

# Tüberkülozda Haçla Koruma

Prof.Dr.Numan NUMANOĞLU\*  
Dr.Gökhan ÇELİK\*

Tüberkülozun önlenmesi enfeksiyondan korunmakla ya da enfeksiyon oluşmuşsa konakçının bakteriel yükünü ortadan kaldırmakla veya büyük ölçüde azaltarak hastalık gelişimini engellemekle mümkündür (1). Tüberkülozu önlemek için taze vaka bulma, tedavi etmekle basilin sağlıklı bireylere bulaşması önlenir. Aşılama ile de akciğer tüberküloz riskini azaltmak için enfekte olmayan tüberkülin negatif bireylere uygulanarak konağın direnci artırılabilir (2,3).

ilaçla korumanın dünsel temeli; hastalık tedavisinde kullanılan bir ilacın kişi enfeksiyöz ajanla karşılaşmadan önce, karşılaşma anında, karşılaşmadan sonra, ama mutlaka hastalık gelişiminden önce vererek hastalık oluşumunu önlemektir. Tüberküloz için ilaçla koruma ucuz, güvenli ve bakterisid olan oral bir ilacın ortaya çıkması ile uygulanabilir bir alternatif haline gelmiştir (1). 1952 yılında kullanıma giren ve bu amaçla etkinliği çalışmalarla kanıtlanmış tek ilaç Isoniazid'dir (1-3).

isoniazid'in bilinen 2 etki mekanizması vardır.

1. Tüberkülin menfi [PPD(-)] enfekte olmamış bireylerde Isoniazid (INH) kullanıldığı sürece solunum yolu ile alınan basillerin yokedlmesidir. Bu etki "Primer kemoproflaksi" olarak bilinmektedir ve daha çok aktif akciğer tüberkülozlu (TB) anne tarafından emzirilen; emosyonel ve nutrisyonel gerekçelerle anneden ayrılmayan bebeklere, annenin balgam ARB'si menfi oluncaya dek verilen INH proflaxisidir (4).

2. ilaçla koruma yaygın olarak PPD (+) TB basili ile enfekte kişilerde hastalık gelişimini önlemek için; yeni enfeksiyon odağında ya da iyileşmiş lezyonlardaki (fibrotik) göreceli olarak az sayıdaki basil topluluğunu yok etmek veya azaltmak amacı ile ilaç kullanılmasıdır. Bu kullanım "Sekonder Kemoproflaksi" olarak bilinmektedir. Sekonder kemoproflaksi ile lenfohematojen yayılım önlenmekte ya da yayılım sonucu diğer organlardaki tüberkülleri iyileştirerek latent odak oluşumunu önlemektedir. INH'in bu etkisi tedavi bitimini takiben 12-15 yıl sürmektedir (5).

insanlarda ilaçla koruma denemeleri Lincoln'un miller veya primer TB'lu çocuklarda INH'in özellikle menenjit gibi komplikasyonları önleyebileceği gözlemine dayanmaktadır (1). ilk plasebo kontrollü çalışma 1969 yılında Ferebee tarafından yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda TB vakalarında ortalama %60 (%25-92) azalma olduğu bildirilmiştir (2,5). Ferebee plaseboya göre INH'in ilk yılda %80 oranında TB vakalarında azalma sağladığı saptanmıştır. Takip eden yıllarda plaseboya göre INH olanlarda %50 daha fazla kişinin TB'dan korunduğu bildirilmiştir (5). Comstock ve ark. plaseboya göre INH ile proflaksiye alınanlarda %90 üzerinde TB insidansında azalma olduğu bildirilmiştir (6).

I.U.A.T. (International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis) tarafından aktif TB bulgusu olmayan stabl fibrotik lezyonlu 28.000 kişi üzerinde plasebo kontrollü INH TB proflaksi çalışmasında 3 aylık INH ile %21, 6 aylık INH ile %65, 12 aylık INH ile %75 TB vakalarında azalma bildirmişlerdir. Tedaviye düzenli, yeterli doz ve süre uyanlarda 3., 6., 12. aylarda sırası ile %31, %69, %93 koruma sağlamışlardır (7). Snider ve ark. tarafından INH ile TB proflaksi yarar-zarar analizi için yapılan çalışmada optimal süre etkinlik yönünden 6 ay olarak bildirildi (8).

Yalnızca INH'in TB korumasında etkin bir kemoproflaktik olduğu gösterilmiştir (5-8).

## INH İLE KORUYUCU TEDAVİ ENDİKASYONLARI

1. Yeni teşhis edilmiş TB'lu hastanın evlçi ve diğer kapalı temaslıları,
2. Yeni enfekte olan kişiler,
3. PPD (+) ve TB düşündürülen göğüs radyografini kişiler,
4. Spesifik klinik durumları olan PPD(+) kişiler.

1. Yeni teşhis edilmiş TB'lu hastaların ev içi ve diğer kapalı temaslıları: Bu grupta PPD (-) olsa bile tedavi verilebilir. Çünkü basilin vücuda girişi ile PPD

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve Tbc ABD, ANKARA

(+)liği arasında 2-10 haftalık bir süre geçmektedir (9,12). Basil saçan hastayla karşılaşanların yaklaşık %3'ünde ilk 1 yılda TB gelişmektedir. Daha uzun süren çalışmalarda tedavi edilmeyen temaslıların 2 yıllık sürede %3.5'ünde, 7 yıllık sürede %9'unda hastalık gelişmiştir. Amerikan Halk Sağlığı tarafından 1991 yılında saptanan 86.000 temaslıdan 588'inde (%0.7) klinik TB gelişmiştir (12). Snider'in placebo kontrollü çalışmasında INH verilenlerden 4 kişide hastalık gelişirken, plasebo verilen grupta 62 TB gelişmiştir. Ev içi temasta çocuk ve adulrlara mutlaka INH başlanılmalıdır. Çünkü bu yaş grubunda risk diğer yaş gruplarına göre 2 kat fazladır, ilaç başlandıktan sonra 3.ayda PPD kontrolü yapıp eğer menfi ise ilaç kesilir, müspetse tedaviye 1 yıl devam edilir (9).

2. Yeni infekte olan kişiler: Son 2 yılda deri testi negatiften pozitif dönüşmüşse kişinin son zamanlarda infekte olduğu düşünülmelidir (Bu dönüşüm en az 6 mm ya da üzeri olmalıdır). Çünkü yeni infekte bireylerde hastalık gelişme riski çok yüksektir. Styblo aşılınmayan 13.000 adelosandan 15 yıl içinde 243 kişide klinik TB geliştiğini bildirmiştir. Bu 243 kişinin yaklaşık yarısında infeksiyonun ilk 1 yılında, yaklaşık %80'inde 2.yıl içinde TB hastalığı gelişmiştir (13). Bu yönden yeni infekte bireylerde INH ile koruyucu tedavi çok önemlidir.

3. Pozitif Tüberkülin Testi! [PPD(+)] ve göğüs radyografisinde TB düşünülen kişiler: Yıllık hastalık riski bu grupta %0.4-%3.5 arasında değişmektedir (13). Plasebo alanlara göre bu grupta 5 yıllık dönemde %14.3 vakada TB gelişmiştir. Lezyon çapları (fibrotik lezyon) 2 cm<sup>2</sup> üzerinde olan kişilerde 5 yıllık dönemde 5 kat daha fazla TB gelişimi görülmüştür (7). Bu tür vakalarda koruyucu tedaviye başlanmadan bakteriyolojik çalışmalarla aktif TB ekarte edilmelidir.

4. Spesifik Klinik Durumları Olan PPD (+)'li Olan Kişiler: Bazı tıbbi durumları olan infekte kişiler arasında TB insidansında artışı olduğu raporlanmıştır. Diabetli kişiler için infeksiyondan hastalığa geçiş normal infekte bireylere göre 2-3.6 kat daha fazladır. Son dönem böbrek yetmezlikli kişilerde bu oran 10-15 kat artmaktadır. Ayrıca İV ilaç kullanıcılarında, yüksek doz steroid tedavisi alanlarda, Hodgkin's hastalığında ve malign lenfomada, baş-boyun kanserlerinde, İnce zayıf yapılı kişilerde, gastrektomli ve jejunoileal bypass'lı kişilerde (12), Silikozis ve kömür işçisi promokonyozunda, HIV infekte ve AIDS'lilerde TB hastalığı gelişme riski artmıştır (9). Sliktik kişilerde koruyucu tedavi ya da son zamanlarda 4 ay kadar çok ilaçlı kemoterapi düşünülmektedir (12).

HIV infekte bireylerde normal popülasyona göre TB riski 100 kat fazladır (15). HIV infekte bireylerde TB'lu hastayla temasında 2-4 içinde %40 TB gelişmektedir. Koruyucu tedavinin etkinliği bu hasta grubunda %89 olarak bildirilmiştir (2,12).

Gebelik koruyucu tedavi için kontreendikasyon teşkil etmez. Eğer PPD (+)'li gebelik seyirinde gelişmişse koruyucu tedavi verilmelidir (9).

## KORUYUCU TEDAVİNİN UYGULANIŞI

INH çocuklarda 10 mg/kg/gün, Adelosan dönemde 5 mg/kg/gün maximum günlük doz 300 mg'ı aşmayacak şekilde verilmelidir. Yeterli doz koruyucu tedaviyi kullanamayan bireylerde 15 mg/kg maximum 900 mg haftada 2 kez direkt gözlemlenilebilir. INH rezİstant kaynak vaka ile temas sonucu infekte olan bireylere 10 mg/kg maximum 600 mg/gün Rifampicin ile tedavi edilmelidir. Tüm bireylerde koruyucu tedavi minimum 6 ay, maximum 12 aya çıkarılmalıdır (2,12). Çocuklar için 9 aylık koruyucu tedavi önerilmektedir (12). Ayrıca silikozisli hastalarda TB kemoproflaksi için Rifampicin kullanımı ile ilgili bir klinik çalışmada etkin koruma sağladığı bildirilmiştir (21). Sadece 2 cm<sup>2</sup> üzerinde fibrotik lezyonlular için 1 yıllık kemoproflaksi önerilmektedir.

### Isorriazid Kemoproflaxisinin Kontreendikasyonları

1. Progressif TB (Çok ilaçlı rejimle tedavi gerektirir).
2. Daha önce INH'le uygun süre tedavi almış olanlar.
3. Önceden INH ile ciddi yan etki görülenler.
4. Akut karaciğer hastalığı olanlar, önceden INH'a bağlı hepatit öyküsü olanlar (1,9,10,11).

Yan Etkiler: INH'in genellikle yan etkileri nadirdir. Fakat hepatit, gastrointestinal rahatsızlıklar, periferik nöropati ve hafif santral sinir sistemi etkileri olabilir. INH alan vakaların %10-20'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde artışlar olmaktadır. Ancak bu durumda ilaç kesmek gerekmez. Hepatit ilacın en belirgin toksik etkidir. Risk 20 yaş altınad 0 İken, 20-34 yaşlar arası %0.3, 35-49 yaşlar arasında %1.2, 50-64 yaşlar arası %2.3, 64 yaş üzerinde %5 olarak bildirilmiştir (18). Bu bilgiler ışığında 35 yaş altında ve aktif TB gelişme yüksek riski olan kişilerde aylık yan etki takibi yapılarak koruyucu tedavi tavsiye edilmektedir. Alkol kullananlarda hepatit riskinde artış olmaktadır (2,12). Comstock ve Edwards INH ile yapılan koruyucu tedavinin 35 yaşına kadar uygun olduğunu; fakat TB gelişme riskinin arttığı durumlarda bütün yaşlarda INH koruyucu tedavinin uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir (16). Taylor ve ark.'a göre ilaç yan etkilerinin çok riskli olması nedeniyle İlave risk faktörleri olmadığı sürece koruyucu tedavi herhangİblr yaşta uygulanmamalıdır (17).

1978 yılında A.B.D.'de halk sağlığı servisi tarafından yönlendirilen bir çalışmada INH hepatitli mortalitesini 57/100.000 olarak bildirmişlerdir (18).

35 yaş üzeri tüm kişilerde, karaciğer hastalığı öyküsü olan bireylerde, İV ilaç kullanıcılarında alkol kulla-

nanlarda artmış hepatit riski aldığından bazal karaciğer fonksiyon testleri mutlaka ölçülmelidir ve ayrıca tedavi seyri esnasında bu testler periyodik olarak ölçülmelidir. Yan etki düşündürülen şikayetler (karın ağrısı, bulantı vs.) ve bulgular gözden geçirilmelidir. Koruyucu tedavi başlanması düşünülen tüm hastalar gelişebilecek yan etki şikayetleri ve bulguları yönünden eğitilmelidir ve aylık monitorizasyon yapılmalıdır. Ek tıbbi problemler; HIV enfeksiyonu, gebelik, postpartum dönem, ek kullanılan ilaçlar, madde sulstimali, kronik karaciğer hastalıklı ya da periferik nöropatili ve 35 yaş üzeri tüm kişilerin aylık monitorizasyonları önemlidir. Eğer herhangi bir karaciğer fonksiyon testinde normalin üst sınırını 3-5 kat aşma olursa kuvvetle INH'in kesilmesi düşünülmelidir. Şayet aylık monitorizasyon yapılmıyacaksa INH koruyucu tedavisi başlanılmamalıdır (12). Ek ilaç kullanımını dikkatle sorgulanmalıdır. Eğer fenitoin kullanımı varsa, fenitoinin dozu azaltılmalıdır. HIV enfekte bireylerde ise tedavilere yan etki reaksiyonları artabilir, bu kişilere daha sık monitorizasyon gerekir.

Periferik nöropati, alkoliklerde, diabetiklerde, beslenme bozukluğu olanlarda sık gelişmektedir. Periferik nöropati pridoxin yetersizliğine bağlı gelişmektedir, INH'e bağlı periferik nöropatiyi önlemek için günlük 25-50 mg pridoxin vermek yeterlidir (12).

#### INH'e Rezistant Durumlarda Kemoprofiaksi

INH dışında hiçbir ilacın koruyucu tedavide yaran kesin ispatlanamamıştır (5-8). Bu nedenle INH'e dirençli basillerle enfekte olan bireylerin durumu özel bir

sorun yaratmaktadır. Bu kişilerde hastalık gelişebilir ve çevreyi enfekte edebilirler. Bu durumda profilaktik ajan ve optima! tedavi süresi belli değildir, INH'a dirençli suçlarla enfekte olan bireylerin koruyucu tedavisinde ve izlenmesinde çeşitli alternatifler düşünülmüştür.

1. invlvo etkili olduğu düşünülerek INH'in verilmesi.
2. Profilaksi verilmeden gözlem, eğer hastalık gelişirse kuratif tedavi.
3. Başka bir kemoprofilaktik ajanın verilmesi.

Hayvan modellerinde Rifampicin (RIF)'in koruyucu tedavide etkili olduğu gösterildi. Fakat insanlarda koruyucu tedavide süre, etkinlik, direnç gelişimi ve toksisite hakkında kesin bilgi yoktur. Aktif TB'lu vakalarda ilk tedavi kaynak vakadan elde edilen basillerin antibiogramına dayanarak yapılmalıdır. Bu yöntemle bulaş ve dirençli enfeksiyonlar onlenabilmektedir

INH'e dirençli enfeksiyon durumunda en iyi ilaç RIF'dir. Bakterisitisi oluşu, hızı üreyen, yavaş metabolize olan basillere etkilidir (19), Ayrıca Pirazinamid de direnç sorununda koruyucu tedavide kullanılmaktadır (1.19,20).

INH rezistans TB basili ile enfekte olan kişiler için Rifampicin, çocuklara 10 mg/kg, maximum adult dozu günlük 800 mg olarak 6-12 ay tedavi verilir. Ancak bu durumda da etkili koruyucu kemoterapi rejimleri bilinmemektedir (22). Çok ilaca dirençli organizmalar ile enfekte olan bireyler farklı iki ilaca hassas olabilir. Bu durumda Pirazinomid ve Etambütol veya Pirazinomid ve bir kinolon veya Etambütol ve bir kinolon kullanılabilir (23).

1. Farer LS. Chemoprophylaxis. Am Rev Respir Dis 1987; 125(3):1102-7.
2. Lawrence JG. Preventive Therapy for Tuberculosis, Tuberculosis 1993:241-50.
3. Citron KM. Control and prevention of tuberculosis in Britain. British Medical Bulletin 1988; 44(31):704-16.
4. Dormer BA, Harrison I, Swart JA, Vidor SR. Prophylactic isoniazid. Protection of infants in a tuberculosis hospital. Lancet 1959; 2:902.
5. Ferebee SH. Controlled Chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review. Adv Tuberc Resp 1970; 17:8-106.
6. Comstock GW, Baum Cand Snider DE, Isoniazid prophylaxis among Alaskan eskimos: a final report of the Bethel Isoniazid studies. Am Rev Respir Dis 1979; 119(5):827-30
7. International Union Against Tuberculosis Committee on prophylaxis: Efficacy of various, durations of Isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial. Bulletin of the World Health Organization 1982;60:555-64,
8. Snider DE, Caras GG, Kaplan JP. Preventive therapy with Isoniazid cost-effective: ness of different durations of She therapy. JAMA 1986; 2:55:1579-83.
9. Ertürk E. Tüberkülozda İlaçla koruma. Alı Kocabaş, ed. Tüberküloz. Adana; Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1992:391-7.
10. Seaton A, Seaton DA 6 Leitch. Crofton and Douglas's Respiratory Disease. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989; 13:384-94.
11. American Thoracic Society/American Lung Association/Center for Disease Control. Preventive therapy of tuberculous infection. Am Rev Respir Dis 1974; 110:371-4.
12. Bess Miller MSG. Preventive Therapy for tuberculosis. Medical Clinics of North America 1993; 77(6):1263-75.
13. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. In: Selected papers, Vol.24. The Hague. The Nether lands, Royal Netherlands Tuberculosis Association 1991:55-6.
14. Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. WB Saunders Company, 1988:989.

15. Rieder HL, Cauthes GM, Comstock GW and Snider DE Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev* 1989; 11:79-98.
16. Comstock GW, Edwards PQ. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:573-7.
17. Taylor WC, Aronson MD, Delbanco TL. Should young adults with a positive tuberculin test take isoniazid? *Ann Intern Med* 1981; 94:808-13.
18. Kapanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1001.
19. Herve FL, Chantal TF, and Jacques HG. Experimental short-course preventive therapy tuberculosis with Rifampicin and Pyrazinamide *Ann Rev Resp* 1989; 140(5):1189-93.
20. Snider DE. Decision analysis for isoniazid preventive therapy: Take it or leave it? *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:2-3.
21. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:36-41.
22. American Thoracic Society. Centers for Disease control: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134:355-63.
23. Villarino ME, Dooley SW, Geiter U et al. Management of Persons exposed to. Multi drug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41(noRR-11):59-71.