

26. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Dirençli Tüberküloz Olgularının Yönetiminde Sorunlar

Dr. Yusuf Ziya Demirođlu
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

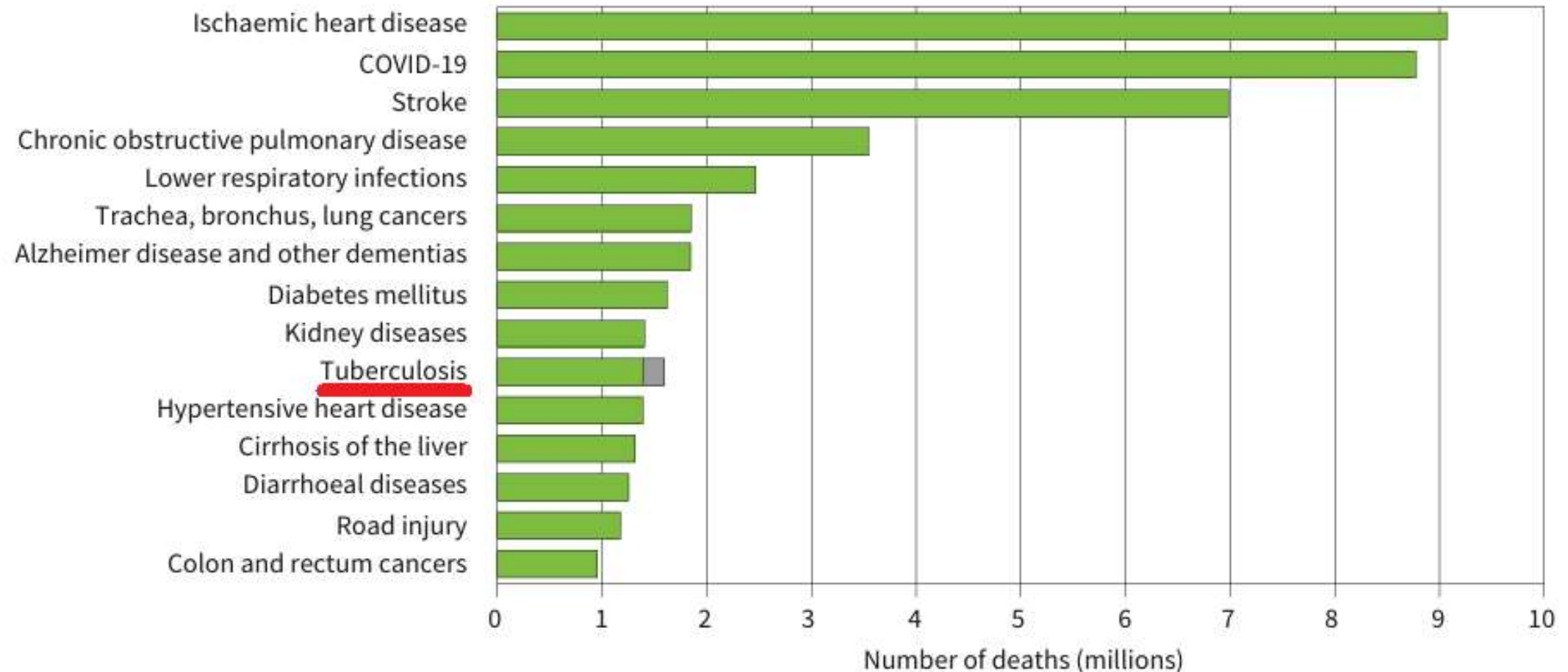
Sunum planı

- Tüberküloz (TB) epidemiyolojisi
- Dirençli TB epidemiyolojisi
- Direnç tanımı
- TB tedavisi
- Dirençli TB tanısı ve tedavisi
- TB tedavisinde zorluklar ve çözüm önerileri

Tüberküloz

Top 15 causes of death worldwide in 2021^{a,b}

Deaths from TB among people with HIV are shown in grey.



Küresel Tüberküloz Yüğü — 2024 Verileri

10.7 Milyon

Yeni TB Vakası

2023'e göre %1 azaldı

1.23 Milyon

TB'den Ölüm

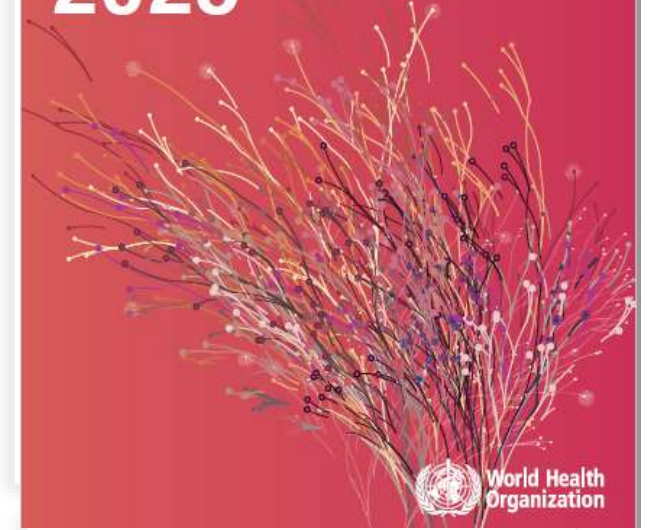
2023'e göre %3 azaldı

8.3 Milyon

Yeni Teşhis

Vakaların %78'i

**Global
tuberculosis
report
2025**



131/100K

İnsidans Hızı

2015'ten %12 azaldı

% 11.5

Vaka Ölüm Oranı

Tedavisiz %50 olurdu

% 54

İlk Hızlı Test Oranı

2023'te %48'di

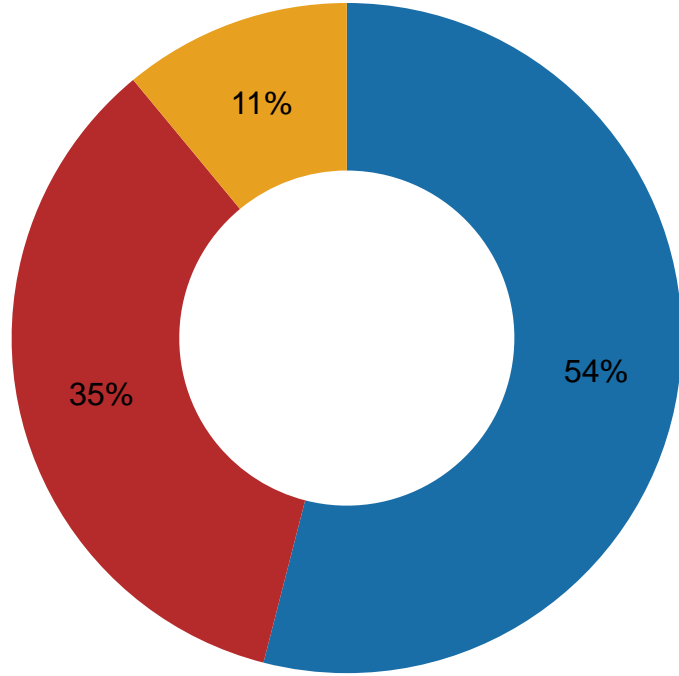
% 88

Tedavi Başarısı

İlaca duyarlı TB

Demografik Dağılım — Yaş, Cinsiyet ve HIV Durumu

TB Vakası Dağılımı (2024)



■ Erkekler ≥15 yaş ■ Kadınlar ≥15 yaş ■ Çocuklar <15 yaş

HIV ile Yaşayan Kişilerde TB

% 5.8 TB vakalarında HIV+ oranı
2000'de %17 iken sürekli azalıyor

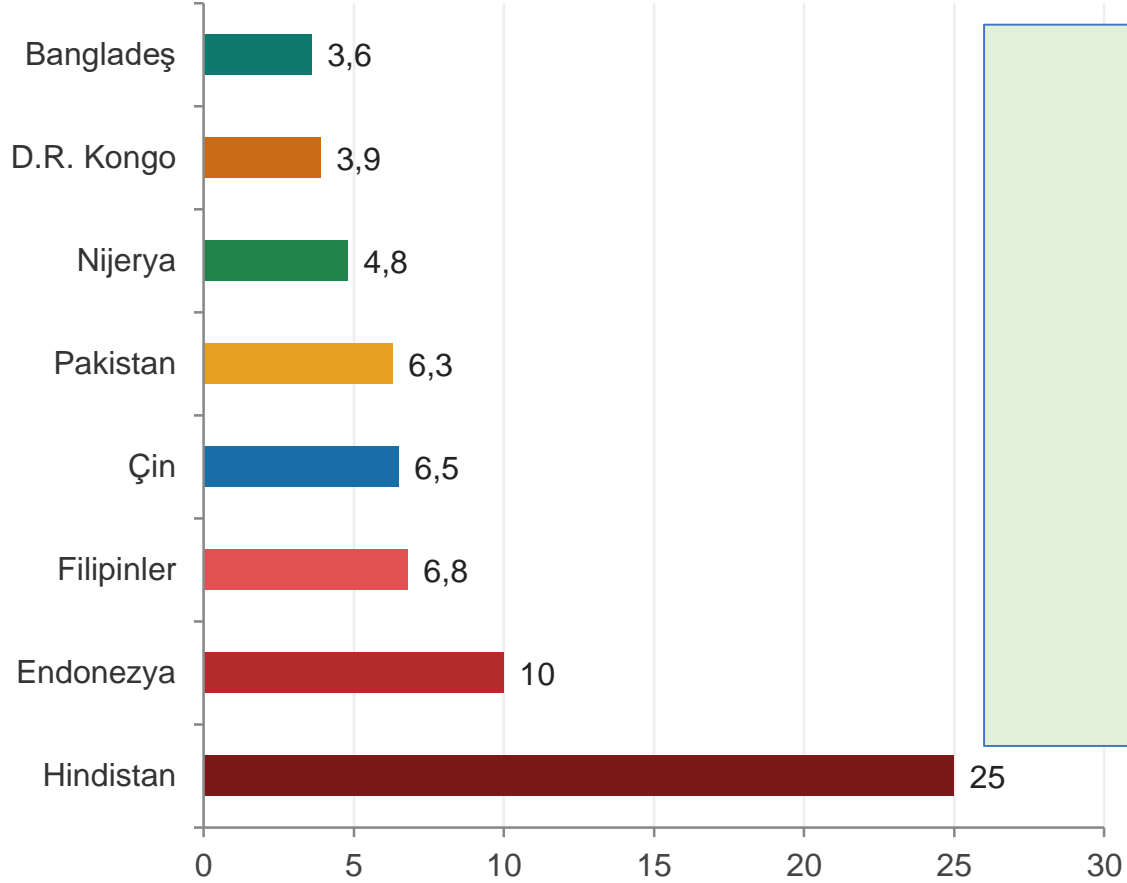
619K HIV+ TB vakası sayısı (2024)
Tahmini; 413K'si teşhis edildi

% 91 ART alan HIV+ TB hastaları
Teşhis edilenlerin %91'i ART aldı

> %50 Sub-Sahraltı Afrika'da HIV+ TB oranı
Güney Afrika bölgesinde

K: E oranındaki fark, ulusal TB prevalans araştırmalarıyla da desteklenmektedir. Erkeklerde TB yükü daha yüksektir.

8 Ülke — Küresel Vakaların %67'si



- 30 ülke; vakaların %87'si
- İlk 5 ülke; vakaların %55'i

Finansal Yük

16.7 Trilyon \$

İD-TB'un 2015-2050 küresel ekonomiye yükü

%20-25

AMD'in 2050'ye kadar maliyetinin oranı

1-8 Milyar \$

2017'de Hindistan, Rusya, in ve G.Afrika'da yıllık GSMH kaybı

5 Milyar \$

Avrupa'da yıllık ekonomik kayıp

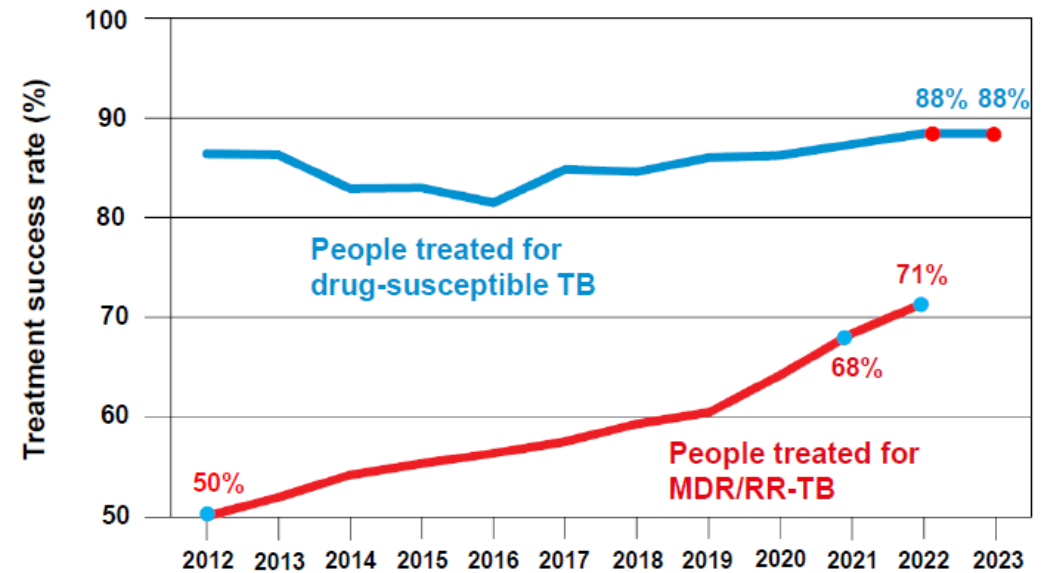
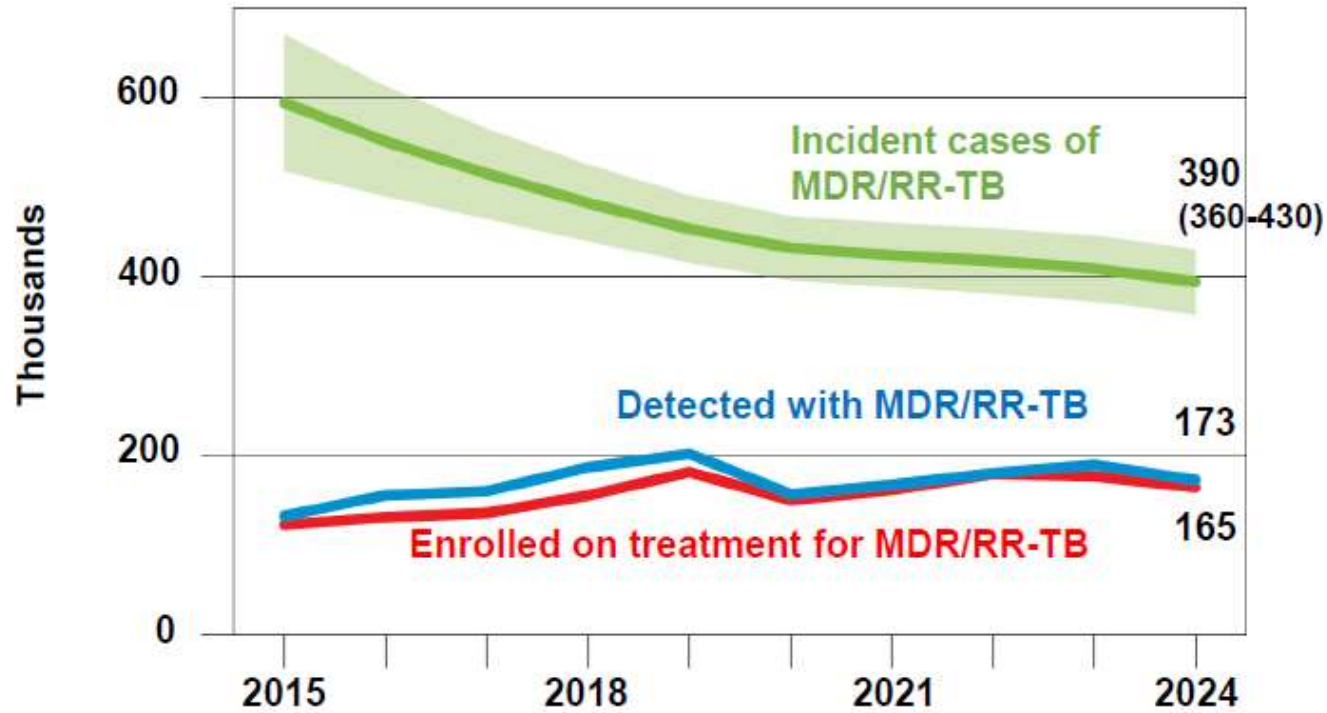
%82 (DR-TB)

2016-2022 hasta ve ailesinde ekonomik yıkım

300.000 €

Avrupa'da tek bir XDR-TB krnn maliyeti

Dirençli TB-Dünya



Tüberküloz — 2024 Türkiye

9027

Yeni TB Vakası

%58.3 Erkek

%35 Kadın

%4.3 Çocuk

%80.4

Tedavi Başarısı

Yeni

%69.9

Tedavi başarısı

Tedavi görmüş olgular

10.4/100K

İnsidans Hızı

935

Ölüm

%10

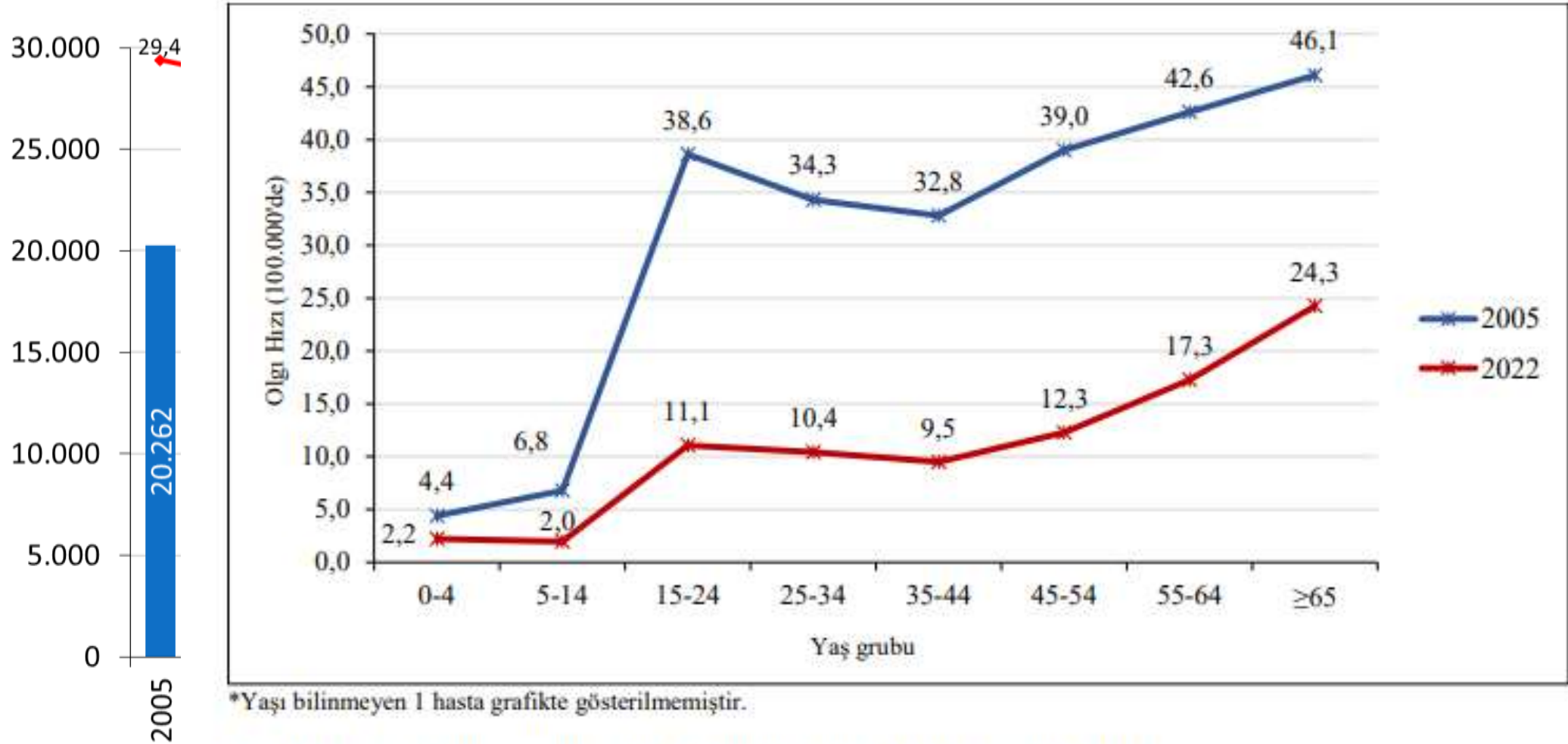
Olgu fatalite oranı

%2.2

ÇİD

%10.3
(Tdv görmüş)

Yıllara Göre TB İnsidansı, 2005-2024 Türkiye*



Şekil 12. Yaş Gruplarına Göre Yeni TB Olgu Hızları, 2005-2022

*Türkiye geneli istatistikler Verem Savaş Dispanseri kayıtlarından elde edilmektedir.

Dirençli TB Yükü

Dünya-DSÖ 2025 Raporu

ÇİD/RD

- Tahmin:390.000 (2024)
- Tanı konulan: 164.545 (%42)
- %3.2 yeni tanı
- %16 önceden tedavi alan

ÇİD/RD olgularının %50'den fazlası 4 ülkede:

- Hindistan %32 • Çin %7.1
- Filipinler %7.1 • Rusya %6

Türkiye — 2025 (2024)

%2.2

Tüm olgular
IDT :4101

%1.7

Yeni tanı

%10.3

Önceden
tedavi alan

Dirençli TB-Türkiye

Tablo 41. İlaç Duyarlılık Testi Çalışılan Hastalarda Olgu Tanımına Göre Tekli ve Çoklu İlaç Direnci Dağılımı, 2022

Direnc Durumu*	Yeni Olgular		Önceden Tedavi Görmüş Olgular		Toplam	
	n=4.345		n=291		n=4.636	
	Sayı	%**	Sayı	%**	Sayı	%**
H Dirençli	222	5,1	23	7,9	245	5,3
R Dirençli	11	0,3	6	2,1	17	0,4
E Dirençli	27	0,6	0	0,0	27	0,6
S Dirençli	192	4,4	10	3,4	202	4,4
Toplam Tek İlaç	452	10,4	39	13,4	491	10,6
HR Dirençli	18	0,4	11	3,8	29	0,6
HS Dirençli	111	2,6	13	4,5	124	2,7
HE Dirençli	21	0,5	0	0,0	21	0,5
RS Dirençli	3	0,1	1	0,3	4	0,1
RE Dirençli	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ES Dirençli	2	0,0	1	0,3	3	0,1
Toplam İki İlaç	155	3,6	26	8,9	181	3,9
HRS Dirençli	23	0,5	4	1,4	27	0,6
HRE Dirençli	10	0,2	4	1,4	14	0,3
HSE Dirençli	13	0,3	2	0,7	15	0,3
RSE Dirençli	1	0,0	0	0,0	1	0,0
Toplam Üç İlaç	47	1,1	10	3,4	57	1,2
HRSE Dirençli	53	1,2	10	3,4	63	1,4
Toplam Duyarlı	3.617	83,2	205	70,4	3.822	82,4
Toplam Dirençli	707	16,3	85	29,2	792	17,1

n: Duyarlılık testi yapılan hasta sayısı (4.244 AC+(AC+AD olgu), 392 AD olgu)

Toplam Duyarlı: Tüm ilaçlara duyarlı hastalar

2022 yılında ÇİD; 94 kişi (Türkiye doğumlu)
39 kişi (Yabancı ülke doğumlu)

Türkmenistan, Suriye, Özbekistan, Azerbaycan

- ÇİD olgularınının %89'u AC TB
- %70'i Erkek

Ne Zaman Dirençli TB Düşünmeliyiz?

Anti-TB tedavi altında klinik ve/veya radyolojik düzelme olmaması veya progresyon

Anti-TB tedavi ile ilk 3 ayda kültür negatifliği sağlanamaması

Öyküde uygunsuz tedavi, uygun olmayan dozlar

Tedaviye uyumun iyi olmaması

Bilinen veya şüpheli ilaç dirençli TB hastası ile temas

Anti-TB tedavinin DGT şeklinde verilmemiş olması

Yüksek ilaç direnci olan bölgede oturmak veya seyahat etmiş olmak

Tedaviye yanıtızsızlık veya relaps

Yabancı ülke doğumlu olmak; 2 yıl içinde yüksek ilaç direnci olan bölgeden göçmüş olmak

Patogenez-Direnç nasıl gelişir?



Genomik Mutasyonlar

Plazmid transferi yoktur; direnç spontan rastgele mutasyonlarla gelişir.

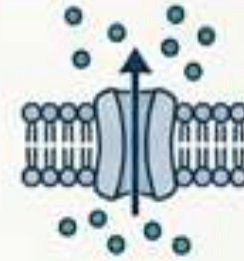
Monoterapi (tek ilaç kullanımı) veya eksik doz, duyarlı bakterileri öldürürken dirençli mutantları seçer ve çoğaltır (Klonal Genişleme).



Epigenetik Değişimler

DNA dizilimi değişmeden hücresel süreçlerin yeniden programlanmasıdır.

DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA mekanizmaları ile bakterinin ilaca karşı tolerans geliştirmesidir.



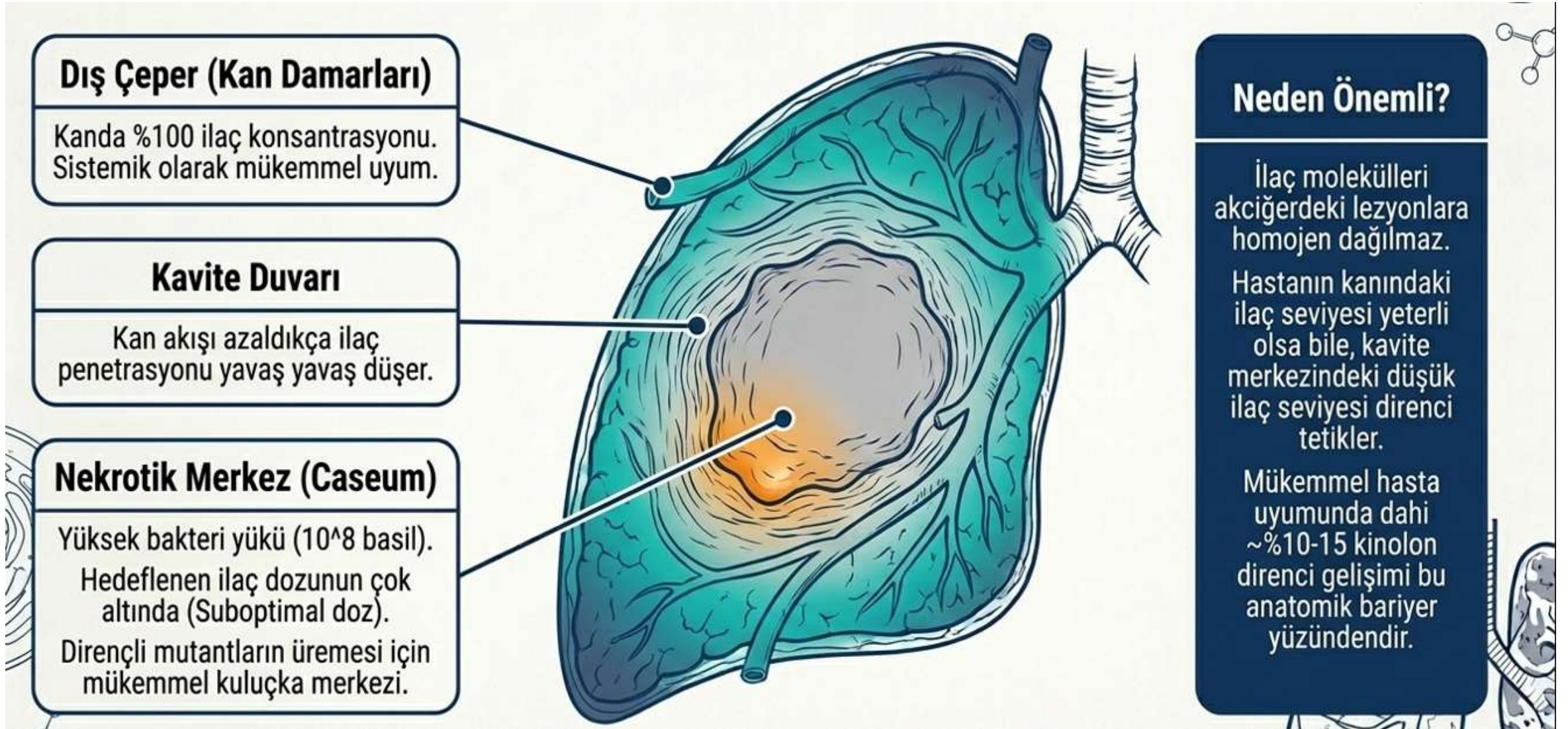
Dışa Atım Pompaları (Efflux)

Hücre içine giren ilacın sitoplazmadan hızla dışarı pompalanmasıdır.

Örn: Rv0678 gen mutasyonu, mmpS5-mmpL5 pompasını aşırı aktive ederek Bedaquiline ve Clofazimine'e çapraz direnç yaratır.

Kritik Çıkarım: Direnç her zaman hastanın ilacı bırakmasından kaynaklanmaz; evrimsel bir hücresel hayatta kalma mekanizmasıdır.

Patogenez-Direnç nasıl gelişir?



Tedavi

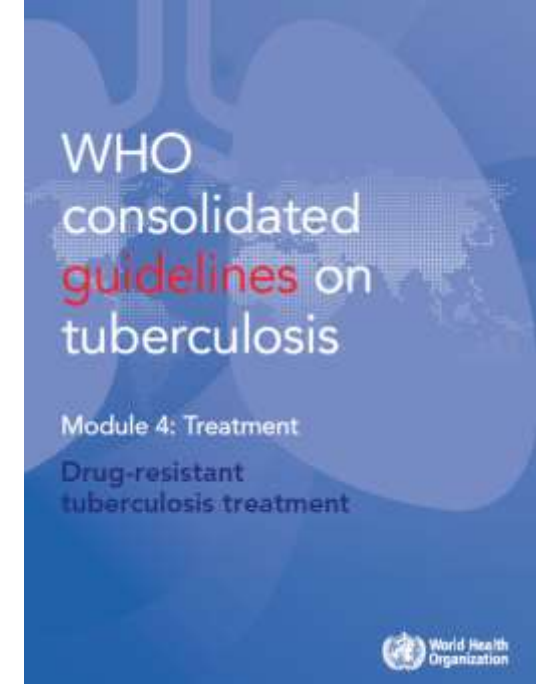
Tedavi ilkeleri

- 1- Kısa süreli standart rejimler seçilmeli
- 2- İlaçlar DGT ile düzenli uygulanmalı
- 3- İlaçlar yeterli süre kullanılmalı

Başlangıçta 4 ilaç, idame döneminde en az 2 ilaç kullanılmalıdır.

İlaçların kombine ve yeterli süre kullanımı;

- Erken bakterisidal aktivite
- Nüksün önlenmesi
- Direncin gelişimin önlenmesi



TB Tedavisinin Seyrini Etkileyen Durumlar

1

Hastaya ait

Yaş, ek hastalıklar, bağışıklık durumu, beslenme durumu, alkolizm

3

Radyolojik

Hastalık yaygınlığı, kavitelerin olması ve boyutları

5

Basil ile ilgili

İlaç duyarlılığı, tolerans, direnç

7

Tdv Rejimi

Etkin ilaç sayısı, bakterisidal aktivite, sterilize edici etki, sinerji, antagonizm, tedavi süresi

2

Genetik

İlaç emilim ve metabolizma, toksisitelere yatkınlık, bağışıklık özellikleri

4

Mikrobiyolojik

Basil yükü, 2. ya da 3. ayda kültür (+) olması

6

Program ile ilgili

Tedaviye uyum, DGT, destekler, yardımlar

8

Farmakokinetik

Emilim, metabolizma, proteine bağlanma, ilacın atılması, uygulanan ilacın miktarı

İlaç duyarlı TB tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 8. Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları

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

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

TB-Tedavi

Olgu tanımı	Başlangıç Dönemi	İdame dönemi
Yeni olgu	2 ay HRZE	4 ay HR
Takip dışı kalıp dönen olgu, Nüks olgu	<ul style="list-style-type: none">R duyarlı ise yeni olgu ile aynı<u>R dirençli ise dirençli TB tedavisi yapan merkeze sevk</u><u>R direnci için moleküler test yapılamazsa;</u> HRZES başlanır, İDT sonucuna göre tedavi yeniden belirlenir.İDT sonucu elde edilemez ise tedavi 2 ay HRZES /1 HREZ/ 5 HRE şeklinde tamamlanır.	
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, RD, ÇİD, YİD	Dirençli TB tedavisi yapan merkezde tedavi edilir.	

Direnç Tanımları ve sınıflandırma

Hr-TB

(İzoniazid Dirençli TB)
R duyarlı, H dirençli

RR-TB

Rifampisin Dirençli TB
R dirençli suşlar, H duyarlı ya da dirençli olabilir.

MDR-TB

Çok ilaca dirençli (ÇİD)
Hem R hem H dirençli

Pre-XDR-TB

Ön yaygın ilaç Direnci (ön YİD)
R dirençli (ve H dirençli olabilir) ek olarak
FQ' lardan birine (Lfx yada Mfx) dirençli

XDR

Yaygın ilaç direnci (YİD)
R dirençli (ve H dirençli olabilir) ek olarak FQ ve Grup A ilaçlardan birine direnç
(bedaquiline veya linezolid)

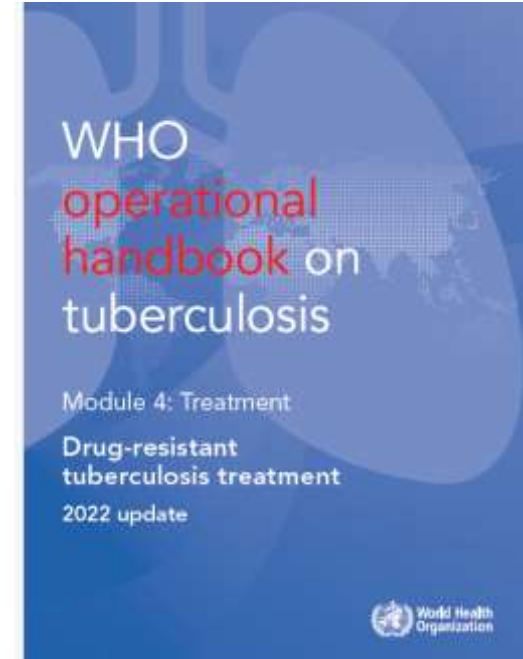
Dirençli TB tedavisi

8. İLACA DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ

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

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

- RD/ÇİD/YİD-TB hastasının tedavisi konusunda karar vermesi gereken kurumlar, ülkemizdeki göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastaneleridir (Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa ve İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri).
- Üniversiteler, göğüs dışı eğitim ve araştırma hastaneleri, göğüs hastaneleri, dispanserler ve diğer tüm kurumlar ve hekimler bu hastaları ilgili hastanelere göndermelidirler.
- Burada sayılan 4 hastane dışında üçüncü basamak sağlık kurumlarında RD/ÇİD /YİD-TB tedavisi başlanması zorunlu ise tedaviye başlamadan RD/ÇİD/YİD-TB konusunda uzman bu 4 hastaneden birisinden konsültasyon yapılması gereklidir.



Dirençli TB'da kullanılan ilaçlar

Grup A	Levofloksasin/Moksifloksasin	Lfx /Mfx
	Bedakulin	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grup B	Klofazimin	Cfz
	Sikloserin / Terizidon	Cs/Trd
Grup C	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamid	Z
	İmipenem-silastatin / meropenem	Ipm-Cln /Mpm
	Amikasin/streptomisin	Am/S
	Etionamid /protionamid	Eto/Pto
	P-aminosalisilik asit	PAS

Dirençli TB tedavi-1

Hr-TB tedavisi

6 (H) REZ –Lfx

MDR/RR (ÇİD/RD) Tedavisi

DSÖ rehberinde yer alan rejimler

1-BPaLM/BPaL (6 ay oral)

2-4–6 Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E
(9 aylık oral tedavi)

3-Uzun süreli 18 aylık oral kişiselleştirilmiş rejimler

Dirençli TB tedavi-2

MDR/RR-Tedavisi

DSÖ önerdiği ancak rehberde yer almayan rejimler

6 aylık rejim

4-BDL LEV K (Bedakulin, delamanid, linezolid, Levofloksasin, klofazimin)

9 aylık rejim önerileri

5-BLMZ (Bedakulin, Linezolid, Moksifloksasin, Pirazinamid)

6-BL LEV KZ (Bedakulin, linezolid, levofloksasin, Klofazimin, pirazinamid)

7-BDL LEV Z (Bedakulin, Delamanid, Linezolid, Levofloksasin, Pirazinamid)

Dirençli TB tedavi-3

Hr-TB tedavisi;6 (H) REZ –Lfx

- **Kilit taş: Lfx**
- R direnci moleküler testler ile dışlanmış olmalı (tercihen XpertMTB/RIF)
- FQ ve Z duyarlılık testi yapılmalı
- 6 ay boyunca verilmeli
- Fix ilaç içerisinde H varsa verilir, ancak rejim için gerekli değil.
- FQ direnci veya intolerans nedeniyle Lfx kullanılamıyorsa 6 ay REZ
- Erişkin, çocuk ve HIV (+)

Dirençli TB tedavi-4

6-9 ay oral BPaL(M) / BPaL rejimi

(bedaquilin, pretonamid, linezolid, moksifloksasin, WHO,şartlı tavsiye, düşük kanıt)

İlaç	Doz
Bedaquilin (100 mg tb)	400 mg/gün (2 hf), ardından hf 3 kez 200 mg Veya 200 mg/gün (8 hf), ardından 100 mg/gün
Pretomanid (200 mg tb)	200 mg/gün
Linezolid (600 mg tb)	600 mg/gün
Moksifloksasin (400 mg tb)	400 mg/gün

Dirençli TB tedavi-5

BPaL(M) rejimi kimler için uygun

1. MDR/RR ve pre-XDR TB hastalarında **ilk seçenek**
2. >14 yaş, daha önce 1 aydan uzun süre Bdq,Pa, Lnz ile tedavi edilmemiş MDR/RR hastaları
3. Kinolon direnci olan hastalar (pre-XDR)
4. Kinolon duyarlılığı bakılmalı, bakılamamış ise moksi içeren rejim
5. Menejit, osteoartikuler ve disseminde TB'de kullanılmaz
6. Gebelikte ve laktasyonda Pa güvenilir olmadığından kullanılmaz
7. HIV varlığında kullanılabilir.

Dirençli TB tedavi rejimleri-6

9 aylık rejim (4 ay BEHZK LEV/MOKSETO/5 ay LEV/MOKS KEZ)

4-6 Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

4 ay (başlangıç)	5 ay (idame)
Bedakulin (6 ay)	Lfx /Mfx
Lfx / Mfx	Klofazimin
Etionamid / Linezolid (2 ay)	Etambutol
Etambutol	Pirazinamid
INH (yüksek doz)	
Pirazinamid	
Klofazimin (4 ay, 4. ay yayma (+) ise 6 ay),	

Dirençli TB tedavi-7

9 aylık rejim kimlerde kullanılır;

- Bdq, cfz, etionamid (ya da Lnz) direnci olmaması yada etkisiz olduğu ile ilgili şüphe olmaması
- Önceki tedavide bdq, FQ, cfz, etionamid yada Lnz'e 1 aydan uzun maruz kalmamış olması, ya da bu ilaçlara direncin dışlanmış olması
- Yaygın ve ciddi AC TB yada ciddi AC dışı TB olmaması
- HIV (+) veya (-)
- Gebe veya emziren kadınlar 9 ay linezolid içeren rejimi alabilir (etionamid önerilmez)
- Bakteriyolojik konfirme edilmemiş, klinik ve radyolojik TB tanısı almış, öyküsünde ÇİD/RD TB vakası ile teması olan çocuk ve erişkinler

Dirençli TB tedavi-8

Uzun süreli rejim

- **Kimler için uygun;** FQ direnci olanlar, yaygın hst., daha önce 2. basamak ilaçlara maruz kalanlar
- Süre 18-20 ay; kültür negatifleştikten sonra 15-18 ay
- En az 5 ilaçla tedavi başlanır.
- İlaç sıralaması;
- Grup A; mutlaka eklenir (FQ, Bdq, Lzd)
- Grup B; (1 veya 2'si) (Cfz, Cs/terizidon trd)
- Grup C; (A ve B'den yeterli ilaç yoksa eklenir) E, Dlm, Z, İmp/Mem, Amk/S, PAS, Eto/Pro
- Kanamisin ve Kapreomisin artık önerilmemektedir, zorunlu hallerde amikasin veya steptomisin eklenir.

Dirençli TB Tedavisinde Zorluklar

1 Tanısal zorluklar

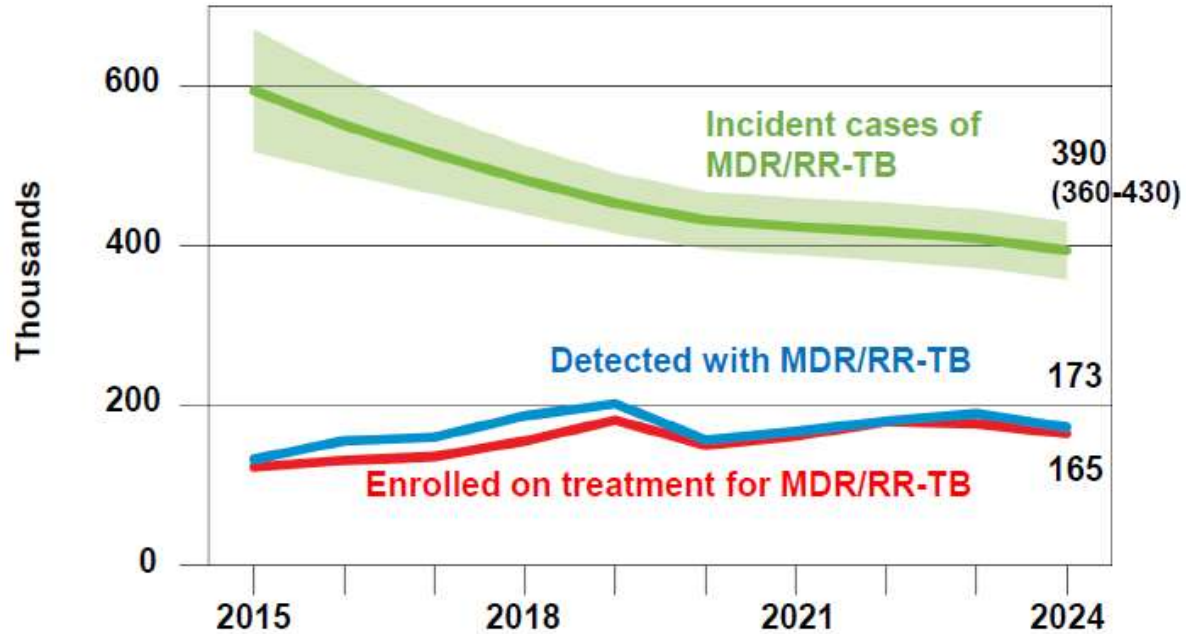
2 Tedavide Zorluklar

3 Programatik Zorluklar, İlaçlara erişim problemi

4 Damgalanma ve sosyal izolasyon

Tanısal Zorluklar-1

1. Düşük tespit; Dünya genelinde MDR/RR hastalarının 1/3 'ü tanı alıyor.



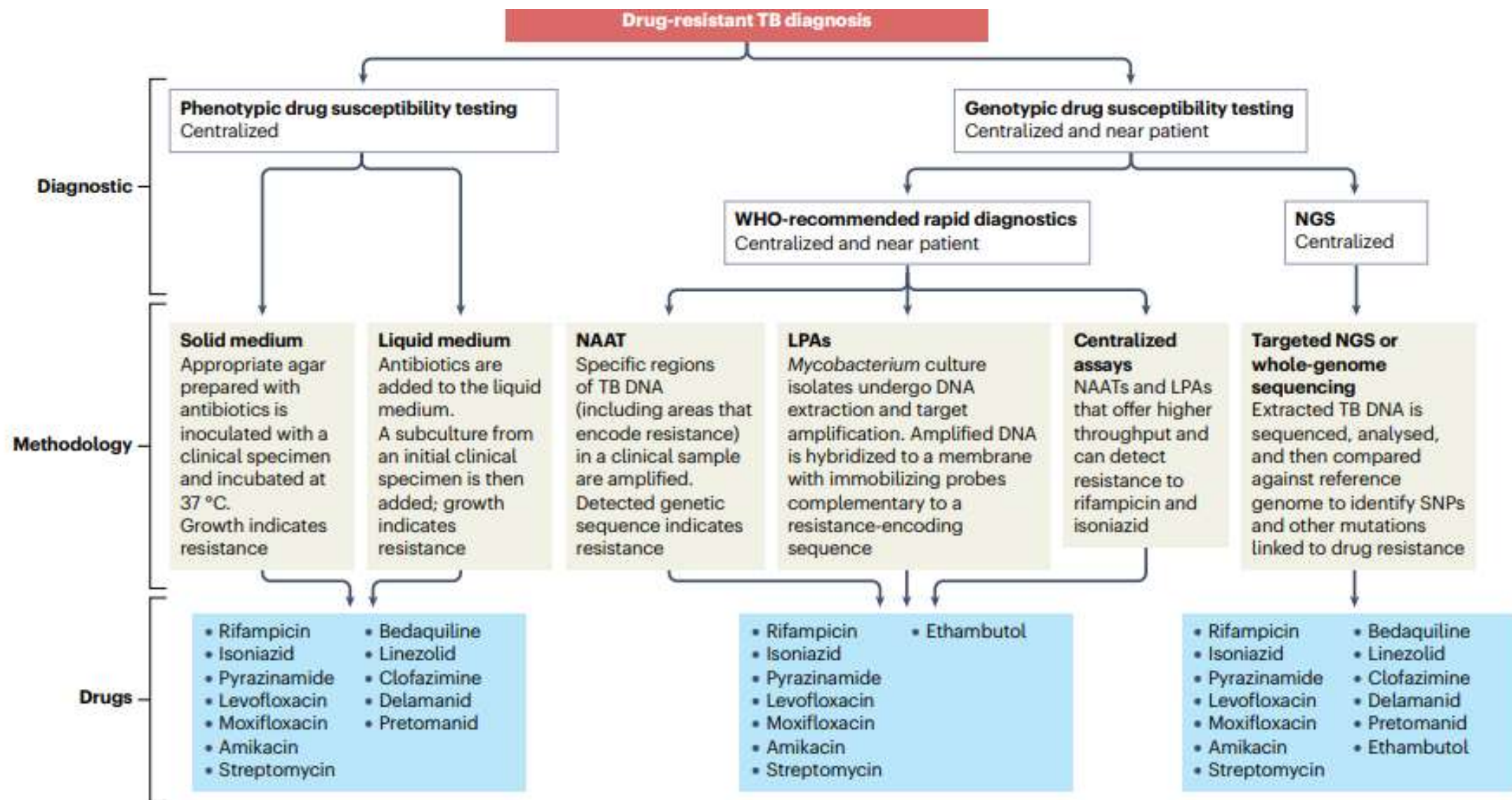


Fig. 4 | Established and potential future approaches for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis. Outlined are the types of methodology used for specific drugs to determine susceptibility and the location (centralized or near patient) of each technology. LPA, line probe assay; NAAT, nucleic acid amplification test; NGS, next-generation sequencing; TB, tuberculosis.

Tanışal Zorluklar-2

2. İlaç

- DS test

- DS

- Kül

- Siv

Table 2 | WHO-endorsed and emerging tests for tuberculosis and drug-resistant tuberculosis

Methodology	Drug detection	Time	Sample
WHO-endorsed tests			
Xpert, GeneXpert Edge	Rifampicin, isoniazid, second-line injectables, fluoroquinolones	Less than 2h	Sputum and more than 10 other specimen types
Line probe assay	Rifampicin, isoniazid, second-line injectables, fluoroquinolones, pyrazinamide, ethambutol	5h to 1 day (GenoScholar PZA-TB ^a)	Sputum and culture
Loop-mediated isothermal amplification	Possibility for resistance detection	Less than 1h	Sputum
Truelab	Rifampicin (isoniazid, second-line injectables, fluoroquinolones and linezolid are under development)	Less than 1h	Sputum
Centralized drug-sensitivity testing (Roche or Abbott)	Rifampicin, isoniazid, second-line injectables, fluoroquinolones	8h or less	Sputum, culture, bronchial alveolar lavage, sediment
Targeted sequencing	Rifampicin, isoniazid, second-line injectables, fluoroquinolones, pyrazinamide, ethambutol, linezolid, bedaquiline, clofazimine	2–3 days	Sputum or early positive culture
Emerging technologies^b			
Point-of-care nucleic acid amplification test	Rifampicin, isoniazid, second-line injectables, fluoroquinolones	Less than 2h	Sputum
Whole-genome sequencing	Rifampicin, isoniazid, second-line injectables, fluoroquinolones, pyrazinamide, ethambutol, linezolid, bedaquiline, clofazimine, ethionamide	2–3 days	Early positive culture

^aThe specified time is specific for the GenoScholar PZA-TB that detects pyrazinamide resistance. ^bTests that are not yet endorsed by the WHO but are under development or evaluation.

Klinik Örneklerden Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT) ile MTB ve direnç tespiti

Az kompleks otomatize sistemler

- 1- Xpert MTB/RIF Ultra Assay (Cepheid, Sunnyvale, USA)
- 2- Truenat MTB, MTB plus and MTB-RIF Dx Assay (Molbio, India)

Orta kompleks RIF ve INH direnci bakan testler

- 1- Realtime MTB ve Realtime MTB RIF/INH (Abbot)
- 2- BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson)
- 3- Cobas® MTB ve Cobas MTB-RIF/INH (Roche)
- 4- FluoroType® MTB ve FluoroType MTBDR (Bruker-Hain)

TB takibinde kullanılan direnç testleri

Az kompleks otomatize INH ve 2.seçenek ilaç direnci tespiti

- Xpert MTB/XDR (Cepheid)

Line Probe Assay;

- GenoType® MTBDRplus v2 (Bruker-Hain)
- GenoType MTBDRsl (Bruker-Hain)
- Genoscholar™ NTM+MDRTB II (Nipro)

Yüksek kompleks ters hibridizasyon bazlı NAAT (HC-rhNAAT)

- Genoscholar PZA-TB II (Nipro)

Hedeflenmiş yeni nesil dizileme (tNGS; targeted next generation sequencing) ile 1. ve 2. seçenek ilaçlarda direnç tespiti

- Deeplex® Myc-TB (GenoScreen/Illumina)
- **UPDATED AmPORE-TB® (Oxford Nanopore Technologies)
- TBseq® (Shengting Medical Technology Co)

DSÖ-2025 TB tanı önerileri-1

Table 1.1. Consolidated list of recommendations on TB diagnostics

NEW

1. For adults and adolescents with signs or symptoms of TB or who screened positive² for pulmonary TB, low-complexity **automated** NAATs should be used on respiratory samples as initial diagnostic tests for TB, rather than smear microscopy or culture.
(*Strong recommendation, high certainty of evidence*)

NEW

2. For people with bacteriologically confirmed TB,³ low-complexity **automated** NAATs should be used on respiratory samples as initial tests for detection of resistance to rifampicin, rather than culture-based DST.
(*Strong recommendation, high certainty of evidence*)

NEW

3. For people with signs and symptoms of TB meningitis, low-complexity **automated** NAATs on cerebrospinal fluid should be used for the initial diagnosis of TB meningitis, rather than smear microscopy or culture.
(*Strong recommendation, moderate certainty of evidence*)

DSÖ-2025 TB tanı önerileri-2

NEW

4. For people with signs and symptoms of extrapulmonary TB, low-complexity **automated** NAATs on lymph node tissue aspirate, pleural tissue, pleural fluid, synovial fluid, peritoneal fluid or pericardial fluid should be used for the initial diagnosis of TB, rather than smear microscopy or culture.

(Strong recommendation, low certainty of evidence for synovial fluid and pericardial fluid; very low certainty of evidence for lymph node tissue aspirate, pleural tissue, pleural fluid and peritoneal fluid)

NEW

5. For people with signs and symptoms of pulmonary TB, moderate-complexity **automated** NAATs may be used on respiratory samples for detection of pulmonary TB, and of rifampicin and isoniazid resistance, rather than culture and phenotypic DST.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

NEW

6. For adults and adolescents with signs or symptoms or who screen positive for pulmonary TB, low-complexity **manual** NAATs should be used on respiratory samples as initial diagnostic tests for TB, rather than smear microscopy or culture.

(Strong recommendation, high certainty of evidence)

DSÖ-2025 TB tanı önerileri-3

NEW

8. For children who are HIV-negative or have an unknown HIV status, who have signs or symptoms or screen positive for pulmonary TB, concurrent testing using low-complexity automated NAATs on respiratory and stool samples should be used as the initial diagnostic strategy for diagnosing TB, rather than low-complexity **automated** NAATs on respiratory or stool samples alone.

(Strong recommendation, low certainty of evidence)

NEW

9. For children with HIV who have signs or symptoms or screen positive for pulmonary TB, concurrent testing using low-complexity **automated** NAATs on respiratory and stool samples and LF-LAM on urine may be used as the initial diagnostic strategy for diagnosing TB, rather than low-complexity automated NAATs on respiratory or stool samples alone.

(Conditional recommendation, low certainty of evidence)

DSÖ-2025 TB tanı önerileri-4

-
17. For people with bacteriologically confirmed pulmonary TB disease, targeted next-generation sequencing technologies may be used on respiratory samples to diagnose resistance to rifampicin, isoniazid, fluoroquinolones, pyrazinamide and ethambutol, rather than culture-based phenotypic DST.

(Conditional recommendation, certainty of evidence moderate [isoniazid and pyrazinamide] and low [rifampicin, fluoroquinolones and ethambutol])

18. For people with bacteriologically confirmed rifampicin-resistant pulmonary TB disease, targeted next-generation sequencing technologies may be used on respiratory samples to diagnose resistance to isoniazid, fluoroquinolones, bedaquiline, linezolid, clofazimine, pyrazinamide, ethambutol, amikacin and streptomycin, rather than culture-based phenotypic DST.

(Conditional recommendation, certainty of evidence high [isoniazid, fluoroquinolones and pyrazinamide], moderate [ethambutol], low [bedaquiline, linezolid, clofazimine and streptomycin] and very low [amikacin])

Xpert MTB/RIF Assay

- Kartuş tabanlı, real time PCR
- MTB varlığını ve RIF direncini (rpo B) 2 saatten az sürede

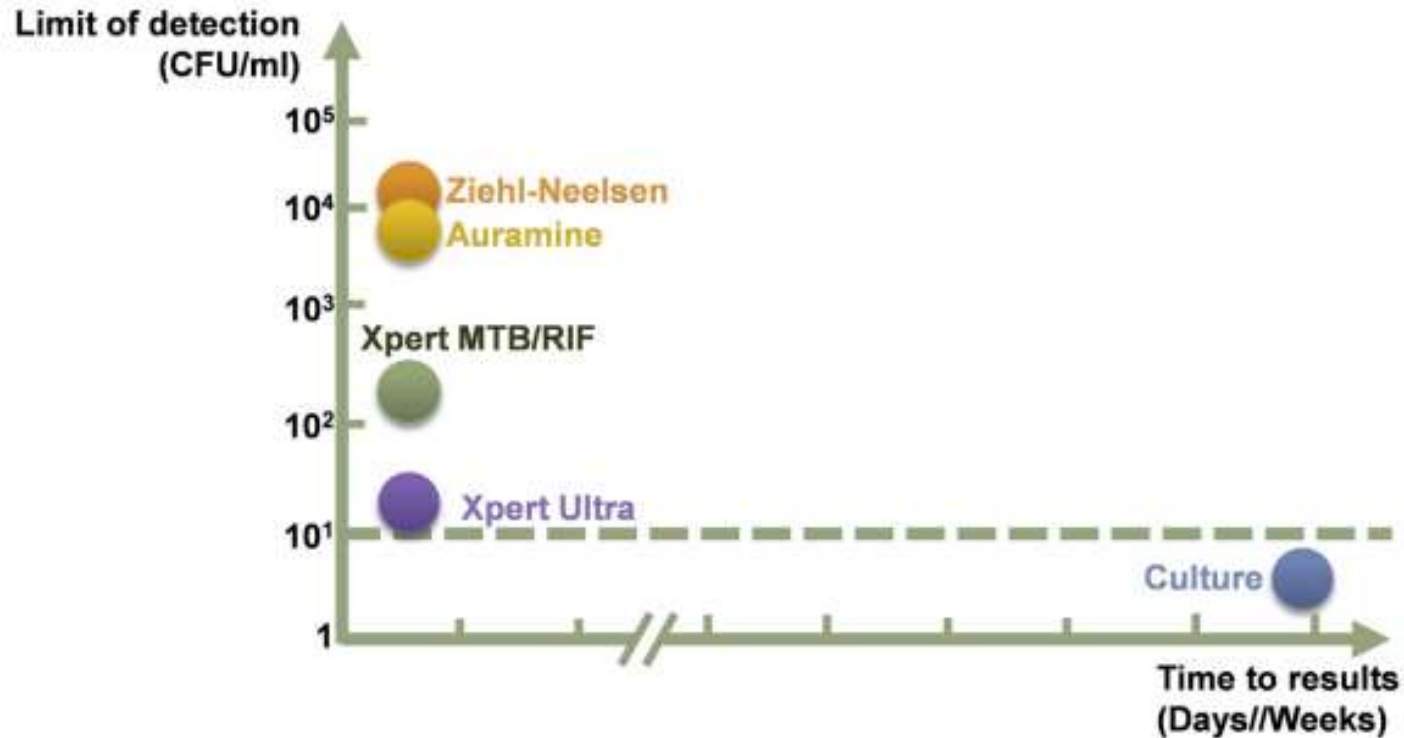
WHO önerisi

- Balgam, gastrik aspirat, nazofarengeal aspirat veya dışkı, BOS, lenf nodu biyopsisi, plevral effüzyon, peritoneal sıvı, perikardial sıvı, eklem sıvısı, idrar
- Erişkin ve çocuklarda kültür ve fenotipik duyarlılık testi yerine
- HIV (+) dissemine TB'da kan testi



Xpert MTB/RIF Ultra Assay

- 2 kopyalı amplifikasyon hedefi (IS6110 ve IS1810)
- rpoB geni
- Daha hassas (16 cfu/ml iken Xpert TB 131 cfu/ml)



	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Xpert Ultra	90.9	95.6
Xpert MTB/RIF	84.7	98.4
ARB (-), Kültür (+) olgularda		
Xpert Ultra	77.5	95.8
Xpert MTB/RIF	60.6	98.8
HIV (+)		
Xpert Ultra	87.6	88.2
Xpert MTB/RIF	74.9	97.4
RIF direnç tespiti		
Xpert Ultra	94.9	99.1
Xpert MTB/RIF	95.3	98.8

Line Probe Assay

- TB varlığını ve ilaç direncine yol açan mutasyonları PCR ve takiben DNA hibridizasyon (oligonükleotid prop)
- TB varlığında renkli bant oluşur
- 2008 yılından beri WHO onaylı,
- Genotype MTBDR plus version 2; RIF (rpoB geni) ve INH direnci (inhA ve katG)
- Genotype MTBDRs version 2; kinolon direnci (gyrA ve gyrB) ve Amikasin direnci (rrs ve eis prometer)

Line Probe Assay

Sistemik meta-analizlerde

- ARB (+) PTB 'da TB tespit duyarlılık %94,
- ARB (-) PTB'da duyarlılık %44

RIF direncini doğru belirleme;

- Duyarlılık %96.7 (n:21225)
- Özgüllük %98.8

INH direnci

- Duyarlılık:%90.2(n:20954)
- Özgüllük:99.2

Hedeflenmiş yeni nesil dizileme

Class of test	Test	Manufacturer	Platform	Gene target(s)	DST	Time to results	Recommendations	Infrastructure requirements	Batch size	Number of tests per 8-hour shift
Targeted NGS	Deeplex Myc-TB	Genoscreen	Illumina iSeq, MiniSeq, MiSeq etc.	*	RIF, INH, PZA, EMB, FQ, BDQ, LZD, CFZ, AMK and STR	48+ h	Follow-on detection of resistance to INH, FQ, BDQ, LZD, CFZ, PZA, EMB, AMK and STR in drug-susceptible TB or MDR/RR-TB patients	Thermocycler, sequencer, powerful computing system for data analysis, high-speed internet connection	13 up to 1200 samples depending on the instrument used	Depends on laboratory capacity
	AmPORE-TB	Oxford Nanopore Technologies	MinION	**	RIF, INH, PZA, FQ, BDQ, LZD, CFZ, AMK and STR	5 h	Follow-on detection of resistance to RIF, INH, FQ, LZD, AMK and STR in MDR/RR-TB patients	Thermocycler, sequencer, powerful computer for data analysis, high-speed internet connection	22 samples excluding controls per flow cell	Depends on laboratory capacity
	Tbseq	Shen Ting Biotech	Illumina iSeq, MiniSeq, MiSeq etc.	embB, embA	EMB	12 h	Follow-on detection of resistance to EMB in MDR/RR-TB patients	Thermocycler, sequencer, powerful computer for data analysis, high-speed internet connection	13 up to 1200 samples depending on the instrument used	Depends on laboratory capacity

DNA: deoxyribonucleic acid; DST: drug susceptibility testing; HC-rNAAT: high-complexity reverse hybridization NAAT; LC-aNAAT: low-complexity automated NAAT; LPA: line probe assay; MDR/RR-TB: multidrug- or rifampicin-resistant TB; NAAT: nucleic acid amplification test; NGS: next-generation sequencing; TB: tuberculosis.

* RIF (*rpoB*), INH (*inhA*, *fabG1*, *katG*, *ahpC*), PZA (*pncA*), EMB (*embB*), FQ (*gyrA*, *gyrB*), BDQ/CFZ (*rv0678*), LZD (*rrl*, *rplC*), AMK (*rrs*) and STR (*rrs*, *gidB*, *rpsL*).

** RIF (*rpoB*), INH (*fabG1*, *inhA*, *katG*), PZA (*pncA*), FQ (*gyrA*, *gyrB*), BDQ (*atpE*, *rv0678*, *atpE*), LZD (*rrl*, *rplC*), CFZ (*fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1*, *rv0678*), AMK (*rrs*) and STR (*gid*, *rpsL*, *rrs*).

Drugs: AMK: amikacin; BDQ: bedaquiline; CFZ: clofazimine; EMB: ethambutol; ETO: ethionamide; FQ: fluoroquinolone; INH: isoniazid; LZD: linezolid; PZA: pyrazinamide; RIF: rifampicin; STR: streptomycin.

Tanısal Zorluklar — Çözüm Önerileri

1

İlaç Duyarlılık Test Kapasitesinin Arttırılması

DSÖ tarafından önerilen düşük kompleks otomatize NAAT testlerinin yaygın kullanımının sağlanması

2

Referans Merkezlerde tNGS Kullanımı

Hedeflenmiş yeni nesil dizileme ile ilaç duyarlılıklarının kapsamlı çalışılması

Tedavi zorlukları-1

1-Tedavi süresinin uzun olması, ilaç sayısının fazla olması nedeniyle tedavi uyumunda zorluklar

2- İlaç yan etkileri ve toksisite

Tedavi zorlukları-2

2- İlaç yan etkileri ve toksisite:

İlaç	Primer yan etki	İzlem Önerisi
Bedaquilin	QTc uzaması, Transaminazlarda artış	Başlangıçta, 2.,12 ve 24. hf'larda EKG, aylık KCFT kontrolü Efavirenz ile birlikte verilmez.
Linezolid	Kemik iliği supresyonu (erken dönemde), optik nörit, periferik nöropati (>8f), laktik asidoz, ishal ve kusma	Başlangıç, sonra haftalık ardından aylık tam kan sayımı, görme keskinliği ve nöropati için 2 ayda bir değerlendirme
Lfx /Mfx	QTc Uzaması(nadiren), artralji (sık), aşill tendon rüptürü (nadiren), yaşlılarda endo-vasküler toksisite (nadiren)	Başlangıçta, 2.,12 ve 24. hf'larda EKG kontrolü

Tedavi zorlukları-3

2- İlaç yan etkileri ve toksisite:

İlaç	Primer yan etki	İzlem Önerisi
Clofazimin	Hiperpigmentasyon (sık) QTc uzaması (sık), Bulantı ve GIS intoleransı	Hiperpigmentasyon hakkında danışmanlık, Aylık EKG takibi BDQ ile çapraz direnç olabilir.
Sikloserin / terizidon	Nöropsikiyatrik etkiler (sık) Psikoz (sık), Nöbet (ara sıra)	Başlangıçta ve aylık depresyon değerlendirmesi, duygusal destek. Pik konstrasyon takibi. Delamanid veya Efavirenz ile psikiyatrik yan etkiler artabilir.

Tedavi zorlukları-4

2- İlaç yan etkileri ve toksisite:

İlaç	Primer yan etki	İzlem Önerisi
Etambutol	Optik nöropati KC toksisitesi	Başlangıçta ve aylık görme keskinliği ve renk ayrımı değerlendirmesi
Delamanid	Nöropsikiyatrik yan etkiler (sık), orta düzey QTc uzaması (sık)	Başlangıç albumin düzeyi, EKG takibi, aylık psikiyatrik değerlendirme. Özellikle efvirenz ve sikloserin ile birlikte kullanımda dikkat.
Pirazinamid	Hiperürisemi (sık), GUT atağı?, artralji (sık), Hepatotoksisite (sık)	Başlangıçta ve aylık KCFT takibi

Tedavi zorlukları-5

2- İlaç yan etkileri ve toksisite:

İlaç	Primer yan etki	İzlem Önerisi
MER/IMP + klavulonat	GIS intoleransı, oral kandidiyaz (yaygın), psödomembranöz kolit (bazen), Nöbet (nadiren)	Ekstra rutin takibi yok.
AK/Strep	Proteinüri, nefrotoksisite, ototoksisite, 8. Kr. Sinir tutulumu	Başlangıç ve aylık odiyometri, başlangıç ve aylık BFT takibi
Ethionamide / protionamide	GIS intoleransı (sık), hepatotoksisite, Hipotiroidizm (sık), Jinekomasti (nadiren)	Başlangıçta, TSH, takiben 3 ayda bir bakılmalı

Tedavi zorlukları-6

2- İlaç yan etkileri ve toksisite:

İlaç	Primer yan etki	İzlem Önerisi
PAS	GIS intoleransı, hipotiroidizm (sık), Hepatotoksisite (nadir), Koagulopati (nadir)	Bazal ve aylık KCFT, bazal TSH ve 3 ayda bir TFT takibi Asidik yiyecekler ile verilmeli
Pretoinamid	Baş ağrısı (sık), GIS intolereansı (sık), hepatotoksisite, Myelosupresyon, üreme sistem toksisitesi (hayvan çalışmaları)	Başlangıç ve 2 hf sonra KCFT, takibinde aylık KCFT, başlangıç EKG ve elektrolitler
Yüksek doz INH 10-15/mg/kg/gün	Periferel nöropati, GIS intoleransı (sık), hepatotoksisite, artralji, Ciddi hiper-sensitivite, ilaç ilişkili lupus	Başlangıçta KCFT ve gerektiğinde B6 vit ile kombine edilmeli

Tedavide Zorluklar — Çözüm Önerileri

Tedavi süresinin uzun olması, ilaç sayısının fazla olması nedeniyle tedavi uyumunda zorluklar

Çözüm:

- 1- Yeni tedavi rejim çalışmaları
- 2- Uyumun takibi: Doğrudan gözetimli tedavi (DGT) veya Video gözetimli tedavi (VGT)

Tedavide Zorluklar — Çözüm Önerileri

İlaç yan etkileri ve toksisite

Çözüm:

Aktif farmakovijilans alt yapısının etkin kullanımı, EKG, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının takibi, işitme testlerinin uygulanmasının standart hale getirilmesi

Programatik zorluklar

- Mevcut strateji, yakın temaslılar ve HIV ile yaşayan bireylerde tarama dışında pasif vaka bulma stratejisi
- Asemptomatik veya az semptomlu vakalar atlanmakta

Çözüm:

Aktif Vaka Bulma yöntemleri (AVB)

Bilgisayar ve yapay zeka destekli röntgen ve hızlı tanı testlerinin (pil ile çalışan taşınabilen Xpert ve idrar) kullanıldığı toplumsal AVB taraması (NCT05220163 ve NCT04303104)

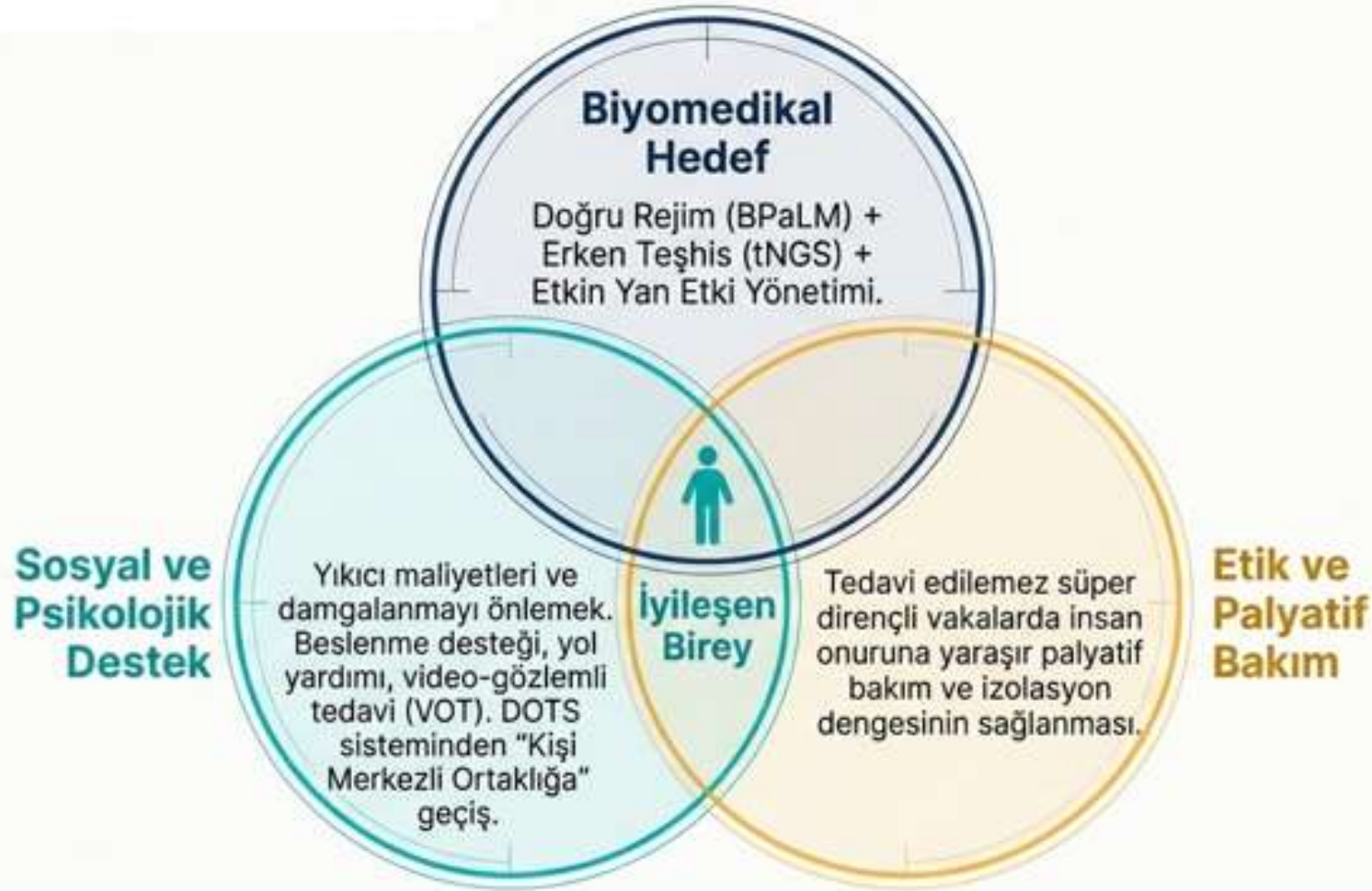
Damgalanma ve izolasyon

- MDR-TB hastalar HIV(+) den daha fazla damgalanma ve sosyal izolasyon (Güney Afrika)
- MDR-TB hastalarda % 15-80 depresyon ve anksiyete
- Depresyon ve anksiyet bzk. daha çok parenteral ilaçlar ve Cs ile ilişkili

Çözüm:

Oral rejimlerin kullanılması, psikososyal destek sağlanması

Tıbbın Ötesi: Bütüncül ve Kişi Odaklı Bakım



Sentez: Bakteri tıbbi olarak tedavi edilebilir, ancak sosyal kökler (yoksulluk, yetersiz beslenme, sisteme erişimsizlik) çözülmeyen küresel epidemiyi durdurulamaz.