

KİME TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ BAŞLANMALIDIR? YENİ OLGULARDA TEDAVİ İLKELERİ

Zeki KILIÇASLAN

Doğru bir tedavi önerilen ve ilaçlarını yeterli süre, düzenli olarak kullanan tüberküloz olgularının hemen hemen hepsi iyileşir. Burada tek sorun hastada bulunabilecek primer ilaç direncidir.

Tüberküloz tedavisinin amaçları şöyle sıralanabilir: 1) Olguların ölmesini önlemek, 2) Hastayı gelecekteki yaşamını en az etkileyecek, komplikasyonsuz bir şekilde iyileştirmek, 3) Dirençli tüberküloz basillerinin gelişmesini önlemek, 4) Hastanın özellikle ev içi temaslarını ve toplumu infeksiyondan korumak.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ NE ZAMAN YAPILMALIDIR?

Tüberküloz; uzun süreli, göreceli olarak pahalı, hastanın günlük yaşamını etkileyen ve ilaçların toksisiteleri nedeni ile hastaya zararlı olabilecek bir tedaviyi gerektiren hastalıktır. Dolayısıyla tedaviye sağlam tanı kriterlerine dayanılarak başlanmalıdır.

1. Balgam Yaymasında Aside Rezistan Basil Görülen BK (+) Olgular

Balgam yaymasında direkt değerlendirmede (en iyisi en az iki kere) aside rezistan basil görülen olgular (BK +) esas olarak bulaştırıcı olan ve toplumda infeksiyon zincirini devam ettiren olgulardır. Tüberküloz kontrolünde önemli bir hedef bu olguların en kısa zamanda saptanması, izolasyonu ve tedavi altına alınmalarıdır. Bu nedenle her akciğer tüberkülozlu olguda en az üç kere balgam tetkikinin yapılması ve BK (+) olguların hemen tedaviye alınması ve izolasyonu gereklidir. Öte yandan tüberküloz şüpheli, BK (-) fakat kültür sonuçları pozitif gelen olgular da tedavi altına alınır.

2. Tüberküloz Şüpheli Fakat Balgamda Direkt Tetkik Negatif, BK (-) Olgularda Ne Yapılmalıdır?

Öncelikle klinik ve radyolojik olarak akciğer tüberkülozu düşünülen, fakat balgam çıkaramayan olgularda örnek materyal elde edebilmek için eldeki tüm olanaklar kullanılmalıdır. Bir nebulizatör yardımı ile hipertonic tuzlu su buharı ile balgamın indüklenmesi en etkili yöntemdir. Balgam elde edilemeyen olgularda açlık mide suyu uygulanabilecek diğer bir yoldur. Olanakların olduğu yerlerde daha etkili yöntem fiberoptik bronkoskopidir. Bronkoskop aracılığı ile bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj (BAL), fırçalama ve gerekli olgularda bronş mukoza veya transbronşial akciğer biyopsileri tanıya varmakta kullanılacak araçlardır.

Bütün yöntemlerle tanıları doğrulanamayan fakat klinik ve radyolojik tüberküloz şüpheli olgularda hastanın klinik durumuna göre iki türlü davranılabilir(3).

2a- Klinik/Radyolojik Tüberküloz Şüpheli, BK (-), Ağır Olmayan Olgular

Bu olgularda bakteriyolojik ve/veya patolojik tanıya varmak için gerekli girişimlerden sonuç alınmadıysa, 3-4 hafta süre ile antibiyotik tedavisi yapılmalıdır. Tedavi sonunda hastanın akciğer radyolojisi kontrol edilmeli ve balgam tetkikleri tekrarlanmalıdır. Tedaviye rağmen radyolojik olarak kötüleşen olgulara, ayırıcı tanı için gereken diğer işlemlerden sonra tüberküloz tedavisi başlanıp izlenir. Radyolojik olarak

stabil kalan olguların ise tedavisiz şekilde klinik olarak izlenmesi gereklidir.

2b. Klinik/Radyolojik Tüberküloz Şüpheli, BK (-), Ağır Olgular

Bu olgular, çocuklarda veya erişkinlerde, milier veya menenjit tüberküloz gibi mortalite riski olan hastalar veya klinik/radyolojik ağır akciğer tüberkülozu bulguları olan fakat tanıları bakteriyolojik veya patolojik olarak doğrulanamayan olgulardır. Tüberküloz şüphesi olan immünsüpresif olgular da bu grup içine girmektedir. Bu olgularda başlangıçta tüberküloz tedavisi ile birlikte antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Eğer hastanın klinik ve/veya radyolojik bulguları bir iki hafta içinde düzelse hastanın tüberküloz olmadığına karar verilir ve tüberküloz tedavisi kesilip antibiyotik tedavisi yeterli sürede tamamlanır.

YENİ TÜBERKÜLOZ OLGULARINDA TEDAVİ İLKELERİ

1. Tedavinin Temel İlkeleri

Tüberkülozda yeterli bir tedavinin düzenlenebilmesi için aşağıdaki ilkelerin göz önüne alınması gerekir:

a) İlaç Direnci

Yaklaşık olarak mikobakterilerin 10^6 'sında bir spontan olarak izoniazide dirençli mutant gelişimi olur. Mikobakterlerin iki ilaca birden aynı anda direnç kazanabilmesi ise 10^{12} organizmada bir olasılık olarak kabul edilir. Bu da pratikte mümkün görünmez(5). O halde en az iki bakterisit ilaç birlikte kullanılmalıdır.

b) Bakteri Popülasyonları ve İlaçların Farklı Etkileri

Aktif tüberküloz lezyonlarında üç tip mikobakteri popülasyonu olduğu bildirilmiştir(5). En fazla basilin olduğu grup hızlı çoğalan hücre dışı basillerdir (A). Bunun dışında, solid kazeöz lezyonlar içinde yavaş yavaş veya intermittan olarak çoğalan basil grubu (B) ve makrofajlar içinde asit ortamda yine yavaş yavaş veya intermittan olarak çoğalan grup (C) bulunmaktadır. A grubu basiller ilaç direnci gelişiminden sorumlu iken B ve C grubu basiller nükslerden sorumludurlar(7).

Rifampisin üç popülasyona da etki gösterirken, isoniazid A ve asit pH'da çoğalan C grubu basillere etki göstermektedir. Pirazinamid sadece hücre içi basillere bakterisit etki göstermekte, streptomisin ise yalnız hücre dışı hızlı çoğalan basillere etki gösterebilmektedir(9).

c) Tedaviye Uyum

Günümüzde tüberküloz kontrolünde temel sorun, önerilen ilaçların hastalar tarafından düzgün şekilde kullanıldığına garanti altına alınamamasıdır.

Gerek ülkemizde gerekse gelişmiş veya az gelişmiş birçok ülkede tüberküloz hastalarının tedaviye uyumu oldukça düşüktür. Düzensiz tedavi, kronikleşme ve direnç gelişmesine neden olarak tüberküloz kontrolünde çok ciddi sonuçlar oluşturmaktadır. Hasta uyumunu artırmak için hastaların eğitilmesi, tüberküloz tedavi merkezlerinde çalışan hekim ve diğer sağlık çalışanlarının hastaların güvenini ve yakınlığını sağlayacak ilişkiler geliştirmesi esastır. Fakat bütün bunlara rağmen tüberkülozda tedavi uyumunu en iyi sağlayan yöntemin ancak direkt gözlem altında tedavi –Directly Observed Therapy (DOT)- olduğu anlaşılmış ve gerek Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gerekse Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarıyla Mücadele Derneği (IUATLD) tarafından temel tedavi takip yöntemi olarak önerilmektedir(4,8). Direkt gözlem altında

tedavinin başarılabilmesi, özellikle birinci basamak sağlık hizmetleriyle tüberküloz mücadelesinin entegrasyonunu gerektirmektedir.

2. İlaçlar

Tüberkülozda birinci seçenek ilaçlar; izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), etambutol (ETB) ve streptomisindir (SM). Nispeten ucuz, çok etkili ve göreceli olarak yan etkisi az olan bu ilaçlarla düzenli bir tedavi ile başarı şansı %100'e yakındır. İkinci seçenek ilaçlar etionamid-proinamid, p-aminosalisilik asit, sikloserin, kanamisin, amikasin ve kapreomisindir. Bu ilaçlar pahalı, etkileri daha az ve oldukça toksik ilaçlardır. Son yıllarda çok ilaca dirençli tüberkülozlu hasta sayısındaki artış yeni ilaç araştırmalarını hızlandırmış bazı deneysel ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Kinolon grubundan ofloksasin ve siprofloksasin, rifampisin türevlerinden rifapentin ve rifabutin, makrolidlerden roksitromisin ve β -laktamlardan amoksisilin-klavulanik asit bunların en önemlileridir.

Gerek ikinci seçenek ilaçların gerekse deneysel tüberküloz ilaçlarının kullanılmasına, çok ilaca dirençli tüberküloz olgularında (MDR-TB) ve bazı ciddi ilaç toksisitesi gösteren olgularda, deneyimli uzman hekimler tarafından karar verilmesi gereklidir.

3. Tedavi Protokolleri

Tüberkülozda başlangıç tedavisi toplumdaki ilaç direnci verilerine dayandırılmalıdır. Modern, kısa süreli tüberküloz tedavisi ilaç direncinin yaygın olmadığı ülkelerde başlangıç evresinde INH+RIF+PZA 2 ay ve idame evresinde INH+RIF 4 ay olarak önerilmektedir. Ülkemizde olduğu gibi primer INH direncinin %4'den fazla olduğu ülkelerde tedavinin başlangıç evresinde INH+RIF+PZA+ETB veya SM 2 ay, idame devresinde ise RIF+INH (direnç durumu bilinmeyen olgularda INH+RIF+ETB) 4 ay kullanılmalıdır(1,2,6,11). Eğer tedavinin tümü direkt gözetim altında yapılacaksa idame döneminde tedavi haftada iki gün intermittan şeklinde yapılabilir. Ülkemizde şu anda Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın önerisi nedeni ile bu tedavi protokolü toplam süre 9 ay şeklinde kullanılmaktadır.

WHO ve IUATLD tedavinin idame döneminde pahalılığı nedeniyle rifampisin kullanamayacak az gelişmiş ülkelerde tedavinin idame döneminde 6 ay süre ile INH+tioasetazon veya INH+ETB önermektedirler(10).

4. Özel Durumlar

a) İlaç Direnci

Direnç testlerinin başlangıçta her olguya yapılması idealdir, fakat bu gerçekleştirilmezse de özellikle eskiden tedavi görmüş olgularda ve dirençten şüphelenildiği zaman testler kesinlikle yapılmalıdır. Rifampisin direnci dışında herhangi bir ilaca karşı direnç diğer ilaçların düzenli bir şekilde kullanılması ile %95 oranında başarılı olarak tedavi edilir. Fakat rifampisin veya rifampisin+isoniazid direnci durumunda (MDR-TB) tedavi başarı şansı çok düşer. Bu olguların tedavisi konu ile ilgili merkezler tarafından özel olarak planlanmalıdır.

b) Akciğer Dışı Tüberküloz

Akciğer dışı tüberkülozda tedavi genel olarak akciğer tüberkülozundan farklı değildir. Tüberküloz lenfadenit ve kemik-eklem tüberkülozunda tedavinin 9 aydan daha uzun tutulmasında yarar olduğu bildirilmiştir. Konstriktif pèrikarditte ve özellikle kafa

içi basınç artışına yol açmış menenjit olgularında tedaviye steroidlerin eklenmesinin yararı olmaktadır.

c) Çocuklarda Tedavi

Çocuklarda da erişkinlerdeki temel tedavi ilkeleri uygulanmalıdır(1,2). Etambutolün optik nörit yan etkisini izleme zorlukları nedeni ile etambutol yerine streptomisin kullanılmalıdır. Aktif tüberkülozlu anneden doğan bebek, annenin kültürleri negatif oluncaya kadar izoniazidle tedavi edilmelidir. 2-3 ay içinde bebekte tüberküloz hastalığı tanısı konulmazsa tedavi kesilir.

d) Gebelik ve Emzirme

Gebelik sırasındaki tüberküloz küretaj indikasyonu doğurmamaktadır. Şimdiye kadar sadece sınırlı olguda streptomisin kullanımına bağlı anormallikler bildirilmiştir. Pirazinamidin teratojenitesi hakkında ise yeterli veriler yoktur. Diğer ilaçlar gebe hastalarda güvenle kullanılabilir. Anti-tüberküloz tedavi alan anneler çocuklarını emzirebilirler.

KAYNAKLAR

- 1- American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, *Am Rev Respir Dis* 134:355 (1986).
- 2- CDC: Initial therapy for tuberculosis in the area of multidrug resistance. Recommendations of the eliminations of tuberculosis, *MMWR* 42(7):1 (1993).
- 3- Crofton J, Horne N, Miller F: *Clinical Tuberculosis*, MacMillan, London (1992).
- 4- Enarson DA: The international union against and lung disease model. National Tuberculosis Programmes (editorial), *Tuber Lung Dis* 76:95 (1995).
- 5- Grosset J: Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis, *Clin Chest Med* 1:231 (1980).
- 6- International Union against Tuberculosis and Lung Diseases: Anti-tuberculosis, regimens of chemotherapy. Recommendation from the committee on treatment of IUATLD, *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 63:60 (1988).
- 7- Iseman MD, Madsen LA: Drug resistant tuberculosis, *Clin Chest Med* 10:341 (1989).
- 8- Kochi A: The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization, *Tubercle* 762:1 (1991).
- 9- Mitchisson DA: Basic mechanism of chemotherapy, *Chest* 76 (Suppl):771 (1980).
- 10- *Tuberculosis Guide for High Prevalence Countries*, 4. baskı, IUATLD, Paris (1996).
- 11- World Health Organization Tuberculosis Unit, Division of Communicable Diseases: Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in National Tuberculosis programmes, *WHO/TB* 91:1 (1991).