

Tüberkülozda Tedavi

Dr.Akın KAY: •
Dr.Seida (UĞUR) KAY: "
Doç.Dr. Uğur GÖNÜLL "

Son kırk yıldır birbiri ardından bulunan ilaçlar sayesinde tüberküloz hastalığı taze olgularda tamamen tedavi edilebilir hale gelmiştir. Tüberküloz tedavisinde İki temel amaç vardır. Birincisi kişiyi tedavi edip sağlığına kavuşturmadır, ikincisi ise kişiyi tedavi edip balgamda basil menfiliği sağlayarak bulaşıcılığı önlemek ve dolayısıyla toplumu korumuş olmaktadır.

Tüberküloz uluslararası kabul görmüş kesin tanımlama ve tavsiye içeren standart tedaviye sahip birkaç hastalıktan biridir.

I. İLAÇ TEDAVİSİNİN TEORİK TEMELİ

Çeşitli randomize çalışmalarda tedavide iki önemli prensip ortaya çıkarılmıştır, ilk prensip en az iki ilaç kullanılması ve bu ilaçlardan birinin bakterisidal olmasıdır, çünkü tüberküloz basillerinin küçük bir kısmında spontan ani görülen ilaç rezistansı vardır ve izoniazid gibi güçlü bakterisidal ilaçla tedavi olsa dahi monoterapi uygulandığı zaman rezistan suçların seleksyonu ve kazanılmış ilaç rezistansı oluşması nedeniyle tedavide başarısızlık görülür. Bu durum özellikle basil popülasyonunun fazla olduğu kaviter akciğer tüberkülozunda ortaya çıkar.

Tüberküloz ilaçları primer rezistansı önleme özelliklerine göre bir takım değişik özellikler taşır. İsoniazid ve Rifampisin bu konuda en etkin ilaçlar, Etambutol ve streptomisin orta dereceli plrazinamid ve Tiasetazone ise en az etkin ilaç grubudur.

Tedavide ikinci prensip hastalığın klinik olarak düzelmesinden sonra yeterli süreyle tedavinin devamıdır. Uzun süreli tedavi metabolik olarak İnaktif olan persisstant basilleri elimine etmeyi mümkün kılar. Yetersiz tedavi, kürden aylar veya yıllar sonra relapslara yol açar. 1950 ve 1960T yıllarda uygulanan 18-24 aylık tedaviler başarı sağlıyordu. Bununla birlikte multdrug terapinin uygulandığı günümüzde etkin başarılı tedavi 6 aylık bir periyoda kadar kısaltılmıştır.

Bu prensiplerin ışığında tedavi bakterisidal faz ve sterilizan faz olmak üzere İkiye ayrılır. Bakterisidal ilaçlar yeterince sterilize edici özellik taşımayabildiği gibi sterilizan ilaçlarda yeterince bakterisidal özellik göstermez. Yeni tüberküloz tanısı konulmuş olgularda erken bakterisidal aktiviteyi değerlendiren çalışmalarda mevcut bakterisidal ilaçlar içinde en etkilisinin İsoniazid olduğu bulunmuştur.

Laboratuvar ve klinik çalışmalarda Rifampisin ve plrazinamidIn en etkili sterilizan ilaçlar olduğu ortaya konulmuştur.

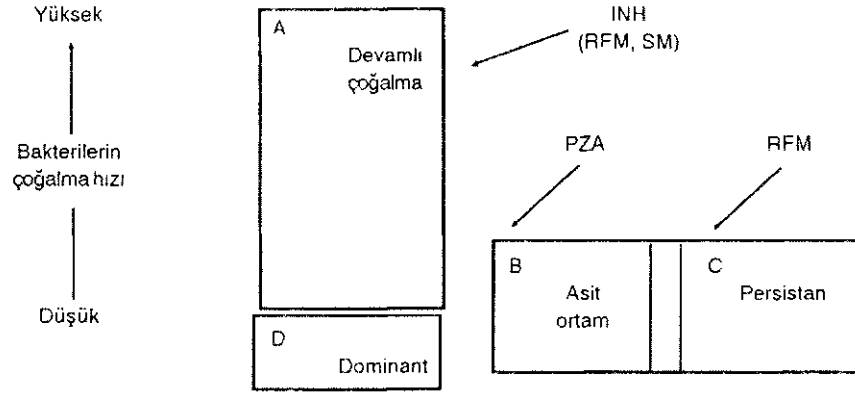
1985'te Mitcklson modern kısa tedavide kullanılan Haçların, aksiyonları farklı çeşitli tüberküloz basili popülasyonlarına etkilerini açıkladı (Şekil 1). Metabolik aktivasyona sahip büyük popülasyon olan ekstraselüler organizmalar özellikle isoniazid tarafından bakterisidal Haçlarla öldürülür. Rifampisin ise özellikle dormant ve periyodik aktivite artışı gösteren basillere karşı etkilidir. Üçüncü popülasyon asit çevrede yerleşimlidir (intraselüler basil ve kazeöz materyelde) ve bu grupta pirazinamid etkilidir. Metabolik olarak İnaktif popülasyonu içeren son grub konakçı İmmün sistemi tarafından elimine edilir.

II. TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Tüberküloz Haçları iki grupta incelenir. Primer ilaçlar İsoniazid, rifampisin, plrazinamid, etambutol ve streptomisindir. Etambutol hariç diğerleri bakterisidal etkilidirler, kombinasyonları etkinliği artırır. Haftada iki ya da üç kez uygulanabilen intermitant tedaviye uyarlanabilirler.

İkinci grub ilaçlar sikloserine, ethionamide, kanamycin, kapreomisin ve para-aminosalicylic acid (PAS) daha toksik ve daha az tolere edilebilen Haçlardır. Daha çok rezistans tüberkülozda kullanılmak üzere sonraya bırakılırlar. PAS dışında İntermitant tedaviye adapte dozajı belirleyen çalışmalar rapor edilmemiştir.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast. ve Tbc ABD,
** Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi,
ANKARA



Şekil 1. Spesifik bakteriyal popülasyon hipotezi ve bunların ilaçlarla olan ilişkileri

A.Primer İlaçlar

Isoniazid (INH)

En yaygın kullanılan tüberküloz ilacıdır. Mycobacterium tuberculosis için oldukça yüksek oranda aktif olup, invitro koşullarda 0.05-0.20 ug/ml konsantrasyonlarda etkilidir. Gastrointestinal sistemden tama yakın emilir, 1-2 saat sonra kanda pik seviyesine ulaşır. Genellikle 3-5 mg/kg olarak alındığında plazmada pik değeri 5 ug/ml'dir. Tüm vücut sıvılarına ve kavitelere iyi penetre olur, hemen hemen serumdaki konsantrasyona ulaşır.

Izonlazid karaciğerde asetillenerek ve kısmen Isonikotinik asite dönüşerek inaktive edilir. Bu nedenle böbrek yetmezliklerinde normal dozlarda ilaç verilmesine rağmen karaciğer yetmezliklerinde doz azaltılır. Bazı ırk ve kimselerde asetilasyon normal kimselerden 5-6 kat daha yavaştır. Tablo 1'de görüldüğü gibi erişkin dozu 300 mg, çocuklar için günlük doz 15 mg/kg'dır.

Major toksik etki hepatittir. 13.888 hastalık bir çalışmada koruyucu tedavide tek başına isoniazid kullanılmış ve yaşla birlikte artan toksisite oranları belirlenmiştir. Bu oran 20 yaş altında %0, 20-34 yaş arası %0.3, 35-49 yaş arası %1.2, 50-64 yaş arası %2.3 bulunmuştur. Alkolizm ve hepatit B isoniazid hepatotoksitesini artırabilir.

Pridoxin metabolizmasıyla yarışarak periferik nöropati yapabilir. 5 mg/kg/günlük dozda bu durum sık değildir. Özellikle nöropatinin sık görülebildiği diabetes mellitusta, üremi, alkolizm, malnütrisyonda 10 mg/kg pyridoxine Isoniazid tedavisine eklenmelidir. Gebelerde ve epileptik nöbeti olan kişilerde de aynı ekleme yapılabilir.

Izonlazid ve fenitoin arasında serum konsantrasyonlarını artırma şeklinde etkileşim vardır. Bu iki ilaç birlikte verildiğinde fenitoin serum düzeyi izlenmeli ve dozu azaltılmalıdır.

Rifampisin (RFM)

RFM m.tuberculosis için bakterisidaldır. Gastrointestinal sistemden hızlı emilir ve oral alınımdan 1.5-2

saat sonra serum konsantrasyonu 6-7 ug/ml'ye ulaşır. Invitro ortamda m.tuberculosis'in çoğu susun 0.5 ug/ml konsantrasyonda İnhibe eder. İlacın %75'i proteine bağlanır ve dokulara iyi penetre olur. Nonİnflamatuvar meningeslere penetrasyon kötüdür; ancak inflamatuvar meningeslerde terapötik düzeylerde serebrospinal sıvıya ulaşır.

En sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Diğer reaksiyonlar kaşıntı, deri döküntüleri ve hepatittir. Hepatosellüler hasar gelişmeden hafif sarılık ortaya çıkabilir. Nadiren trombositopeni, hemolitik anemi ve akut renal yetmezlik ortaya çıkar. Bu son komplikasyonlar Rifampisin intermittan alındığında ve 10 mg/kg'lık doz aşıldığında görülür. Yine intermittant tedavide ilacın alınımından 1-2 saat sonra başlayan, 6-8 saat devam eden kırınglık, adale ve eklem ağrıları, baş ağrısı ve baş dönmesi şeklinde gribe benzer (flu ilke sendrom) tablo oluşabilir, ilacın bu yan etki için kesilmesine gerek yoktur.

RFM hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yoluyla karaciğerde metabolize edilen ilaçların klirensini hızlandırır. Bu tür ilaçlar içinde methadone, Coumadine deriveleri, glukokortikoidler, östrojenler, sulfonylüre, digitoxin, antiaritmik ilaçlar (quinidine, Verapamil, mexiletine), teofiline, antikonvülzanlar, ketokonazol, siklosporin bulunur. RFM östrojen metabolizmasını hızlandırarak oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır. RFM ayrıca marginal adrenal fonksiyonu olanlarda Addison krizini precipite edebilir.

RFM idrar, gözyaşı, ter ve diğer vücut sıvıları içine ekstrete edilir ve bu sıvıları portakal rengine boyar.

Pirazinamid (PRZ)

Pirazinamid m.tuberculosis için asit çevrede bakterisidaldır. Hücre içindeki asit ortam nedeniyle ilaç makrofaj içindeki organizmalara aktiftir. Gastrointestinal sistemden tama yakın emilir ve serum konsantrasyonu oral alınımından 2 saat sonra pik düzeye erişir. Serum konsantrasyonu 20-25 mg/kg alındığında ortalama 30-50 ug/ml arasında olur. Tüm dokulara iyi penetre olur. BOS'a geçişi iyidir. pH 5.5'ta pirazinamid'in m.tuberculosis için minimal inhibitör konsantrasyonu 20 ug/ml'dir.

Tablo 1 Tüberküloz İlaçlarının çocuk ve erişkinler için dozları ve kullanma yolları

Kullanılan İlaç ve Tedavi Şekli	Çocuk ve Erişkinler için Kullanılan İlacın Dozu
Isoniazid	Çocuk; 5 mg/kg (Maksimum 300 mg)
Günlük (oral)	Erişkin: 300 mg
intermittent (oral)	Çocuk ve Erişkin: 15 mg/kg (Maksimum 750 mg) (Birlikte 10 mg pyndoxine)
Kemoprofilaksisi (oral)	Çocuk ve Erişkin: 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/gün)
intravenöz	Çocuk: 100-200 mg/gün Erişkin: 200-300 mg/gün
Ritampicin	
Günlük (oral)	Çocuk: 10 mg/kg (Maksimum 600 mg) Erişkin: Ağırlık 50 kg'dan az ise 450 mg Ağırlık 50 kg'dan fazla ise 600 mg
Intermittent (oral)	Çocuk ve Erişkin: 600 mg
Pyrazinamide	
Günlük (oral)	Çocuk: 35 mg/kg Erişkin: Ağırlık 50 kg'dan az ise 1.5 gr Ağırlık 50-75 kg ise 2.0 gr Ağırlık 75 kg üzerinde ise 2.5 gr
Streptomycin	
Günlük (I.M.)	Çocuk: 10 mg/kg (Maksimum 750 mg) Erişkin: 40 yaşın altında: Ağırlık 50 kg'dan az ise: 750 mg Ağırlık 50 kg'dan çok ise: 1.0 gr 40-60 yaşlarında 750 mg 60 yaş üzerinde 500 mg
Ethambutol	
Günlük (oral)	Çocuk ve Erişkin: ilk 2 ay 25 mg/kg Daha sonra 15 mg/kg
Thiacetazone	
Günlük (oral)	Çocuk: 4 mg/kg (Maksimum 150 mg) Erişkin: 150 mg
PAS	
Günlük (oral)	Çocuk: 300 mg/kg Erişkin: 10-12 gr
Ethionamide ve Prothionamide	
Günlük (oral)	Ağırlık 50 kg'dan az ise 750 mg Ağırlık 50 kg'dan çok ise 1.0 gr
Cycloserine	
Günlük (oral)	500-700 mg
Kanamycin, Viomycin ve Capreomycin (M)	Strentomycin gibi uygulanır.

En önemli yan etki hepatik hasardır. Yalnızca 2 ay kullanıldığında, 15-30 mg/kg günlük dozda INH+RFM rejimine eklendiğinde bu hasar az görülür.

Pirazinamid pirazonic aside metabolize olur, bu metabolit ürik asidin renal sekresyonunu inhibe eder. Böylece artraljiye karakterize hiperürisemi ortaya çıkar. Ancak akut gut sık değildir. Deri döküntüleri ve gastrointestinal tolerans da görülebilir.

Ethambutol (EMB)

EMB genellikle m.tuberculosis için bakteriyostatiktir. intermittant tedavide yüksek doz verildiğinde bakteriyostatik etkiye sahip olabilir. 15 mg/kg olarak alınınca serum pik düzeyi 4 ug/ml olur ve bu düzeye 2-4 saat sonra ulaşır. Renal fonksiyonu normal kişilerde serumdaki yarı ömrü 4 saattir. Renal yetmezlikte bu süre uzar ve Haç birikimi olur.

invitro ortamda 1-5 ug/ml konsantrasyonlarda etkilidirler. BOS'a geçişi meningeal inflamasyon olsa da düşüktür.

EMB'un en iyi bilinen ve en ciddi yan etkisi retro-bülber nöritlerdir. Bulanık görme, santral skotom, yeşil-kırmızı renk körlüğü şeklinde semptom verir. Bu komplikasyon doza bağımlı olup, günlük 15 mg/kg dozda alanların sadece %10'unda gelişir. Oysa 25 mg/kg günlük doz alanlarda bu risk artar. Renal yetmezlikli hastalarda muhtemelen serum konsantrasyonu arttığından oküler komplikasyonların sıklığı artar. Hastalar görmeye en ufak bir bozuklukta bile haber verecek şekilde bilgilendirilmelidir. Çocuklar ve gençlerde görme bozukluğu ve kırmızı-yeşil renk ayırımında bozukluk konusunda dikkatli olunmalı, mümkünse alternatif ilaçlar tercih edilmelidir.

Streptomycin (SM)

SM alkali ortamda bakterisidal bir ilaçtır. GİS'ten emilmediği için parenteral olarak verilmelidir, intramüs-küler uygulamadan 1 saat sonra serum pik konsantrasyonuna ulaşır. 15 mg/kg dozla pik konsantrasyon düzeyi 40 ug/ml olur. invitro olarak 8 ug/ml düzeyde çoğu m.tuberculosis suşlarını inhibe eder. Kandaki yarı ömrü 5 saattir. Renal yoldan tamamiyle atılır. Renal yetmezlikli hastalarda dikkatli kullanılması ve dozun azaltılması gerekebilir, ilaç dokulara iyi penetre olur, hücre membran penetrasyonu iyi olmadığından intrase-lüler konsantrasyonu düşüktür. Meningel inflamasyon olduğunda BOS'a geçebilir.

En önemli yan etkisi ototoksitesidir. Genellikle vertigo, işitme kaybı şeklinde ortaya çıkar. Diğer ototoksik ajanlarla birlikte kullanım halinde ototoksitesite irreversibl olabilir. Kanamycin ve kapreomycin'e göre daha az nefrotoksiktir. Daha önce renal yetmezliği olanlarda veya diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte alındığında renal toksitesite artar. Ototoksit ve nefrotoksitesite kümülatif doz ve serum pik konsantrasyonları ile ilgilidir, 60 yaşın üzerindeki hastalarda sık görülür. Total doz diğer terapötik ajanlar olmaksızın 120 gri geçmemelidir (Tablo 1 ve 2).

B.Sekonder İlaçlar**Sikloserine**

Siklosterine streptomices'ten elde edilen geniş spektrumlu antibiyotiktir, ilaca rezistans tüberkülozda ve nontüberküloz mikobakteride de kullanılır, ilaç GİS'ten emildikten 4-8 saat sonra serum pik düzeyine ulaşır (25-30 ug/ml). Doku ve sıvılara geçişi iyidir. BOS ve anne sütüne dağılır. Primer atılım yeri böbreklerdir.

En sık ve ciddi yan etkisi doza bağlı santral sinir sistemi etkileridir. Bu etkiler depresyon, psikoz, konvülsiyon, periferik nöropati ve vertigodur. Genellikle 500 mg/gün dozdan fazla ilaç alanlarda ve alkoliklerde sık-tır. Antikonvülzanlar ve sedatiflerle bu etkiler kontrol altına alınabilir.

İlacın dozu oral 2'ye bölünmüş olarak 1 gr/gün'dür. Renal fonksiyonlar ve kan sayımı takip edilmelidir.

Etlonamid

Mycobakterin tuberculosis için bakteriostatiktir ve ilaca rezistan Tbc'de kullanılır. GİS'den kolayca emilir. 1 gr dozu alımından 3 saat sonra pik konsantrasyona ulaşılır. Pik konsantrasyon 9 ug/ml'dir. Ancak hastalar 500 mg/gün'den yüksek dozu tolere edemez, ilaç vü-cuda geniş bir şekilde yayılır. Serum, BOS, doku düzeyleri yaklaşık aynıdır.

Tablo 2. Tüberküloz Haçlarının yan etkileri ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri

İlacın Adı	Yan Etkileri	Etkileştiği ilaçlar
Isoniazid	Periferik nöropati, hepatit, ateş, cilt döküntüleri, baş ağrısı, bellek bozukluğu, uykusuzluk, öfori, Konvulsiyonlar, SLE'ye benzer tablo, hemolitik ve aplastik anemi agranulositoz, artralji, jinekoma	Diphenylhydantoine Carbamazepine Oral antikoagulanlar Antiasitler
Rifampicin	Günlük tedavi esnasında; Bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı, diare, cilt döküntüleri, hepatit, idrar, ter, tükürük ve göz yaşının portakal-kırmızı olması, intermitten tedavide: Grip benzeri tablo (flu like syndrome), akut böbrek yetmezliği, trombositopeni ve purpura şok sendromu, akut hemolitik anemi	Oral antikoagulanlar Methadone Oral antidiabetikler Digitoxine Corticosteroidler Verapamil (oral)
Pyrazinamide	Hepatotoksitesite (doz ile ilişkili), ciltte kızarıklık ve ışığa aşırı duyarlılık, iştahsızlık, bulantı, kusma. Hiperürisemi, artralji, ateş	
Streptomycin	Bulantı, kusma, baş ağrısı, cilt döküntüleri, kulak çınlaması, baş dönmesi, ataksi ve sağırılık	
ETHambutol	Retrolbulber nöritis (doz ile ilişkilidir, görme keskinliğinde azalma ve alanında daralma ve körlük gelişir), cilt döküntüleri	
Thiacetazone	Bulantı, kusma, ciltte hipersensitivite, baş dönmesi, konjonktivit, hepatit, eritema multiforme, eksfoliatif dermatit, hemolitik anemi, agranulositoz	
Ethionamide Prothionamide	Bulantı, kusma, ağızda metalik tat	
PAS	Bulantı, kusma, cilt döküntüleri, ateş	
Cycloserine	Konfüzyon, intihar	
Carpeomycin Kanamycin Viomycin	Streptomycinde görülen yan etkiler	

En önemli yan etki GIS toleransızdır. Abdominal ağrı, bulantı, kusma olabilir, ilaç aynı zamanda hepatotoksik ve hayvanlarda teratojeniktir. ilaç alan hastalarda D.Mellitusda varsa DM tedavisini kontrol güç olabilir, ilaç ayrıca sikloserine benzer SSS etkileri de yapabilir.

Adult dozu ortalama bölünmüş dozlar halinde 500 mg/gün-1 gr/gün'dür. GIS yan etkileri dozu sınırlandırılabilir. Bazı otörler GIS yan etkileri için rektal supozituar vererek bu yan etkilerin azaltılabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu tür supozituarların rutin olarak kullanımı uygun değildir. Çocuklar ilacı daha iyi tolere eder. Çocuklar için önerilen doz 15-20 mg/kg/gün'dür.

Kapreomisin (KAP)

Streptomyces capreolusdan elde edilen polipeptid antibiyotiktir. GIS'den emilmez. Parenteral verilmesi gerekir. Renal yolla atılır. Pik serum konsantrasyonu 30 pg/ml'dir. intramüsküler 1 gr uygulamadan 1-2 saat sonra pik düzeye ulaşılır. Streptomisine dirençli M.Tüberkülosis suşları kapreomisine duyarlıdır.

En sık yan etki nefrotoksitesidir. iştme kaybıyla birlikte ototoxisite daha az sıklıktadır.

Adult dozu 1 gr/gün olup, 20 mg/kg/gün dozu aşmayacak şekilde İM enjeksiyonla uygulanır. Tedavinin ilk 2-4 ayı günlük verilir, daha sonra haftada 2 veya 3 kez uygulanır. Renal bozuklukta doz ayarlaması gerekir ve tedavi esnasında periodik olarak renal fonksiyon takibi yapılmalıdır.

Kanamisin

Kanamisin streptomyces kanamycetlusdan elde edilen bir aminoglikozid antibiyotiktir. Parenteral uygulanmalıdır. Myc.Tbc için kapromisinle kross rezistansı vardır. Majör yan etkileri nefrotoksitesite, ototoxisite ve nöromüsküler blokajdır. Adult dozu 15 mg/kg/gün (maximum günlük doz 1 gr'dır) İM veya İV uygulanır.

Para-aminosalisilik asid (PAS)

Tbc tedavisinde oral olarak kullanılan ilk ilaçtır. Myc.Tbc'e bakterostatiktir. Diğer ajanlara sekonder direnç gelişimini önlemek için kullanılır.

ilaç oral alınır, emilimi iyidir. Pik serum düzeyi 75 ug/ml (MIK konsantrasyonu). Bu düzeye 4 gr doz alındıktan 1-2 saat sonrasında ulaşılır. GIS'de yan etki sıklığı oldukça yüksektir. Hastaların %5-10'da hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkar. Günlük doz 10-12 gr/gün'dür.

Tiasetazon

Bakteriostatiktir ve diğer ilaçlara sekonder direnç gelişimini önlemek için yardımcı tedavi olarak verilir. Yaygın olarak kullanılmaz. Ancak pahalı değildir. Daima INH ile birlikte 2.5 mg/kg (en fazla 150 mg) dozda alınır. Bu doz erişkin ve çocuklar için aynıdır, intermitan tedavi dozu bildirilmemiştir. En sık yan etki GIS intoleransızdır. Vestibuler bozukluk da sıklıktadır. Streptomisine

bağlı ototoksitesiteyi potansiyalize eder. Sıklıkla önemsiz küçük döküntülere de neden olur. Hipersensitivite reaksiyonları (exfoliyatif dermatit, Stevens Johnson Sendromu) toxlk epidermal nekrolizis hatta ölüme bile götüren yan etkilerindedir. HIV ile infekte kişileri teşhis etmede cilt biopsisi önemli olduğundan HIV'le infekte olduğu şüpheli kişilerde tiasetazon kullanılmamalıdır (WHO, 1992). Diğer toxlk reaksiyonlar hepatit, kemik iliği depresyonu (trombositopeni ve agranülositoz)'dur.

Tüberküloz tedavisinde kullanılan yeni ilaçlar ilaca rezistant tüberküloz konusunda işlenmiştir.

III. AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNDA STANDART TEDAVİ REJİMLERİ

Bugün tüberküloz kemoterapisi, yukarıda belirtilen özelliklere dikkat edilmek kaydıyla 6-9 aylık kısa süreli tedaviler şekline dönüşmüştür. INH ve RFM çekirdek teşkil etmek üzere, birçok kısa süreli tedavi protokolü uygulanabilmektedir. Bakteriyel direnç ya da ciddi yan etki olmadığı sürece, INH tüm rejim boyunca kullanılmalıdır. Bunun da ötesinde 12 ayın altındaki rejimlerde INH ve RFM kombine edilmeli ve en az ilk iki ay birlikte kullanılmalıdır. Sekiz ayın altındaki rejimlerde, INH ve RFM tedavi süresince kullanıldıklarında etkinlik artmaktadır. Dokuz ayın altındaki rejimlerde, ilk iki ay tedaviye PRZ'in de katılması ile etkinlik daha da fazlaşmaktadır. PRZ'in iki ayın üzerinde kullanılmasının ilave bir yararı saptanmamıştır. Yine ilk iki ayda PRZ yerine EMB ya da SM seçilmesi önerilmemektedir. RFM ve PRZ sterilizasyonda esas rol oynayan ilaçlardır.

Son araştırmalara göre; standart tedavi için iki önemli alternatif ileri sürülmektedir, ilk 2 ay INH+RFM+PRZ ve sonraki 4 ay INH+RFM kombinasyonu, özellikle INH direncinin yüksek bulunduğu bölgelerde bu kombinasyona ilk iki ay EMB ya da SM ilave edilebilir. Bu rejimle relaps sıklığı %1.6 olarak bulunmuştur. Dokuz ay boyunca INH ve RFM'in birlikte kullanıldığı rejimde ise relaps %2'nin altında çıkmıştır. Her iki rejimle de, haftada iki gün ya da üç gün şeklindeki intermitan uygulamalarda aynı sonuçlar alınmıştır. Yalnız ilaç direncinin olduğu durumlarda intermitan tedaviden kaçınılmalıdır.

Dokuz aylık INH+RFM rejimi 6 aylık INH+RFM+PRZ (2)/INH+RFM (4) rejimi ile 1451 olguyu kapsayan bir çalışmada karşılaştırıldığında; 6 aylık rejimde bakteriyolojik dönüşümün daha önce olduğu yalnız bu rejimde hepatotoksik olmayan yan etkilerin daha sık izlendiği gösterilmiştir. Altı aylık rejimde süre daha kısa olduğundan hasta uyumu daha iyi sağlanmaktadır. Her iki rejimde de relaps sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine INH, RFM, PRZ'i tek bir tablet içerisinde bulunduran preparatlardan kullanılanlarda sterilizasyon etkisi, bu ilaçları ayrı ayrı preparatlar halinde kullanımlara nazaran daha önce izlenmiş, yalnız yan etkiler daha fazla görülmüştür. Kombine preparatlarda

Bu tedavi planlanırken esas olan tedavi öncesi yeterli 3 balgam örneğinin alınması ve gerçekten kültürlerinin negatif olmasıdır. Eğer herhangi bir şekilde balgam yeterliliğinden şüphe varsa standart tedavi rejimi daha akıllıca olur,

B. İlaç Rezistansı

(Ayrı bir konu halinde işlendi)

C. Extrapulmoner Tüberküloz

Özellikle HIV enfeksiyonu nedeniyle son zamanlarda artış göstermiştir. Tedavi prensipleri aynıdır. Klinik çalışmalar çok çeşitli değilse de 8-9 aylık kısa süreli rejimlerin etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Bakteriyolojik değerlendirme sınırlıdır. Tedaviye yanıt klinik ve radyolojik bulgulara dayanmalıdır.

Lenfatik Tüberküloz

Kısa süreli rejimler tümüyle memnuniyet vericidir. 6-9 aylık standart tedavi rejimleri verilebilir. Tedavi sırasında yeni lenfadenopatiler çıkabilir veya önceki boyutuna göre artış olabilir. Hastaların 1/3'ünde rezidüel lenfadenopati tedavi bitimine rağmen devam edebilir. Bunların hiçbiri yetersiz tedaviyi göstermez. Rezidüel adenopatiler tedavi bitiminden sonra gerilemeye devam edecektir.

Plevra Tüberkülozu

(Ayrı bir konu halinde işlendi)

Renal Tüberküloz

Genellikle 6-9 aylık standart tedaviler kullanılır, ilerlemiş hastalıkta cerrahi yaklaşımlar gerekebilir. Tedavi takibinde üroloji ile konsültasyon yapılmalıdır.

Kemik ve Eklem Tüberkülozu

6-9 aylık kısa süreli tedavinin gerçekten efektif olduğunu gösteren bir çalışma vardır. Spinal tutulumda (Pott hastalığı) özellikle yetişkinlerde optimal tedavi olarak cerrahi girişimi gerektirmesine rağmen bu ihtiyaç çok sık görülmez, medikal tedavi başarılı sonuçlar sağlayabilir.

Meningeal Tüberküloz

Tüberküloz menenjitte 6-12 aylık kısa süreli tedavinin etkinliği gösterilmiştir. Yine de otörler 12 aylık tedaviyi önerirler. Son çalışmalar kortikosteroidlerin inisiyayı eklemeyle önemli oranda fayda sağlandığını göstermiştir. Prognoz tedavinin başlangıç anındaki santral sinir sistemi disfonksiyonunun dönemine bağlıdır. Stage III hastada mortalite ve nörolojik ahras sıklığıdır. Stage I ve II'de kortikosteroid verilmesi komplikasyonları azaltır.

Miliyer Tüberküloz

Retrospektif çalışmalar vardır. Tanısı zor konur ve mortalite yüksektir. Yaşlılarda, immünyüpresyonla ilişkili

hastalıklarda, immünyüpresif ilaç alanlarda daha çok görülür. Tedaviye erken başlamak önemlidir, gerekirse tanı için invaziv girişimler denenmelidir. 9-12 süreli standart tedaviler önerilmektedir. Streptomisin başlangıç tedavisindeki yeri tartışmalı bulunmuştur

Perikardiyal Tüberküloz

HIV enfeksiyonlu kişilerde oldukça sık bir tutulumdur. Yapılan çalışmalarda kısa süreli (6-9 ay) standart tedaviler önerilmiştir. Kortikosteroid kullanımının cerrahi girişim gereksinimini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.

D. Özel Durumlarda Tedavi

Rena! Yetmezlik

Izoniazid, Rifampisin, pırazinamid gibi primer ilaçlar orta dereceli renal yetmezlikle oluşan dozda verilebilir. Ciddi renal yetmezlikte Izoniazid ve pırazinamid dozları yavaşça azaltılmış dozlarda verilmelidir. Böylece hemodiyaliz gereksinimi önenebilir.

Hem ethambüto! ve hem streptomisin renal klirens renal yetmezlikte azalır ve standart dozlarda toksik serum düzeyleri ortaya çıkar. Renal yetmezlikli tüberküloz hastalarında ilaçların serum düzeyleri izlenmeli ve azaltılmış dozlarda kullanılmalıdır, ikinci grup ilaçların dozu mutlaka azaltılmalı, kanamicin ve kapreomisine özellikle potansiyel renal hasar yaptıkları için dikkat edilmelidir.

Hepatik Hastalık

Hepatik hastalığı olanlar, da sıklıkla tüberküloz tedavisi gerekebilir. Bu hastalarda genellikle alkolizm ve intravenöz ilaç alışkanlığı olduğu için genel predispozisyon sonucu tüberküloz da gelişebilmektedir, Izoniazid, Rifampin ve pırazinamidin potansiyel hepatotoksik riski vardır. Ciddi hepatik bozukluğu olan hastalarda bu ilaçlar verildiğinde ilaçların metabolizması ve klirensine bağlı olarak kan seviyeleri yükselir.

Bazı vakalarda tüberküloz ciddiyeti ve hepatik bozukluğun derecesine göre ilaçların verilip verilmemesine karar verilir. Hafif tüberkülozu olan ve ciddi hepatik hastalığı olanlarda Etambutol ve Streptomisin tercih edilir. Ağır hepatik yetmezlik varsa bu iki ilacın dozu da azaltılmalıdır.

Silikozis

Silikozis tüberküloz basili ile enfekte kişilerde Tüberküloz hastalığı gelişmesi için potansiyel bir faktördür. Siliko kristalleri tarafından pulmoner makrofajlarda fonksiyon bozukluğu olduğu için aktif tüberküloz ortaya çıkar. Silikotüberkülozda 6 aylık kısa süreli standart tedavinin yetersiz olduğu bulunmuştur. Bu tür hastalarda tedavinin sterilizan dönemi uzun tutulmalı ve total süre en az 9 ay olmalıdır. İnisiyal dönemde pırazinamid verilmese Izoniazid, Rifampin kombinasyonu 12 ay verilebilir. Pnomokonyoz'un diğer tipleriyle birlikte olan tüberkülozda kısa süreli standart tedavi verilebilir.

50 rrtg INH, 120 mg RFM ve 300 mg PRZ birlikte tek bir tablet halinde bulunmaktadır. Bu tabletlerden hastanın ağırlığının her 10 kg için bir tablet verilmektedir. Bu preparatları en büyük avantajı, kolay uyum sağlanması ve monoterapinin önüne geçilmiş olmasıdır.

INH ve RFM'in birlikte kullanılmadığı durumlarda tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir. Alterne rejimler olarak ilk 2-3 ay SM'in ilave edildiği 18-24 aylık INH+EMB kemoterapisi, başlangıçtaki 4 ay boyunca RFM'in de katıldığı 12 aylık INH+EMB tedavisi, 12 aylık RFM+EMB tedavisi, ilk 2 ay INH+SM+Tiyoasetazon (TH) sonraki 10 ay INH+TH tedavisi sayılabilir. Son tedavi rejimi özellikle geri kalmış ülkeler için ucuz olması nedeniyle ile önerilebilir.

IV. TEDAVİYE CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Balgamda basil (ARB) pozitif olanlarda en azından 2-4 haftada bir balgamlar değerlendirilmelidir. ARB'nin balgamdan kaybolması, tedavinin başlangıçtaki etkinliğini gösteren en önemli kriterdir. RFM+INH ile tedavi görenlerde Tayın sonunda, balgamda ARB ve kültür negatifliği %50 iken, 3 aydan sonra bu oran %90'nın üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle en azından tedavinin 3.ayı tamamlanana kadar, balgam incelemelerine devam edilmelidir.

Üçüncü aydan sonra balgamı negatifleşmemiş hasta yeniden dikkatle değerlendirilmelidir. En sık neden; tedaviye uyulmaması veya ilaç direncidir. En son balgam örneğinden elde edilen organizmada, ilaç hassasiyet testi yapılmalıdır. Eğer bu mümkün değilse başlangıçta elde edilen organizma için aynı testler uygulanmalıdır. Direnç gösterilmediği sürece ya da yan etki ile sonuçlanmadıkça, başlangıçta uygulanan rejime sıkı gözlem altında devam edilmelidir. Başarısızlıkla sonuçlanan rejimlere hiçbir zaman tek Haç ilave edilmemelidir. Direnç söz konusu olduğunda, bu organizmanın hassas olduğu en az iki yeni ilaç tedaviye ilave edilmelidir. Birkez bakteriyolojik dönüşüm olduktan sonra, tedavi tamamlanana kadar balgam tetkikine gerek yoktur. Tedavi tamamlandığında, balgamda basil araması ve kültürü yinelenir. Tedaviye klinik olarak alınan cevapta önemlidir. Birinci ayın sonunda; ateş, kilo kaybı, öksürük sıklığı ve balgam çıkarma belirgin şekilde azalmalı ya da kaybolmalıdır. Fakat yine de 3 ay kadar sürebilen ateşe rastlanmaktadır.

Radyolojik takip, klinik ve bakteriyolojik takibe nazaran daha önemsizdir. Akciğer filmi tedavi bitimine ya da tedavi sırasında kliniğinde bir değişme izlendiğinde istenir. Buna karşın balgam İncelemeleri negatif, akciğer grafileri şüpheli olanlarda radyolojik takip gerekir. Takip araları hastanın kliniğine göre belirlenir. Tedavinin 3. ayında çekilen grafi ile, tedavinin etkin olup olmadığına karar verilebilir. Düzelleme izlenirse tedaviye rejim süresince devam edilir, tüberkülin pozitif olduğu halde radyolojide düzelleme izlenmezse, hasta 1 yıllık süre ile

INH korunmasına alınır. Antitübürekulo tedavi altında balgamları negatif olduğu halde, radyolojik görünümü ilerleyenlerde, tedaviye son verip başka patolojiler araştırılmalıdır.

Tedavi bitiminden sonra mümkünse hastaları relaps açısından 6-12 ay süre ile bakteriyolojik olarak incelemek yerinde olur.

V. YAN ETKİLERİN İZLENMESİ

Minör ilaç İntoleransı olan pekçok vakada hastalar tedavinin devamına razı edilebilir veya yan etkiler için semptomatik tedavi verilebilir. Rifampinin neden olduğu kaşıntıda antihistaminikler, piraznamidin neden olduğu artraljide salisilatlar verilebilir. Allopürinol pirazinamle bağlı artraljide etkili değildir.

Tüberküloz tedavisine bağlı en sık ve en ciddi toksisite hepatitdir. Yaşlılarda, alkoliklerde ve daha önce karaciğer hastalığı olanlarda bu yan etki siktir. Böyle hastalarda tedavi öncesi karaciğer fonksiyonlarına bakılması, periyodik blokimyasal çalışmalar yapılması, hepatotoksisite ile ilgili semptom ve belirtilerin aylık sorgulanması gerekmektedir.

Hepatik transaminazlarda artışa sahip pekçok asemptomatik hastada tedavi değişikliği gerekmez. Önemli olan AST'de normal limitin üst sınırının 3 katı artışı olduğunda INH kesilebileceğidir. Transaminazlar normale gelince INH tekrar başlanır, bu dönem başka ilaç verilmesine gerek yoktur, INH tekrar başlanınca hepatit rekürrensi görülebilir, kalıcı olduğu takdirde yine EMB verilebilir, Pekçor vakada bu değişiklik sonucu tedavi prensibinin uzatılması gerekebilir,

Rifampisin tek başına hepatoksite yapması sıkı değildir. Ancak INH ile beraber verilmesi halinde bu etki potansiyallze olur. Hepatit tablosu kolestatik sarılık şeklinde ise neden Rifampisindir. Anormalliğin derecesine bağlı olarak ilaç bırakılmalıdır.

Hepatotoksik görüntü ciddi boyutlarda ise (yüksek transaminazlar, ciddi hepatit) tüm ilaçlar kesilir. Klinik durum tüberküloz tedavisinin devamını zorunlu kılıyorsa Etambütöl ve Streptomisin verilebilir. Suçlu ilaç belirlenirse diğer ilaçlar teker teker eklenebilir.

Rifampisin tedavisi ile ilgili renal yetmezlik veya trombositopeni durumunda bu tedavi kontrendikedir.

Sonuç olarak tüberküloz tedavisine başlanmadan önce hepatik enzimler, billrubin, böbrek fonksiyonları (üre, kreatinin), tam kan sayımı, trombosit, ürikasit düzeyi bilinmelidir. Ayrıca etambütöl alacaklarda bazal görme muayenesi ve kırmızı-yeşil renk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

VI. ÖZEL KLİNİK DURUMLAR

A. Balgam Smear ve Kültürü

Negatif Akciğer Tüberkülozu

Kısa süreli tedavi yapılması mümkündür. INH+RFM (4 ay) verilir, ilk 2 ay Piraznomid eklenebilir.

Gebelik ve Laktasyon

Tüberküloz gebelik süresince medikal abortus indikasyonu oluşturmaz. Isoniazid, rifampin ve ethambutol güvenle verilebilir. Standart rejim Isoniazid ve Rifampisin'dir. Isoniazide direnç varsa ethambutol verilebilir. Pirazinamid'in teratojenitesi hakkında yeterli çalışma yoktur. Streptomisin fetüsle ototoksikite yapar ve gebelerde verilmez. Aminoglikozidler hariç diğer sekonder grup ilaçlarında teratojenitesi pek bilinmiyor.

Pekçok antitüberküloz ilaç anne sütüne az oranda geçer. Bununla birlikte bu geçiş infant için toksik düzeyde sayılmaz. Laktasyon döneminde antitüberküloz ilaçlar kontrendike değildir. Sütteki miktar çocuk için koruyucu düzey sağlamaz.

VII. TEDAVİYE UYUM

Tüberküloz tedavisinde esas çözülememiş problem tedaviye uyumun tam oturtulamamasıdır.

Gelişmiş ülkelerde tüberküloz kontrol servislerinde %20 hastada bu problem vardır. Bazı gelişmekte olan ülkelerde uygulanan demode programlar ve uzun süreli tedavilerde hastaların ancak %50'si tedaviyi tamamlamaktadır.

Bu durum geniş planda dünya çapında tedavinin yetersiz olması ve relapsına neden olan önemli bir faktördür.

Hastaların eğitim durumuna göre tedaviye devam edip etmedikleri izlenmeli, bazı kolaylaştırıcı tedbirler alınmalıdır (örn: Kombine preparatlar, intermitant tedavi vb.). Özellikle tedaviyi tamamen bırakmış hastalarda rutin hospitalizasyon gerekebilir.

Bu bağlamda ülkemizde de Verem Savaş Dispanserlerinin çalışma koşulları tekrar gözden geçirilmeli; etkili önlemler bir an önce alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Relchman Lee B, Hershfield Earl S. Tuberculosis. New York: Marcel Dekker, 1994:207-35.
2. Barnes PF, Barrows SA, Tuberculosis in the 1990s. Ann Intern Med 1993; 119:400-10.
3. Brausch LM, Bass JB. The Treatment of Tuberculosis Medical Clinics of North America 1993; 77(6):1277-88.
4. Kocabaş A. Tüberkülozda tedavi. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991.
5. Öger O, Karagöz T, Taze Tüberküloz olgularında kısa süreli tedaviler nasıl planlanmalıdır? T Klin Tıp Bilimleri Derg 1990; 10(4):321-7.
6. Artvinli M. Antitüberküloz ilaçlar, antibiyotikler. Akalın HE, ed. Ankara, 1994.
7. American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. Am J Respir CritCare Med 1994; 149:1359-74.
8. Perez-Stable EJ, Hopewell PC. Current Tuberculosis Treatment Regimens. Clin Chest Med 1989; 10(3):323-39.
9. Akkaynak S. Tüberküloz. Ankara, 1986.
10. Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Company, 1994.
11. Türkteş H. Tüberküloz Tedavisi. Yeni Tıp Dergisi 1990; 7(2):73-84,