvülsanlar, antiretroviral ilaçların antiproteaz sınıfı gibi ilaçları kullananlarda ilaç etkileşimi konusunda çok dikkatli olunmalıdır.

### **TEDAVİYE ARA VERİLMESİ**

LTBE'nin başarılı olması için öngörülen toplam dozun kesintisiz alınması önerilir. Tedaviye iki-üç aydan az ara verilmesi halinde (altı-dokuz aylık tedavilerde üç ay; üç-dört aylık tedavilerde iki ay), sorun ortadan kalkınca kaldığı yerden tedaviye devam edilir. LTBE için başlanan tedaviye iki-üç aydan fazla ara verilmişse sorun ortadan kalkınca tedaviye yeni baştan başlanır.

### **TB TEDAVİSİNDEN LTBE TEDAVİSİNE GEÇİŞ**

TDT pozitif bulunup, klinik ve radyolojik olarak aktif TB hastalığı ön tanısıyla anti TB tedavi başlanıp, daha sonra kültür negatif çıkan olgularda iki aylık başlangıç tedavisi sonrasında İNH ile LTBE tedavisi toplam altı veya dokuz aya veya RIF ile toplan dört aya tamamlanabilir.

### **LTBE TEDAVİSİ VE İLAÇ DİRENCİ**

Plasebo kontrollü 6-12 ay süreyle İNH ile LTBE tedavisi uygulanan 13 çalışmayı kapsayan sistematik derlemede: İNH alanlarda İNH dirençli TB insidensinin, plasebodan farklı olmadığı saptanmıştır (41).

Yine LTBE tedavisini içeren beş çalışmada da, RMP içeren ve içermeyen LTBE tedavileri karşılaştırıldığında RMP direnci gelişme oranları benzer bulunmuştur (42). Aktif TB hastalığının aksine, LTBE tedavisinde tek ilaç kullanımının ilaç direncini provoke etmemesinin olasılıkla nedeni: hastadaki basil yükünün azlığı, dirençli suşların varlığı ve seçilme olasılığının çok düşük olmasıdır.

### **MALİYET ETKİNLİK**

LTBE tedavisinin maliyet etkinliği farklı gruplarda çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Örneğin: yüksek insidensli ülkelere düşük insidensli ülkelere gelen göçmenlerde; aktif TB hastasıyla temashalarda; HIV pozitiflerde; IV ilaç bağımlılarında; okul çocuklarında; 35 yaş üstündekilerde ve rejim olarak İNH, RMP ve RPT verilenlerde maliyet etkin bulunmuştur (43,44).

### **LTBE TEDAVİSİYLE İLGİLİ KUŞKULAR VE KISITLILIKLAR**

Yöresel bir çok faktör LTBE tanı ve tedavisinin maliyet/etkinliğini farklılaştırabilmektedir. BCG'nin yaygın olarak uygulandığı yörelerde LTBE tanısının güçlüğü ve gereğinden fazla kişiye LTBE tedavisi başlanması olasılığı söz konusudur. TB enfeksiyon hızının yüksek olduğu yörelerde sürekli var olan re-enfeksiyon riski, LTBE tedavisinden beklenen yararı azaltacaktır. Özellikle yaşlı ve riski yüksek gruplarda tedaviye bağlı hepatotoksisite LTBE tedavisini zorlaştırmaktadır. Anti TB ilaçlara direncin yüksek olduğu yörelerde LTBE tedavisi beklendiği kadar etkin olmayabilir. LTBE tedavisi başlananlarda tedaviye uyum yeterince yüksek değilse, tedavi işe yaramayabilir. Bu nedenle LTBE tarama ve tedavisine karar verirken tüm bu kısıtlayıcı faktörler göz önünde tutulmalı ve yarar/zarar oranı dikkate alınarak karar verilmelidir.

### **TEDAVİ SONRASI TAKİP VE YENİDEN TEDAVİ**

Kişiye LTBE tedavisi aldığına dair epikriz/rapor düzenleyip eline verilmelidir. Hasta TB hastalık belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve böyle bir durumda hekime başvurması önerilmelidir. Ancak tedavi sonrası rutin takip gerekli değildir.

Rutinde LTBE tedavisi almış kişilere, bulaştırıcı TB hastasıyla yeni temas halinde, yeniden tedavi uygulanmaz. Ancak beş yaş altı çocuklar, anti-TNF tedavi alanlar, HIV pozitifler gibi re-enfeksiyon riskinin arttığı durumlarda, bulaştırıcı TB hastasıyla yeni temas halinde, mesleki maruziyette, TB'un yaygın olduğu endemik bölgeye uzamış seyahat durumunda yeniden LTBE tedavisi verilebilir.

### **HIV VE LTBE**

HIV pozitiflerde ölümlerin yaklaşık 1/3'ü (2016'da 400.000 ölüm) TB ile ilişkilidir. HIV'li olguların LTBE pozitifler arasında HIV enfekte olanlar, olmayanlara kıyasla 30-100 kez daha yüksek TB aktivasyon riskine sahiptir. ART bu aktivasyon riskini azaltır. Ancak LTBE tedavisinin ART tedavisine ila-

veten TB insidensini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Yeni tanı almış HIV pozitifler LTBE açısından TDT veya IGST ile taranmalıdır. İlk taramada LTBE negatif bulunan kişilerde, hapse girme, ortak alanlarda yaşama ve bağımlılık yapıcı ilaç kullanımı gibi risk faktörleri söz konusu ise, yıllık TDT ile LTBE taramaları yapılmalıdır. Başlangıç LTBE taraması negatif bulunan CD4 T hücre sayısı < 200 olan HIV pozitif kişilerde, CD4 T hücre sayısı 200'ün üzerine çıkınca test tekrarlanmalıdır. Çünkü bu durumda ilk testin negatif bulunması ağır immünsüpresyona bağlı olabilir.

Erişkin veya çocuk HIV pozitiflerde: LTBE tanısı varsa; önceden yeterli tedavi görmeden iyileşmiş bir TB hastalığı öyküsü varsa; LTBE pozitif olmasa bile aktif TB hastasıyla yeni temas öyküsü varsa ya da yüksek TB insidensli bölgede yaşıyor ise LTBE tedavisi endikedir. HIV pozitiflerde LTBE tedavisinin, TB hastalığını %62 ve ölümleri %26 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yüksek TB insidensli bölgelerde yaşayan HIV pozitif kişilere LTBE taramasına, immünsüpresyonun derecesine ve ART alıp almamasına bakılmaksızın LTBE tedavisi verilmesi önerilmektedir ki, bu yaklaşımın aktif TB hastalığını %40-50 oranında azalttığı bildirilmektedir (36,45-47). Hatta önceden TB tedavisi görmüş olgulara bile HIV pozitif hale geldikten sonra LTBE tedavisi önerilmektedir.

HIV pozitif, ancak sağlıklı ve ART almayan kişilere 12 doz rejimi verilmelidir. Ancak ART alan HIV pozitiflere dokuz aylık tedavi uygulanmalıdır. ART alanlarda RMP ve RPT kontrendike olup bunların yerine RFB verilebilir.

Yüksek TB insidensli bölgelerde yaşayan tüm HIV pozitiflere (ART alanlar dahil) aktif TB hastalığı ekarte edildikten sonra uzatılmış INH tedavisi (12 aydan uzun, en az 36 ay) önerilmiştir. Çünkü bu kişilerde LTBE tedavisinin kesilmesinden sonra, tedaviyle düşen aktivasyon riski tekrar artmaktadır (48).

Temaslı HIV pozitif gebelere LTBE tedavisi verilir. LTBE tedavisi öncesinde aktif TB'nin ekarte edilmesi HIV pozitiflerde daha da önemlidir. Çünkü HIV pozitif kişilerde aktif TB hastalığı asemptomatik olabilir, göğüs radyogramları normal veya atipik (yaygın tutulum, orta ve alt zon infiltrasyonları, lenf bezi büyümeleri, kavitasyonun olmaması, plevra/perikard efüzyonu) olabilir ve sadece pulmoner değil sistemik formları gelişebilir. Hepatotoksisite riskini artıran başka bir durum olmasa bile HIV pozitiflerde LTBE tedavisine başlamadan önce karaciğer enzimleri çalışılmalıdır.

## TEDAVİYE UYUM

LTBE tedaviden amaçlanan yararı sağlamak için tasarlanan toplam dozun %60'dan fazlasının alınması gerekiyor (49). Oysa bir meta analiz raporunda LTBE tedavisi planlanan 100 kişiden sadece %18.8'i bu tedaviyi tamamlayabilmektedir (50).

Tedaviye uyumu artırıcı stratejilerin geliştirilmesi ve özellikle evsizler, IV madde bağımlıları ve alkolikler gibi tedaviye uyum sorunu olabilecek gruplara gözetim altında aralıklı ve kısa süreli rejimler ile tedavi önerilmektedir. Tedaviye uyumun artırılması için tedavi planlanan kişinin sağlık hizmetlerine kolay erişebilmesi, hızla, beklemeden hizmet alabilmesi, bir soru veya sorun (yan etki gibi) halinde hekimine ulaşabilmesi önemlidir. Kişinin ve yakınlarının tedavi öncesinde LTBE, TB hastalığı, bulaşma, aktivasyon, TDT/IGST'nin anlamı, tedavinin etkinliği, yararı, süresi, ilaçların yan etkileri konularında bilgilendirilmesi; varsa sorularının yanıtlanması ve tereddütlerinin giderilmesi gerekmektedir. Kişinin damgalanma korkusunun anlaşılması ve gizliliğin korunması; kişinin tedavi süresince yakın takibi; yaşadığı yer, hareketlilik durumu ve ulaşım imkanlarının değerlendirilerek ona uygun randevu planı yapılması ve ödülleri ile tedaviye teşvik edilmesi yararlı olacaktır.

## ÜLKEMİZDE LTBE TEDAVİSİ ÖNERİLEN GRUPLAR

Sağlık Bakanlığınca yayınlanan Rehberin LTBE tedavi önerilerini de içeren Tablo 9'da ülkemizde LTBE tedavisi verilmesi gereken gruplar görülmektedir.

### ANTİ TNF TEDAVİ VE LTBE TEDAVİSİ

TNF ve diğer proinflamatuvar sitokinler, TB'a karşı doğal ve edinsel bağışıklığın gelişiminde önemli rol alırlar. TNF, makrofajları uyararak ve kemokin salınımını artırarak hücre içinde mikobakterinin öldü-

**Tablo 9. LTBE tedavisi verilmesi önerilen gruplar (51).**

- Temaslılar
  - 15 yaş ve altında TDT/IGST bakılmaksızın
  - 16-35 yaş LTBE saptanırsa
  - 36 yaş ve üzerinde risk/yan etki karşılaştırması ile
- 15 yaş ve altında LTBE saptananalar
- Son iki yılda TDT konversiyonu olanlar
- Grafide TB sekeli (+), hasta olmayan/tedavi almamışlar
- İmmünsüpresifler
- HIV (+), anti TNF tedavi, KS tedavi, diyaliz, transplantasyon, silikozis

rülmesine katkı sağlar. Basilin yayılımını sınırlayan granülomun stabilizasyonunda önemlidir.

Anti-TNF ilaçlar TB enfeksiyonu ve TB hastalığı riskini artırır. Çoğu olgu reaktivasyon tüberkülozudur. Anti-TNF tedavilerin TB riskini artırması o ülkedeki TB sıklığı ile orantılı olarak değişir. Ülkemizde anti-TNF teavinin TB riskini 10-20 kat artırdığına dair yayınlar vardır (52,53).

Anti-TNF alan hastalarda zaten altta yatan otoimmün hastalık nedeniyle TB riski artmıştır. Artmış TB riski anti-TNF ilaçların grup etkisidir. Ancak monoklonal antikorların, reseptör füzyon proteinlerine göre TB riskini daha fazla artırdığı bildirilmiştir. Anti-TNF ve diğer immünsüpresif ilaçların kombine veya direnç nedeniyle ardışık kullanıldığı olgularda TB riski daha yüksektir. Anti-TNF kullanan hastaların yarıdan fazlasında akciğer dışı TB gözlenir. Akciğer TB ve dissemine TB bunu izler (54,55).

Kullanılan anti TNF ilaca göre TB'un ortaya çıkma zamanı değişebilir. Daha önce TB geçirmiş kişilerde tedavi almış olsa bile, anti-TNF tedavi altında yeniden TB gelişme riski vardır. Koruma tedavisi almış olanlarda da risk tümüyle ortadan kalkmaz. Anti-TNF tedavisi kesildikten sonra da TB riski yüksek olarak kalır, en az altı ay süreyle takip edilmelidir.

Anti-TNF tedavi başlamadan önce aktif TB dışlanmalı ve aktif TB varlığında standart TB tedavisi başlanmalıdır. Aktif TB tanısıyla başlanan TB tedavisi bittikten sonra anti-TNF tedaviye başlanmalıdır. İstisnai durumlarda yarar/zarar dikkate alınarak TB tedavisinin başlangıç dönemi (iki-üç ay) tamamlandıktan sonra anti-TNF tedaviye geçilebilir.

Anti-TNF tedavi öncesinde LTBE taraması yapılmalıdır. Bu amaçla TDT veya IGST kullanılabilir. TDT için 5 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir (BCG var veya yok). Endurasyon 5 mm'den küçükse bu olgulara ya IGST veya bir-üç hafta sonra ikinci TDT yapılmalıdır (Booster etki). İlk TDT negatif olgularda IGST pozitif veya ikinci TDT sonucu 5 mm veya yüksekse pozitif kabul edilmelidir. İlk test IGST ise ve pozitif ise koruma tedavisi başlanır. Eğer ilk IGST belirsiz ise IGST tekrarı veya TDT yapılır ve bu ikinci test sonucuna göre karar verilir. Psöriyazis hastalarında IGST tercih edilmelidir.

LTBE veya aktif TB saptanıp tedavi verilen olgulara, daha sonra tekrar LTBE taraması yapılmaz. LTBE saptanmayan hastalarda ise yeni enfeksiyonu saptamak amacıyla yıllık LTBE taramaları yapılır.

LTBE saptanan olgulara anti-TNF tedavi başlanmadan en az bir ay önce koruma tedavisi başlanmalıdır. Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her ikisi eş zamanlı başlanabilir.

LTBE negatif olup, koruma tedavisine gerek duyulmayan olgulara anti-TNF başlandıktan sonra LTBE saptandığında da hemen koruma tedavisi başlanır.

Anti TNF tedavi alacak olan LTBE negatif hastalara da klinik kararlar koruma tedavisi verilebilir (temas öyküsü, göğüs radyogramında fibronodüler lezyonların varlığı vb.). Daha önceden LTBE pozitif olduğu bilinen, ancak anti TNF tedavi öncesinde yapılan taramada LTBE negatif çıkan olgulara da LTBE tedavisi verilmelidir.

Önceden TB tedavisi almış olgularda anti-TNF tedaviye bağlı TB gelişme riski yüksektir. Bu hastalara anti TNF tedavi başlanmadan önce, önceki tedavinin yeterliliği (süre, doz, uyum) sorgulanmalıdır. TB tedavisi öncesi ve sonrası klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguları ile dispanser/hastane kayıtları incelenmelidir. Tedavi sonrası bulaştırıcı TB hastası ile temas öyküsü, ek hastalıkları, sosyal durumu (iş, meslek, seyahat vb.) öğrenilmelidir. Bu hastalarda TDT ve IGST yararlıdır. Aktif TB yok ve reenfeksiyon riski söz konusu ise, koruma tedavisi için değerlendirilir.

Anti TNF tedavi alacak olan olgularda önerilen tedavi: dokuz ay INH; kullanılmadığı durumlarda dört ay RIF veya 12 doz DGT altında INH + RPT rejimidir.

Anti-TNF tedavi kesilse bile koruma tedavisi tamamlanır. Koruma tedavisini kesen hasta aktif TB açısından değerlendirilir, dışlandıktan sonra koruma tedavisi yeniden planlanır. Koruma tedavisi alan hastalarda da aktif TB gelişebileceği unutulmamalıdır.

Anti-TNF alan hastada aktif TB gelişirse, standart TB tedavisi başlanır. Anti-TNF tedavi kesilir. Anti-TNF kesilse bile TB kliniğinde kötüleşme olabileceği (IRIS-immune reconstitution inflammatory syndrome) unutulmamalıdır. TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF başlanmamalı. Ancak istisnai durumlarda yarar/zarar dikkate alınarak TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF başlanabilir.

Anti-TNF tedavi alan tüm hastalar semptom geliştiğinde hemen; asemptomatik olanlar üç ayda bir klinik ve altı ayda bir radyografik olarak TB hastalığı yönünden ilgili uzman tarafından kontrol edilmelidir.

Özellikle anti-TNF öncesi sekel lezyon nedeniyle koruma tedavisi alan olgular, anti-TNF tedavi boyunca

reaktivasyon TB açısından yakın takip edilmelidir.

Anti-TNF tedavi alan hastalar iyi havalandırılmış ve TB temas olasılığı düşük ortamlarda muayene edilmelidir. TB bulaş açısından riskli ortamlarda çalışan kişilerde anti-TNF tedavi kararı verildiğinde iş ortamı değiştirilmelidir.

Erişkinlere göre çocuklarda LTBE sıklığı düşük olduğundan, anti-TNF tedavi altında TB gelişme riski de daha düşüktür. Anti-TNF tedavi altında çocuklarda gelişen TB, çoğu zaman primer TB olup; bu nedenle reaktivasyon olasılığı ve dissemine TB gelişme olasılığı yüksektir. Yaş küçüldükçe primer hastalık ve dissemine TB gelişme olasılığı yükselir (Bebeklerde %50).

Ülkemizde halen çocuklara doğum sonrası ikinci ayda BCG yapılmaktadır. BCG'nin 15 yıl süreyle TDT'ni pozitifleştirmediği bilinmektedir. ancak bu etkinin özellikle beş yaş üzeri çocuklarda çok önemli olmadığı da gösterilmiştir. Ülkemizde BCG aşılama çok yaygın (> %95) olduğundan TDT'nin, LTBE tanısındaki spesifitesi düşüktür. IGST'nin özellikle iki yaş altı çocuklarda duyarlılığı düşüktür. Aktif TB tanısında mikrobiyolojik tanı oranı düşüktür. Bu nedenle temas öyküsü, TDT/IGST, klinik/radyolojik bulgularla karar verilir.

Çocuklarda LTBE taramasında TDT pozitiflik sınırı BCG'sizlerde 5 mm ve üzeri; BCG'lilerde 10 mm ve üzeri kabul edilir. Gebelikte anti-TNF ilaç kullanan annelerin bebeklerinde aşırıya bağlı ciddi reaksiyonlar görülebileceğinden, bebeklere BCG dahil canlı aşıların yapılması altıncı aydan sonraya bırakılmalıdır. Anti-TNF tedavi alan çocuklar LTBE açısından üç ayda bir klinik ve altı ayda bir radyolojik olarak taramalıdır.

### LTBE VE ETİK

LTBE bir hastalık değildir ve LTBE saptanmış kişi bulaştırıcı değildir. Bu nedenle göçmenlerin kabulü ve vatandaşlık kararı için rutin bir LTBE taraması yapılmaması önerilmektedir.

LTBE tanısı ve riskin bireysel olarak kesin saptanmasında belirsizlikler söz konusudur. Bu nedenle LTBE ile ilgili karar ve uygulamalar öncesinde bireylerin tanı, riskler, tedavinin yararı ve yan etkileri gibi konularda ayrıntılı ve doğru bilgilendirilmesi ve buna göre doğru kararı bireysel olarak vermesinin sağlanması etik ve yasal olarak çok önemlidir.

LTBE tedavisi gereken gruplar çoğu zaman savunmasız ve örselenebilir gruplardır. Bu kişilerin damgalanma risklerini en aza indirecek özen gösterilmelidir.

Bunun için bireyin kendi özgül ortamı ve riskleri göz önüne alınarak tedavi planlaması bireyselleştirilmelidir. Haftalık RPT + INH 12 doz rejimi bu durumlarda daha kullanışlı olabilir.

### KAYNAKLAR

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015;372:2127-35.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. World Health Organization. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018.
4. Araujo Z, Waard JH, de Larrea CF, Borges R, Convit J. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. *Vaccine*. 2008;26(44):5575-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.006>. PMID: 18723065.
5. Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, et al. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(12):1401-6. PMID:19017449.
6. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jonez-Lopez E. Latent tuberculosis infection Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis* 2015; 95:373-384.
7. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64:111.
8. Auguste P, Madan J, Tsertsvadze A, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, Taylor-Phillips S, Pink J, Clarke A. Identifying latent tuberculosis in high-risk populations: systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(11):1178.
9. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, Clarke A. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):200. Epub 2017 Mar 9.
10. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, Fielding K, Wilkinson RJ, Pai M. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45. Epub 2011 Aug 16.
11. Diel R, Lodenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest*. 2012;142(1):63.
12. Tuberculosis-diagnosis, management, prevention, and control: Summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2016; 352: h6747.
13. Runyon EH. Preventive treatment in tuberculosis: a statement by the committee on therapy, American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1965 Feb;91:297-8.

14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis outbreak associated with a homeless shelter - Kane County, Illinois, 2007-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(11):186.
15. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011 Mar 29;6(3):e17984.
16. [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-nonpregnant-adults?search=tb%20latent&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-nonpregnant-adults?search=tb%20latent&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
17. Ronald LA, FitzGerald JM, Bartlett-Esquilant G, Schwartzman K, Benedetti A, Boivin JF, Menzies D. Treatment with isoniazid or rifampin for latent tuberculosis infection: population-based study of hepatotoxicity, completion and costs. *Eur Respir J*. 2020;55(3) Epub 2020 Mar 20.
18. Hoppe LE, Kettle R, Eisenhut M, Abubakar I, Guideline Development Group. Tuberculosis: diagnosis, management, prevention, and control: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2016;352:h6747.
19. Campbell JR, Trajman A, Cook VJ, Johnston JC, Adjibimey M, Ruslami R, Eisenbeis L, Fregonese F, Valiquette C, Benedetti A, Menzies D. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):318. Epub 2019 Dec 19.
20. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 2):S221.
21. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR, ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935.
22. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.
23. Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, Cnossen S, Shrier I, Menzies D, Greenaway C. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;
24. Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017;50(2) Epub 2017 Aug 24.
25. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition 2013. <http://www.respiratoryguidelines.ca/tb-standards-2013> (Accessed on November 16, 2016).
26. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Bauman L, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA, Herzstein J, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Sep;316(9):962-9.
27. [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F74584&topicKey=ID%2F8017&search=LATENT%20TUBERCULOS%20C4%B0S&rank=1~150&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F74584&topicKey=ID%2F8017&search=LATENT%20TUBERCULOS%20C4%B0S&rank=1~150&source=see_link)
28. Loredi C, Cailleaux-Cezar M, Efron A, de Mello FC, Conde MB. Yield of close contact tracing using two different programmatic approaches from tuberculosis index cases: a retrospective quasi-experimental study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:133. Epub 2014 Aug 7.
29. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Apr;8(4):392-402.
30. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R, CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-17):1.
31. Sosa LE, Njie GJ, Lobato, MN, et al. Tuberculosis screening, testing, and treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR* 2019; 68:439.
32. Comstock GW, Baum C, D Snider E. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel Isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*, 1979;119 (5):827-30.
33. Comstock GW. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999; 3(10):847-50. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults?
34. Uzorka JW, Wallinga J, Kroft LJM, Ottenhoff THM, Arend SM. Radiological Signs of Latent Tuberculosis on Chest Radiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7).
35. Gupta A, Chandrasekhar A, Gupte N, Patil S, Bhosale R, Sambarey P, Ghorpade S, Nayak U, Garda L, Sastry J, Bharradwaj R, Bollinger RC, Byramjee Jeejeebhoy Medical College-Johns Hopkins University Study Group. Symptom screening among HIV-infected pregnant women is acceptable and has high negative predictive value for active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):1015-8. Epub 2011 Sep 21.
36. World Health Organization. Guidelines for Intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings, Geneva, 2011. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708\\_eng.pdf;sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf;sequence=1) (Accessed on July 19, 2018).
37. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, Menzies D, Horsburgh CR Jr, Crane CM, Burgos M, LoBue P, Winston CA, Belknap R. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(1):1. Epub 2020 Feb 14.
38. L Scharer, J P Smith. Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. *Ann Intern Med*. 1969 Dec;71(6):1113-20.

39. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: A U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1978 Jun;117(6):991-1001.
40. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1978 Jun;117(6):991-1001.
41. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12 (5): 744-751.
42. Boon S, Matteelli A, Getahun H. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 August ; 20(8): 1065–1071.
43. Pareek M, Watson JP, Ormerod LP, et al. Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: a multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(6): 435–444.
44. Perlman DC, Gourevitch MN, Trinh C, et al. Cost-effectiveness of tuberculosis screening and observed preventive therapy for active drug injectors at a syringe-exchange program. *J Urban Health.* 2001 Sep; 78(3): 550–567.
45. Aisu T, Raviglione MC, van Praag E, Eriki P, Narain JP, Barugahare L, Tembo G, McFarland D, Engwau FA. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda: an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. *AIDS.* 1995;9(3):267.
46. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf) (Accessed on March 15, 2020).
47. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, De Cock KM, Hayes RJ, Churchyard GJ. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA.* 2005;293(22):2719.
48. Boon SD, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2016 March 13; 30(5): 797–801.
49. Comstock G W, Baum C, Snider Jr D E. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(5):827-30.
50. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1269–78
51. T.C. Sağlık Bakanlığı, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı, Ankara, 2019.
52. Alawneh KM, Ayesh MH, Khassawneh BY, Saadeh SS, Sma-di M, Bashaireh K. Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis. *Biologics.* 2014;8:193-8. <http://dx.doi.org/10.2147/BTT.S59574>. PMID:24790412.
53. Garziera G, Morsch ALB, Otesbelgue F, Staub FL, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1891-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3714-6>. PMID:28589321.
54. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun.* 2001;69(3):1847-55. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.3.1847-1855.2001>. PMID: 11179363.
55. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010;36(5):1185-206. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00028510>. PMID:20530046.