

TÜBERKÜLOZDA ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ VE YENİDEN TEDAVİ

Özlen TÜMER

ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ

Hamilelikte tüberküloz tedavisi

Tüberküloz tedavisine başlamadan önce hastanın hamile olup olmadığını öğrenmek önemlidir. Ancak tüberküloz medikal abortus endikasyonu değildir. Tüberküloz ilaçlarının çoğu hamilelik sırasında güvenle kullanılabilir. Yalnız streptomisin (SM) bir istisnadır; fetusa ototoksik etkisinden dolayı hamilelerde kullanılmamalıdır. Hamileler için önerilen tedavi izoniyazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB)'den oluşan standart tedavidir. Hamile hastaya hamileliğin selameti açısından başarılı bir standart tedavinin önemi açıklanmalıdır. Hamilelik döneminde tedavisiz kalan tüberküloz, hasta için çok daha vahim sonuçlara yol açabilir (1,7).

Emzirme sırasında tüberküloz tedavisi

Tüberküloz hastalığı olan ve emziren bir kadın tam süre tedavi almalıdır. Zamanında ve uygun bir tedavi mikrobu bebeğe geçmesini önlemenin en iyi yoludur. Tedavi altında iken emzirmenin bir sakıncası yoktur. INH ve RIF anne sütüne geçerler, ancak doz olarak ne koruyucu, ne tedavi edici, ne de toksik etkiye ulaşabilirler. Anne ve bebek birlikte kalabilirler, bebek INH kemoprofilaksisine alınır ve iki ay sonra tüberkülin testi negatif bulunursa BCG aşısı yapılır (8).

Oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda tedavi

Rifampisin oral kontraseptiflerle etkileşime girer. Kontraseptiflerin etkinliği azaldığı için koruyuculuğuna güvenilemez. Bu nedenle tüberküloz tedavisi altındaki kadınların korunma yöntemi olarak oral kontraseptifler dışında bir yöntem başvurmaları önerilir. Ya da daha yüksek doz östrojen (50 µg) içeren haplardan kullanılmalıdır.

Karaciğer hastalığı olan hastalarda tüberküloz tedavisi

Hepatit virus taşıyıcıları, geçirilmiş akut hepatit öyküsü olanlar ve aşırı alkol kullananlarda herhangi bir klinik bulgu yoksa standart kemoterapi uygulanır.

a. Kamatlanmış kronik karaciğer hastalığı

Rifampisin ve izoniyazid ile birlikte EMB ve SM gibi iki hepatotoksik olmayan ilaç, 8 aylık bir tedavi olarak verilebilir. Alternatif olarak SM, INH ve EMB'dan oluşan başlangıç fazını takiben 12 aya tamamlanacak şekilde INH ve EMB ile devam fazı sürdürülebilir. Karaciğer hastalığı olanlar pirazinamid kullanmamalıdır. Bu nedenle önerilen rejimler şunlardır:

2 ay SM+INH+RIF+EMB / 6 ay INH+RIF veya
2 ay SM+INH+EMB / 10 ay INH+EMB (1)

b. Akut viral hepatit

Bir hastanın aynı anda hem aktif tüberküloz, hem de akut hepatit geçirmesi pek sık rastlanılan bir durum değildir. Klinik değerlendirme gereklidir. Bazı olgularda akut hepatit iyileşinceye dek tüberküloz tedavisi ertelenir. Akut hepatit sırasında tüberküloz tedavisi gerekli ise SM ve EMB kombinasyonu hepatit düzelinceye dek maksimum 3 ay süreyle

verilir. Daha sonra hasta 6 ay INH ve RIF kullanır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi

INH, RIF ve PZA ya tamamen safra yoluyla atılır veya zararsız metabolitlere dönüşerek atılır. Bu ilaçlar renal yetmezlikli hastalara normal dozda verilebilir. Ağır renal yetmezlikte INH'a bağlı periferik nöropatiye engel olmak için piridoksin verilmelidir. SM ve EMB böbrek yoluyla atılır. Eğer böbrek fonksiyonları monitorize edilebiliyorsa düşük dozlarda verilebilirler. Thioasetazon kısmen idrar yoluyla atılır. Terapötik dozla toksik doz birbirine çok yakın olduğu için böbrek yetmezliği olanlarda verilmemesi tercih edilir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz uygulaması, ilaçların atılımı üzerine etkilidir ve bu nedenle doz ayarlamasını gerekli kılar (10). En güvenilir rejim:

2 ay INH+RIF+PZA / 6 ay INH+RIF (1).

HIV (+) olanlarda veya AIDS'li hastalarda tüberküloz tedavisi

Standart kemoterapi uygulanır. İnfeksiyöz tüberküloza maruz kalan HIV (+) kişilerde hızla klinik tüberküloz gelişebildiği için tüberküloz hastaları kültürleri negatifleşinceye dek HIV (+) kişilerden uzak tutulmalıdırlar. Hastaların çoğu standart tedaviye iyi yanıt verse de son yıllarda giderek artan bir oranda nöks ve çok ilaca direnç bildirilmektedir. Bu nedenle hastaların tedaviye yanıtının ilk aylarda yakından izlenmesi gerekir. Tedaviye yanıt verenlerde standart tedavi yeterli olmaktadır, ancak yine de her olgu kendi başına değerlendirilmelidir (4).

Rifamisinler (rifampin ve rifabutin) HIV proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını hepatic P450 sitokrom oksidazların induksiyonu yoluyla hızlandırır. Bunun sonucu olarak proteaz inhibitörleri subterapötik seviyelerde kalabilir. Ayrıca proteaz inhibitörleri rifampinin birikmesine neden olmakta, böylece hepatotoksisite riskini arttırmaktadır. Bu nedenle proteaz inhibitörleri ile tedavi edilmesi düşünülen hastalarda tedavinin tüberküloz tedavisi bittikten sonra yapılması uygundur (5).

Diyabetik hastalarda tüberküloz tedavisi

Diyabetiklerde tüberküloz hastalığı daha sık ve genellikle yaygın bir hastalık olarak görülür. Standart kemoterapi uygulanır. Rifampisinin oral antidiyabetiklerin kan seviyesini düşürdüğü akılda tutulmalıdır (10).

Bilinci kapalı hastanın tedavisi

Görme keskinliği değerlendirilemediği için EMB verilemez. Diğer ilaçlarla standart tedavi uygulanır. RIF şurup olarak, INH ve PZA tabletleri de ezilerek nazogastrik tüp yoluyla verilebilir. RIF ve INH intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir (ülkemizde henüz bulunmamaktadır). SM intramusküler olarak yapılır (10).

Primer ilaç direncinde tedavi prensipleri

İlk kez tedavi olan bir tüberküloz hastasının duyarlılık testlerinde direnç saptanabilir. Hastanın ilaçları bu sonuçlara göre değiştirilmemelidir, standart tedavi sürdürülmelidir. Yapılan çalışmalar çok ilaca direnç olmadığı sürece primer dirençli hastaların çoğunun standart tedavi ile düzeldiğini ve kültürlerinin negatifleştiğini göstermiştir (6).

İlaça bağlı hepatotoksisitede tedavi

Tedavinin başında enzimlerde hafif bir yükselme sıklıkla saptanır. Tedaviye bu durumda ara verilmez. Ancak ilaçlara bağlı toksik hepatitin ölüme yol açabileceği unutulmamalı ve bu nedenle hastanın yakınması olduğunda, riskli hastalarda (alkolik, hepatit geçirmiş v.b.) enzim kontrolleri yapılmalıdır. Enzimler 5 katın üstüne çıktığında ve hastanın klinik bulguları olduğunda ilaçlar kesilir. Enzimlerin tekrar normal seviyeye dönmesi beklenir. İlaçlar tam doz ve hepsi birden veya tek tek dozu artırılarak tedaviye yeniden başlanır (Ayrıntılar için bakınız ANKEM Derg 12: 378, 1998).

TÜBERKÜLOZDA YENİDEN TEDAVİ

Kimlere yeniden tedavi uygulanır?

WHO'nun yeni sınıflamasında yeniden tedavi, kategori II'de ele alınmıştır (Tablo). Buna göre nüks olan olgular, tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmiş olgularla tedaviye ara verip dönenler yeniden tedaviye alınır (Açıklamaları tüberküloz terminolojisi başlığı altında yapılmıştır).

Başlangıçta yayma negatif olarak kabul edilmiş ve kategori III olarak tedaviye başlanmış hastalar ikinci ayın sonunda balgam yayması pozitif ise yeniden değerlendirilmeli ve kategori II olarak tedavi edilmelidir.

Tedaviyi başarıyla tamamlayan hastaların % 1-5 oranında nüks ettikleri yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca kontrol altına alınamayan diyabet hastalarında, HIV (+) hastalarda ve malabsorpsiyonu olan hastalarda (mide operasyonlu v.b.) nüks oranı yüksektir.

Tablo. Yeniden tedaviyi ilgilendiren kategoriler (1).

TÜBERKÜLOZ TEDAVİ KATEGORİSİ	TÜBERKÜLOZ HASTALARI	ALTERNATİF TB TEDAVİ REJİMLERİ	
		BAŞLANGIÇ FAZİ (GÜNLÜK veya HAFTADA 3 KEZ)	IDAME FAZİ
II	Yayma pozitif akc,tb Nüks Tedavi başarısızlığı Tedaviye ara verip dönen	2 ay INH+RIF+EMB+PZA+SM / 1 ay INH+RIF+PZA+EMB	5 ay INH+RIF+EMB
IV	Kronik olgu (gözlem altında yapılmış bir yeniden tedaviden sonra hâlâ balgamı pozitif hasta)	UYGULANAMAZ ÖZEL MERKEZLERDE TEDAVİ EDİLİR.	

Tedavi başarısızlığı nedenleri

- Kullanılan ilaç sayısı yetersiz, ilaç dozları düşük olabilir.
- Tedavi süresi doktor tarafından kısa tutulmuş olabilir.
- Hasta ilaçlarını kendisi kesmiş olabilir. Hastalar özellikle tedavinin 2. ayından sonra kendilerini iyi hissetmekte, kilo almakta ve "ben iyileştim" düşüncesiyle tedavisini kesmektedir.
- Hastada primer çok ilaca direnç söz konusu olabilir.

Yeniden tedavi rejimi INH+RIF+PZA+EMB+SM'in 2 ay kullanılmasını takiben 1 ay INH+RIF+PZA+EMB ile başlangıç fazının tamamlanıp, bundan sonra 5 ay süre ile INH+RIF+EMB kullanılmasını öngörmektedir.

Önceden tedavi görmüş hastalarda kazanılmış ilaç direncinin ortaya çıkması olasıdır. Bu hastalar yeni hastalara göre daha sık oranda en azından INH'a dirençli basiller çıkarırlar.

Tedavinin takibi

Hasta başlangıç fazında hâlâ etkin olan en az 2 ilaç kullanır. Böylece dirençli basillerin canlı kalma ve çoğalma riski azaltılmış olur.

Balgam tetkikleri tedavinin 3. ayında, 5. ayında ve 8. ayında (yeniden tedavinin sonu) yapılır. Eğer hasta 3. ayın sonunda yayma pozitif ise dördüncü başlangıç tedavisi 1 ay daha uzatılır. Balgam 4. ayın sonunda tekrar incelenir. Balgamda pozitiflik devam ediyorsa duyarlılık testleri istenerek idame tedaviye geçilir (1). Hasta kullandığı ilaçların 2 veya daha

fazlasına karşı dirençli çıkarsa bir referans merkezine sevk edilir. Eğer duyarlılık testleri yapılmıyorsa 5 ay sonuna kadar tedavi sürdürülür. Balgam pozitifliği devam ederse hasta dirençli kabul edilerek sevk edilir.

Yeniden tedavi rejimini tamamladıktan sonra hâlâ basil çıkaran hastalar kronik olgu olarak kabul edilirler. Bu hastalar çoğunlukla çok ilaca dirençli basil çıkaran hastalardır ve dirençli hastaların tedavisinde uzmanlaşmış merkezlerde ele alınmalıdır.

Ülkemizde WHO'nun son önerileri doğrultusunda hazırlanan kılavuzda tedavi başarısızlığı kronik olgularla beraber ayrı bir kategori olarak ele alınmıştır. Tedavi başlangıcından sonra 5. ayda balgamı müsbet olan ve ilaçları kullandığından emin olduğumuz hastaya yeniden tedavi başlamak yerine bu hastalarda çok ilaca direnç gelişmiş olma olasılığı yüksek olduğu için hastaların doğrudan bu konuda ihtisaslaşmış bir merkeze gönderilmeleri uygun görülmüştür.

İlaç duyarlılık testlerinin tedavinin takibindeki yeri

İlaç duyarlılık testlerinin en iyi merkezlerde dahi yapılırsa güvenilirliklerinin düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (9). Bu nedenle test sonuçlarına bakılarak tedavinin başındaki bir hastada asla tedavi değişikliği yapılmamalıdır.

Çok ilaca dirençli tüberküloz (MDR-TB) kavramı ve tedavi prensipleri

MDR basiller en azından isoniyazid ve rifampisine dirençli olan basillerdir. Bu iki ilaç antitüberkülo tedavinin ana ilaçları olduğu için çok ilaca direnç, bakteri direncinin en ağır formudur. Birçok ülkede bu nedenle tüberküloz kontrolünde MDR-TB önemli bir endişe nedenidir.

İlaç direncinin diğer formları gibi MDR-TB fenomeni de insan yapımıdır. Kemoterapinin düzenlenmesi veya ilaç tedariki veya tedavinin takibi ya da hastanın ilaçları kullanımı aşamalarında yapılan insan hataları sonucu dirençli basiller oluşmaktadır (1).

Klinik ve bakteriyolojik bulguları sonucu çok ilaca dirençli olduğu kabul edilen hastanın tedavisi yeniden düzenlenir. Bu yeni tedavinin dirençli tüberküloz için referans hastanesi kabul edilen merkezlerde bir konsey tarafından belirlenmesi uygundur. Dirençli tüberküloz ile ilgili olmayan ve referans merkezlerinde çalışmayan uzmanların MDR-TB tedavisini üstlenmelerinin sakıncalı olduğu WHO tarafından da bildirilmiştir.

Yeni tedavi planlanırken hastanın geçmişteki tedavilerinin ayrıntılı şekilde sorgulanması önemlidir. Yeni tedavide basillere etkili en az 3 ilacı içeren 5-6 ilaçtan oluşan bir rejim planlanır. Hastanın balgamı negatifleştikten sonra etkili en az 3 ilaçla 18-24 ay tedavi sürdürülür (2). Dirençli tüberküloz hastalarının bulaştırıcı oldukları bilinmektedir, bu nedenle uzun süreli hospitalizasyonları ve ayaktan tedavinin mutlaka doğrudan gözlem altında yapılması gereklidir. MDR-TB tedavisinde kullanılan ikinci grup ilaçların (amikasin gibi aminoglikozidler, ofloksasin, siprofloksasin, etionamid, sikloserin, PAS v.b.) yan etkileri daha fazla olduğu için hastanın tedaviye uyumu da daha zor olmaktadır. Ancak başka tedavi şansı olmayan hastanın mutlaka tedavisini gözlem altında sürdürmesi gerekmektedir.

Hastaların çoğu etkili bir kemoterapiye yanıt verir. Ancak tüm majör ilaçlara dirençli olan olgular ve tedavi başlangıcından sonraki ilk 3 ay içinde kültür pozitifliği devam edenlerin prognozu iyi değildir. Bu hastalar cerrahi müdahaleden yarar görebilirler (3). Rezeksiyondan sonra tedavi 18 ay daha sürdürülmelidir.

Sonuç olarak kronik olguların, tedavi başarısızlığı olarak tanımlanan olguların tedavisi çok uzun, zahmetli ve pahalıdır ve ne yazık ki yüz güldürücü de değildir. Ayrıca bu hastalar ölüncüye dek çevrelerine ve topluma dirençli basilleri bulaştırırlar. Bu problemi çözenin tek yolu hastaların ilk kez tüberküloz tanısı aldıklarında tam tedavi almalarını sağlamaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Crofton J, Chaulet P, Maher D, Grosset J, Harris W, Horne N, Iseman M, Watt B: *Global Tuberculosis Programme. Guidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis*, World Health Organisation, WHO/TB/96.210 (Rev. 1), Geneva (1997).
- 2- Iseman M D: Treatment of multidrug resistant tuberculosis, *N Engl J Med* 328: 781 (1993).
- 3- Iseman M D, Madsen L, Goble M: Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug resistant Mycobacterium tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 141: 623 (1990).
- 4- Joint Statement of American Thoracic Society and Centers For Disease Control: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1359 (1994).
- 5- McGregor M M, Olliaro P, Wolmarans L: Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1462 (1996).
- 6- Mitchison D A, Nunn A J: Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 133: 423 (1986).
- 7- Snider D E, Layde R M, Johnson M W, Lyle M A: Treatment of tuberculosis during pregnancy, *Am Rev Respir Dis* 122: 65 (1980).
- 8- Snider D E, Powell K E: Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 144: 589 (1984).
- 9- Toman K: *Tuberculosis Case Finding and Chemotherapy. Questions and Answers*, s. 173, World Health Organisation, Geneva (1979).
- 10- Wilson R: *Tuberculosis, European Respiratory Monograph*, 1. baskı, s. 282, Charlesworth Group, Huddersfield, UK (1997).