

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ VE HASTA TAKİBİ

Şeref ÖZKARA

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Tüberküloz tedavisi konusunda yapılan temel araştırmalar

Dünyada 1970'lere, bazı ülkelerde 1980'lere kadar tüberküloz (TB) hastalarında, 2 ay streptomisin (S), etambutol (E) ve izonyazid (H), devamında da 16 ay H ve E olmak üzere toplam 18 ay tedavi uygulanıyordu (7).

Fox ve Mitchison (6,7) önderliğinde İngiliz Tibbi Araştırma Konsülü (British Medical Research Council = BMRC) tarafından Madras, Hindistan, Doğu Afrika, Hong Kong ve Singapur'da başlatılan büyük çaplı denemelerle ve sonra Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarla tedavinin süresinin kısaltılabileceği gösterilmiştir (4) (BMRC, toplam 70'den fazla ilaç rejimini araştırmıştır):

- Izonyazid ve rifampisin (R) içeren rejimlerle 9 ay tedavi yeterlidir,
- Izonyazid, rifampisin ve pirazinamid (Z) içeren rejimlerle 6 ay tedavi süresinin yettiği anlaşılmıştır,
- Mikroskobisi pozitif bulunan TB hastalarında altı aydan daha kısa süreli tedaviler yeterli değildir.

Yine BMRC'in çalışmalarında intermittent (aralıklı) tedavilerin de günlük tedaviler kadar etkili olduğu bulunmuştur.

- Singapur'da günlük iki ay 4 (H, R, Z ve S), dört ay iki (H ve R) ilaç kullanılarak % 2 nüks saptanırken, Cezayir'de günlük iki ay 4 (H, R, Z ve E), dört ay iki (H ve R) ilaç kullanılarak % 3 nüks görülmüştür; her iki tedavi de altı ayda toplam 180 doz ilaç verilmiştir, tedavi sonrası hastalar 24 ay izlenmiştir.
- Singapur'da günlük iki ay H, R, Z, S ve dört ay haftada üç doz H, R, toplam 114 doz ilaç ile % 2 nüks görülmüştür, hastalar tedavi sonrası 6 ay izlenmiştir;
- Polonya'da iki ay H, R, Z, S günlük ve dört ay haftada iki doz H, R, toplam 96 doz ilaç ile % 0 nüks görülmüştür, tedavi sonrası hastalar 30 ay izlenmiştir.
- Hong Kong'da 6 ay haftada üç doz verilen H, R, Z, E ile % 2, H, R, Z, S ile % 1 nüks saptanmıştır; her iki çalışmanın doz sayısı 78'dir, hastaların tedavi sonrası izlem süreleri 18 aydır.
- Almanya'da haftada iki doz 6 ay süreyle verilen toplam 52 doz H, R, Z, S ile tedavi sonrası 12-48 ayda nüks oranı % 2 bulunmuştur (10).

Yaklaşık 40 yılda yapılan çalışmalarдан şu sonuçlar çıkarılmıştır:

- H, R ve Z varlığında altı aylık tedavilerin yeterli olduğunu; Z yoksa en az 9 ay, R yoksa en az 12 ay tedavi gerektiğini; R ve Z'nin kısa süreli tedavide çok değerli olduğunu;

- Intermittan tedavinin de (haftada üç doz ya da iki doz ilaç verilerek), günlük tedavi kadar etkili olduğunu;
- Z ve/ya da S direnci varlığında, başlangıçta 2 ay H, R, Z ve E ya da S ile, devamında da 4 ay H, R tedavisinin ilaç direnci olmayan hastalardaki kadar başarılı sonuç verdiği;
- Kısa süreli tedaviye hasta uyumunun ve tedavi tamamlama oranlarının daha yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Tüberküloz tedavisinin amaçları

Tüberküloz kemoterapisinin üç hedefi vardır:

1. Tüberküloz basillerini hızla azaltmak: Hastaların dokularını ve bazen de yaşamalarını kurtarır. Tedavinin süresini kısaltır ve bulaşırıcılığı hızla önler.

2. Edinsel ilaç direnci gelişimini önlemek: Yetersiz tedaviler, doğal olarak bulunan ilaca dirençli mutant basillerin artmasına ve böylece tedavi başarısızlıklarının ve nükslerin oluşmasına neden olurlar.

3. Nüksleri önlemek için sterilizasyon: Dokuları sterilize ederek ya da tüberküloz basının sayısını ve canlılığını azaltarak kişinin basile karşı zafer kazanmasını sağlamak amaçtır. Böylece, ilaçlar kesildikten sonra hastalık yeniden ortaya çıkmaz, infeksiyonun yayılması önlenir.

Her grup için, en etkiliden en etkisize doğru ilaçlar sıralanırsa (12):

Erken bakterisidal aktivite: izonyazid, etambutol, rifampisin, streptomisin, pirazinamid.

İlaç direncini önleme: izonyazid, rifampin, streptomisin, etambutol, pirazinamid

Sterilizasyon: rifampin, pirazinamid, izonyazid, streptomisin, etambutol.

Tüberküloz kemoterapisinde hipotetik model

Klinik gözlemlere, hayvan modeli çalışmalarına ve in-vitro çalışmalarına dayanarak oluşturulan bir tedavi modeli hipotezinde, akciğer tüberkülozlu bir hastada dört grup basil olduğu öne sürülmüştür (12).

Mitchison (12) tarafından önerilen bu hipotezdeki basil toplulukları:

A grubu basil topluluğu: Akciğer kavitelerinin içindeki kazeöz döküntülerde bulunan, çok büyük sayıda, hızla çoğalan basilleri içerir. Etkili ilçler $H > S > R > E$.

B grubu basil topluluğu: Yerel asit ortam nedeniyle daha yavaş çoğalan basilleri içerir. Etkili ilaçlar $Z > R > H$.

C grubu basil topluluğu: Arada bir metabolizma ve çoğalma gösteren basilleri kapsar. Bunlar, potansiyel nükslerin kaynağıdır. Etkili ilaçlar $R > H$.

A grubu basillere etkili ilaçların bakterisidal aktivitesi olduğu kabul edilir. **İlaç direncini önlemede** de A grubu basilleri öldüren ilaçlar etkilidir. B ve C grubu basillere etkili ilaçlar **sterilize edici ilaçlar** olarak kabul edilir.

Tüberküloz tedavi ilkeleri

- En etkili, en güvenli ve en kısa süreli tedavi seçilmelidir.
- Kombine ilaç kullanılmalıdır (basillerin duyarlı olduğu ilaçlar).
- İlaçlar düzenli kullanılmalıdır.
- İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır.

Tüberküloz tedavisinde dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri önemsizdir, en önemli faktör ilaçlardır (7). Bu tedavide ilaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır; aksi halde, ilaç direnci ve tedavi başarısızlığı ortaya çıkabilir.

Hastalarda tahammülsüzlik sorunu olmadıkça, bir günlük ilaçlarının tümü bir defada ve tercihan aç karına verilmelidir. Tek defada içmede sorunu olan hastalarda günlük dozlar 2 ya da 3'e bölünebilir. İlaçların bir defada verilmesi ilaç etkisi açısından daha değerlidir, fakat bundan daha önemli olarak, düzenli ilaç içmeye yararı çok fazladır. Çalıştığım klinikte hastalara sabah saat onda ilaçları tek seferde hemşire gözetiminde içirmektedir. Bir yıl içinde ilaçlarını düzenli içmeyen dört hastayı bu yolla saptadık.

Bir ülkede kullanılacak tedavi rejimini Tüberküloz Kontrol Programı belirler ve bu ilaç rejimi, herkes tarafından aynı şekilde ve özenle uygulanır. Aşağıda sıralanan tedaviler, Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından bir uzlaşı çabası sonucu oluşturulmuştur ve bir kitapçık halinde 1998 yılında yayımlanmıştır (15).

Olgu tanımları ve tedavileri:

İzoniyazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), etambutol (E), streptomisin (S) majör ilaçlar ya da birinci grup ilaçlar olarak bilinir; bunların dışında kalan tüberküloz ilaçları minor ya da ikinci grup tüberküloz ilaçlarıdır.

Tüberküloz tanısı kesinleşen hastadan iyi bir öykü alınarak ve önceki tıbbi kayıt ve belgeleri incelenerek aşağıdaki olgu tanımlarından hangisine girdiği değerlendirilir ve bu na göre nasıl tedavi edileceğine karar verilir. Tedavi seçiminde hastanın durumunun değerlendirilmesi olgu tanımları ile yapılmaktadır (5,11,15).

Yeni olgu: Daha önce tüberküloz tedavisi görmemiş ya da bir aydan daha az süre tedavi almış hastalardır. Tedavisinde 2 ay H, R, Z, E ya da H, R, Z, S, idame tedavisi olarak da 4 ay H, R, toplam 6 ay tedavi verilir.

Nüks olgu (relapse): Daha önce tüberküloz tanısı konup tedavisi başarıyla tamamlanmış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir. Bu şekilde başvuran hastanın yaymasında aside-dirençli basil (ARB) negatif ise ve klinik ve radyolojik bulgular ile tüberküloz düşünültiyorsa ayırıcı tanı olanakları olan bir merkeze gönderilir. Başlangıçta 2 ay H, R, Z, E, S, devamında 1 ay H, R, Z, E ve bundan sonra 5 ay H, R, E, toplam 8 ay tedavi verilir.

Tedaviye ara verip dönen olgu: Tedaviye iki ay ya da daha uzun süre ara verip basil pozitif olarak yeniden başvururan hastalardır. Nüks hastalar gibi tedavi edilir. Hem bu grup, hem de nüks hastalarda tedavinin çok yakından izlenmesi gereklidir. Mükünse duyarlılık testi istenmelidir.

Tedavisi başarısız kalmış olgu (failure): Yeni tanı konulmuş ve düzlenli tedavi aldığı bilinen hastada tedavinin başlangıcından beş ay ya da daha sonra alınan balgam örneklerinde yayma, ya da kültür ile basil gösterilen hastadır. Bu hastaların tedavisi, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci grup ilaçlarla yapılır.

Kronik olgu: Nüks, ara verme ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeniden tedavi rejiminin sonunda hala basil pozitif olan hastalardır. Bu hastaların tedavisi, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde ikinci grup ilaçlarla yapılır.

Menenjit, milier ve kemik-eklem tüberkülozu: Başlangıçta 2 ay H, R, Z, E ya da H, R, Z, S, idame tedavisi ise 7 – 10 ay H, R ile, toplam 9-12 ay tedavi yapılır. Bu hasta grubunda da bazı yaynlarda 6 aylık tedavinin yeterli olduğu görülmüştür, fakat hala, taşıdıkları risk nedeniyle 9-12 ay tedavi uygulanmaktadır.

Diger akciğer dışı tüberküloz olguları: Tanının bakteriyolojik ya da histopatolojik olarak konulması önerilir. Başlangıçta 2 ay H, R, Z, E ya da H, R, Z, S, idame tedavisi ise 4 ay H, R ile, toplam 6 ay tedavi yapılır.

Çocuk tüberkülozu: İki ay H, R, Z ve 4 ay H, R olmak üzere 6 aylık tedavi önerilmektedir.

Yayma negatif akciğer tüberkülozu: Bu hastaların ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede tanıamasında yarar vardır. Ülkemizde bu hastalara, yeni olgular gibi 6 aylık tedavi önerilmiştir.

Tedavi kategorileri: Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) resmi dokümanlarındaki (11) bu konu ülkemizde kullanılmamaktadır. Ülkemizde kullanılan ve üzerinde uzlaşı sağlanan tedavi rejimleri, Verem Savaşı Daire Başkanlığı'nın 1998'de yayınladığı kitapçıkta da (15) yazıldığı gibi yukarıda belirtilenlerdir.

Tüberküloz ilaç dozları tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Tüberküloz ilaç dozları (CDC*’den alınmıştır; Haftada 3 ya da 2 doz ilaç, ancak ilaçları içirme sırasında tümüyle gözetim uygulanabilirse verilmelidir).

İlaçlar	Doz (mg/kg) (Maksimum doz)					
	Günlük doz		Haftada 3 doz (gözetimli)		Haftada 2 doz (gözetimli)	
	Erişkin	Çocuk	Erişkin	Çocuk	Erişkin	Çocuk
İNH (Izonyazid)	5 (300)	10-15 (300)	15 (900)	20-40 (900)	15 (900)	20-40 (900)
RIF (Rifampisin)	10 (600)	10-20 (600)	10 (600)	10-20 (600)	10 (600)	10-20 (600)
PZA (Pirazinamid)	15-30 (2 g)	15-20 (2 g)	50-70 (3 g)	50-70 (3 g)	50-70 (4 g)	50-70 (4 g)
MZP** (Morfozinamid)	40 (3 g)	30-60 (3 g)		PZA dozu 1.5 ile çarpılacaktır.		
SM (Streptomisin)	15 (1 g)	20-40 (1 g)	25-30 (1.5 g)	25-30 (1.5 g)	25-30 (1.5 g)	25-30 (1.5 g)
EMB (Etambutol)	15-25	15-25	25-30	25-30	50	50

*Centers for Disease Control and Prevention. Core Curriculum on Tuberculosis, What the Clinician Should Know, Fourth Edition, Atlanta, 2000. DSÖ’nün önerdiği ilaç dozlarında farklılıklar vardır.

** MPZ ülkemizde kullanılmaktadır. DSÖ ya da CDC tarafından önerilen ilaçlar arasında adı yer almamaktadır.

Tüberküloz ilaç dozları tablosu için notlar: 1) Morfozinamid ile pirazinamidin dozları birbirlerinden çok farklıdır. Hastaya verilen hangisi ise, dozun ona göre iyi tarif edilmesi gereklidir. Morfozinamidin dozu pirazinamidin 1.5-2 katı olarak hesaplanır. Ülkemizde morfozinamid preparatları: Morfozid ve Piazolina; pirazinamid preparatları ise Pirazinid ve Piraldina'dır. 2) Bir günde alınacak ilaçların tamamı (bir engel yok ise) bir defada içilmelidir. 3) Streptomisin 60 yaşından büyük hastalara günde 500-750 mg verilmelidir.

Gebeler: Streptomisin dışında diğer ilaçların fettişe bir zararı yoktur. Streptomisin yerine etambutol kullanılabilir. Pirazinamid/morfozinamid için verilerin yetersiz olduğu kabul edilmektedir. Fakat, ilaç direnci olasılığı ve tedavi süresini kısaltma açısından yararı ile kullanımı konusunda bir karara varmakta yarar vardır. Izonyazid alan gebelerin pridoksin kullanımaları önerilir.

Emziren kadınlar: Bütün ilaçlar emniyetli bir şekilde kullanılabilir. Tüberküloz ilaçları anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bebeğe toksik etkisi olmadığı gibi koruyucu etkisi de bulunmamaktadır.

Oral kontraseptif alan kadınlar: Rifampisin oral kontraseptifin etkisini azaltır. Bu nedenle, ya başka bir aile planlaması yöntemi, ya da östrojeni yüksek (50 mikrogram) olan bir kontraseptif alması söylenilir.

Kronik karaciğer hastalığı olanlar: Bu hastaların tedavilerine hastanede başlanması uygundur. Ülkemizdeki hepatit sikligının yüksek olması ve ilaca bağlı hepatit riski nedeniyle başlangıçta karaciğer fonksiyonları incelenerek tedaviye başlanır. Karaciğer hastalığı olanlar, tedavi sırasında biyokimyasal olarak da izlenmelidirler.

Böbrek yetmezliği olanların tedavisi: Bu hastaların tedavisine de hastanede başlanması uygundur. Safra yoluyla atıldıklarından ve metabolitlerinin non-toksik olması nedeniyle izonyazid, rifampisin ve pirazinamid normal dozlarda kullanılabilir. Ağır yetmezlik durumlarında, periferik nöropatinin önlenmesi için izonyazidle beraber pridoksin de vermek gerekir. Streptomisin ve etambutol böbrek yoluyla atılır. Böbrek fonksiyonlarının takip edilebildiği yerlerde, düşük dozlarda kullanılabilir. Kreatinin klirensine göre ayarlama yapılır. Diyalize giren hastalara da ayarlamalar yapılır. Ayarlama, doz değişikliği ve iki doz arasındaki sürenin uzatılması şeklinde olabilir.

TEDAVİ SIRASINDA HASTALARIN TAKİBİ

Tüberküloz tedavisinde ilk etkili rejimlerin (izonyazid, PAS, streptomisin) oluşturulduğu 1950'li yıllarda itibaren en önemli sorunlardan birisinin, hastaların tedavilerini tamamlamamaları olduğu anlaşılmıştır. Bu konuda, çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Eğitim, ücretsiz ilaç, ücretsiz muayene-film-kontroller, hastaya gıda, para ve diğer teşvikler verilmesi, yasal düzenlemeler ve diğer pek çok uygulama yapılmıştır. Her hastanın ilaçlarını gözetim altında, bir sağlık görevlisi (ya da başka bir kişi) tarafından izlenerek içmesinin en etkili yol olduğu anlaşılmıştır ve Dünya Sağlık Örgütü de son 10 yılda doğrudan gözetimli tedavi (directly observed treatment=DOT) yaklaşımını, tüberküloz tedavisinin merkezine yerleştirmiştir.

Bu tedavinin uygulanabilmesi için gereken 1) hükümet kararlılığı, 2) tanının bakteri-yolojik olarak konulması, 3) yeterli ilaç stokunun ve dağıtımının olması, 4) kısa süreli kemoterapi uygulanması ve ilaçların gözetimli içirilmesi ve 5) kayıtların düzgün tutularak belirli aralıklarla sonuçların ve tedavi başarısının analiz edilmesi başlıklarının tümü, tüberküloz mücadelede uygulanması gereken temel stratejiyi belirlemektedir; bu strateji doğrudan gözetimli tedavi stratejisi (directly observed treatment short-course=DOTS) olarak adlandırılmaktadır.

Türkiye'de Verem Savaşı Dispanserleri, hastalara düzenli ilaç içirmek için özel bir yapılanmaya sahiptirler, ilaçları ücretsiz verirler, bütün hizmetleri ücretsiz sağlarlar ve tedaviyi tamamladıktan sonra da sonuçlarını kaydedip rapor ederler. Hastanelerde ve diğer kurumlarda tanı konulan ya da tedavisi başlanan tüberküloz hastalarının sonraki takipleri dispanserlere emanet edilmelidir.

Hekim, tedavisine başlanan her hastaya, ilaçları verilmeden, hastlığın tedavisi, yan etkileri ve tedavinin sürekliliği konusunda temel bir eğitim vermelidir. Bu eğitim, hasta ile, tercihan hasta ve yakınları ile birarada yapılan bir görüşmede yapılmalıdır.

Hastanın ev adresi ve telefonu yanında iş adresi ve en az bir yakınının adresi ve telefon en yakın sağlık müdürlüğüne bildirilir. Sağlık müdürlüğü bu bilgileri, hasta yakınlarının "temaslı taraması"nı yapacak olan ilgili verem savaşı dispanserine gönderir. Dispanser, hastanın tedavisinin takibini üstlenir; tedaviyi tamamlar ve hastanın ülke kayıtlarında yer alması için raporlar.

Dünya'da giderek yaygınlaşan ve tüberküloz hastasının tedavisini garantilemenin en emin yolu olan gözetimli tedavi, ülkemizde bazı hastanelerde ve sınırlı sayıda hastada dispanserlerde uygulanmaktadır. Hastaların tedavilerini tamamlamaları konusunda yapılan bir meta-analizde (3), hastaların kendi kendilerine ilaç yutmaları durumunda tedavi başarısı üçte iki iken, bu oran gözetimli tedavi ile yüzde 80'lere çıkmakta, eğer birlikte bazı teşvik ve destekler de eklenirse yüzde 90'lara çıkmaktadır. ABD'de bütün çabalara karşın tedaviye uyum göstermeyen hastalar için yasal tebdirlər de alınmaktadır (2).

Hastane yatırılarak tedavisi gereken hastalar

Tüm hastalar, mümkün olduğu takdirde, tedavinin başlangıcında hastaneye yatırılır. Tedavinin başlangıç fazında hastaların hastanede yatmaları, basil saçılıkları döneminde izolasyonlarını sağlamak yanında, hem eğitilmelerine, hem de ilaçlarını gözetim altında içmelerine olanak sağlamaktadır. Hastaneye özellikle yatırılması gereken hastalar şunlardır:

- Genel durumu bozuk olanlar
- Hastalığı çok ilerlemiş olanlar
- Ağır ya da sık hemoptizisi olanlar
- Diyabeti olanlar
- Kronik böbrek ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar
- İlaç alerjisi ve ilaca bağlı hepatiti olanlar
- Uyum ve iletişim zorluğu olanlar.

Kontrol muayeneleri

Hastalar tedavi boyunca ayda bir kontrol edilir. Hastaların, her kontrolde, semptomları açısından anamnezleri alınmalı ve tedavi uyumu açısından değerlendirilip, kafasındaki sorular aydınlatılmalıdır. Klinik, bakteriyolojik ve gerekirse radyolojik inceleme yapılır. Akut faz reaktanları, özellikle eritrosit sedimentasyon hızı, hastalık aktivitesinin izlenmesinde kullanılır. Her kontrolde film çekmek gerekmek, fakat mutlaka balgam alınmalıdır.

Başlangıç fazının sonunda (ikinci ayın sonunda) hala ARB pozitif ise, başlangıç fazı aynı ilaçlarla bir ay uzatılır. Üçüncü ayın sonunda da ARB pozitif ise hastanın balgamı direnç testi için laboratuvara gönderilir ve idame tedavisine geçilir.

Tedavinin beşinci ayında basil hala negatifleşmemişse ya da yeniden pozitifleşmişse ya da klinik-radyolojik iyileşme olmamışsa tedavi başarısız kalmıştır. İyileşmeyen hastalara ilaç eklemek yanlış bir uygulamadır. Hasta dirençli tedavi yapan özel bir merkeze sevk edilmelidir.

Başarısız kalan rejime ilaç eklemek yanlış bir uygulamadır. Eklenen yeni ilaçlara da direnç gelişmesine yol açar ve hastanın iyileştirilemez (incurable) bir noktaya gitmesine neden olabilir.

Tedavi kesildiğinde bir film çekilip saklanması, daha sonraki başvurular açısından yararlı olur. Tedavi kesilirken son iki ayda birer balgam alarak, hastanın negatifleştiğini gösterirsek, bu kür olarak kabul edilmektedir; tedavinin bakteriyolojik olarak başarısını gösterdiği için çok değerlidir.

İyileşerek tedavisi kesilen hastalar, 3, 6, 12, 24. aylarda kontrole çağrırlar. Bunun yanında tüberkülozla ilgili yakınmaları olursa, gecikmeden başvurmaları öğütlenir.

Yan etkilere yaklaşım (8)

İlaçların yan etkisi oldukça seyrek görülür. Bu nedenle, rutin laboratuvar testleri yapılması gereksizdir. En sık görülenler, bulantı kusma şeklinde gastrointestinal yan etkileri ve ciltte görülen yan etkilerdir. Daha az sıklıkla vestibüler etkiler ve hepatit görülmüştür. Yan etkiler en sık tedavinin ilk üç ayında görülmektedir.

Hastalara, tedavi başlangıcında kullandıkları ilaçlarla ortaya çıkabilecek en sık yan etkiler anlatılmalıdır. Hastalar, tıbbi personel tarafından en az ayda bir görülmeli ve semptomları konusunda özel olarak görüşülmeli; yan etkileri açısından hastaların öyküleri alınmalı ve fizik muayeneleri yapılmalıdır.

Yan etki semptom ve bulgusu olmayan hastalarda yan etki araştırması için rutin laboratuvar tetkikleri zorunlu değildir. Ancak, ilaç toksisitesini düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, bu toksisitenin varlığını incelemek için uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Olanak varsa hastaların başlangıçta karaciğer enzimleri, bilirubin, serum kreatinini, tam kan sayımı ve trombosit sayımı önerilir. Pirazinamid kullanılıyorsa serum ürik asit düzeyi ölçülmelidir. Etambutol tedavisi verilecek hastalarda da başlangıçta görme keskinliği ve kırmızı-yeşil görme ayrimı değerlendirilmelidir.

Karın ağrısı, bulantı ya da iştahsızlık: ilaçları içme zamanını değiştirmek, hepatotoksisite araştırmak gereklidir.

Cilt reaksiyonları: eksfoliyatif dermatit dışında kalan cilt reaksiyonları genellikle antihistaminiklerle geçebilir.

Periferik nöropati: İNH'a bağlıdır, günde 10 mg B6 vitamininin (pridoksin) eklenmesi ile önlenir. Diyabetli, malabsorbsiyonu olan ve yetersiz beslenen hastalarda B6 vitamini eklenmelidir.

Artralji: Pirazinamide bağlı eklem yakınmaları, intermittan tedavide günlük tedaviye göre daha sık görülür. Semptomatik tedaviye (aspirin vd) iyi yanıt verir.

Grip-benzeri tablo: Rifampisin ile intermittan tedavide görülür; tedavi sürdürülür.

Vücut sıvılarının kırmızı/turuncu olması: Rifampisine bağlıdır, hastaya önceden anlatılması gereklidir.

Rifampisin **karaciğer enzimlerini indükleyerek** bazı ilaçların (örneğin doğum kontrol hapları, anti-epileptik ilaçlar, kortikosteroidler, oral anti-diyabetikler, oral antikoagulan ilaçlar, vd) kandaki düzeylerini düşürür. Bu ilaçların dozlarının ayarlanması gereklidir. Doğum kontrolü için diğer alternatif yöntemler kullanılmalıdır.

Majör yan etkiler: Bu yan etkiler, ilaçların geçici ya da sürekli kesilmesini ve sıklıkla hastanın hastaneye yatişını gerektirir.

Ciltte ya da yaygın **hipersensitivite reaksiyonları**, en sık S, PAS ve tioasetazon ile de olur, R ve Z ile de olabilir. En sık cilt döküntüsü ve ateş ile görülür. Periorbital şişlik, konjunktivit ve titreme, halsizlik, kusma, eklemelerde ağrı, başağrısı, yaygın lenfadenopati, albüminürü, hepatosplenomegali ve seyrek olarak geçici sarılık. Müköz zarları da tutan ciddi ve hatta fatal eksfoliyatif dermatit (Stevens-Johnson sendromu) görülebilir. Nadiren anafilaktik şok gelişebilir. Hastaya verilen bütün ilaçlar kesilir. Hasta, hastaneye sevk edilir. Hastanede sorumlu ilaç/lar saptanır. Desensitizasyon uygulanır ve hastaya allerjik olmayan yeni bir tedavi başlanır. Ciddi reaksiyonların kontrolü için antihistaminikler ve steroid kullanımı gerekebilir.

Görme bozukluğu: Etambutole bağlı ise bir daha bu ilaç asla verilmemelidir.

Hepatit tanısı, hastada karaciğer transaminazlarının ya da bilirubinin artışı ile konur. Semptom olarak bulantı, kusma, karın ağrıları ya da sarılık olursa, kanda karaciğer enzimlerine, bilirubine ve protrombin zamanına bakmak gereklidir. Transaminazlarda tedavi sırasında hafif artış görülebilir. Normalin üst sınırının üç katından fazla artış varsa hepatotoksisite lehine değerlendirilmelidir. İzoniyazid, rifampisin ya da pirazinamid sorumlu olabilir. Bu semptom ve laboratuvar bulgularının bazen viral hepatit ile olduğu gösterilmiştir. Yapılması gereken hastanın ilaçlarının kesilmesi ve hastaneye sevk edilmesidir. Hastanın karaciğer enzimleri normal düzeye gelince aynı ilaçlar hep birlikte başlanır ve genellikle karaciğer bulguları yeniden ortaya çıkmaz. İkinci kez hepatotoksisite çıkan hastalar hastaneye sevk edilir.

Baş dönmesi (vertigo, nistagmus) ve **işitme kaybı** streptomisine bağlı vestibüler hasar ile olabilir. Yaşlı hastalarda çok fazladır. Biriken doz önemlidir.

Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositik purpura rifampisine bağlıdır, rifampisin kesilir ve hastaya bir daha verilmez.

Primer ilaç direncinin tüberküloz tedavisine etkisi

BMRC'nin yaptığı çalışmalarla altı aylık tedavi ile ilk iki ay H, R, Z, E ya da S ve idame döneminde de H, R kullanılması halinde, H ve S'e tek tek ya da birarada direnç olmasının, ilaç direnci olmayan olgularla karşılaşılmasında tedavi başarısında ve nüks oranlarında farklılık saptanmamıştır (13).

Tüberküloz tedavisi konusunda Amerika Birleşik Devletlerinin resmi önerisinde (1), izonyazid direnci yüksek ise inisiyal fazda üç değil dört major ilaçın kullanılması önerilmektedir. Yani, bugün kabul ettığımız, başlangıç fazında dört ilaç içeren tedavi rejimi zaten izonyazid direncini ya da streptomisin direncini hesaba katarak planlanmış bir tedavidir. Tedavinin birinci ayı ile üçüncü ayı arasında bir sürede hastanın antibiyogram sonuçları gelmektedir. Bu antibiyogramlara göre izonyazid, streptomisin, ya da izonyazid ve streptomisine birlikte direnç varsa, tedavide hiçbir değişiklik yapmaksızın, ilaçlara duyarlı hasta gibi tedaviyi sürdürmemiz gereklidir.

Rifampisin direnci varlığında tedavide ciddi sorunlar ortaya çıkmaktadır. BMRC'nin çalışmalarında rifampisin direnci olan toplam 11 hastanın 5'inde tedavi başarısız kalmış, 3'ünde de nüks görülmüştür (13). Daha sonra yapılan çalışmalarla da benzer sonuçlar, yani rifampisin direnci olan hastalarda tedavi başarı oranının düşük olduğu gözlenmiştir. Rifampisin içermeyen rejimlerde kabul edilebilir en kısa tedavi süresinin 12 ay olduğu bulunmuştur (7). Kliniğimizde, ilaç duyarlılık sonuçları gelene kadar dört majör ilaç vermeye devam ediyoruz. Rifampisin direnci gelirse, dört ilacı kesmeden (rifampisini de kesmeden) altı ay devam edip, altı aydan sonra rifampisin içermeyen izonyazid, morfozinamid ve etambutol ile tedaviyi 12 aya tamamlıyoruz. Bu arada hastanın kontrollerinde daha özenli davranıyoruz.

Izonyazid ve rifampisinin her ikisine de direnç ("çok-ilaca dirençli TB", ÇİD-TB = "multidrug-resistant TB", MDR-TB olarak adlandırılmaktadır) varlığında ise tedavinin dirençli hasta tedavisi yapan bir merkeze yollanması önerilir. Çünkü, bu hastaların tedavisi gerçekten karmaşık ve zordur (9).

Tedavi sonuçlarının raporlanması

Neden tedavi sonuçlarını raporlamak gereklidir? Verem savaşının başarısı için en önemli hedef, tüm hastalarda tedaviyi başarıyla tamamlamaktır. Böylece morbidite azaltıldığı gibi, aynı zamanda topluma basil saçacak kaynak olgular da tedavi edilmiş olmaktadır. Verem savaşı dispanserleri hastaların tedavilerinin takibini yapar ve tedavilerini tamamlayıp sonucu rapor ederler. Tedavi sonuçlarının raporlanması Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Birlik tarafından önerilen terimler, ülkemizde de bir yıl içinde mevcut terimlerin yerine kullanılmaya başlanacaktır (14). Bunlar:

Kür: Başlangıçta yayma pozitif hastada, birisi tedavinin idame fazında, diğer tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az iki kez mikroskobiyle balgam negatifliğinin gösterilmesidir.

Tedaviyi tamamlama: Tüberküloz tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılamadığı halde, klinik ve radyolojik bulguları ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmalıdır.

Ölüm: Tedavi sırasında herhangi bir nedenle bir tüberküloz hastasının ölümesidir.

Tedavi başarısızlığı: Tedavisinin 5 ya da 6. ayında hastanın balgam yayma pozitifliğinin saptanmasıdır.

Tedaviyi terk eden hasta: Tedavisi sırasında bir hastanın iki ay ya da daha uzun süre ile ilaçlarını almamasıdır.

Nakil giden: Hastanın başka bir dispanser bölgebine gitmesi nedeniyle tedavi sonuçlarının bilinmemesi durumudur.

Sonuç: Tüberküloz, mutlak olarak iyileştirilebilen bir hastaliktır. Hastayı başıyla tedavi edeceğinizden emin değilseniz, lütfen tedavi etmeyin.

KAYNAKLAR

- 1- American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis infection in adults and children, *Am J Respir Crit Care Med* 149:1359 (1994).
- 2- Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, et al: Short-term incarceration for the management of non-compliance with tuberculosis treatment, *Chest* 112:57 (1997).
- 3- Chaulk CP, Kazandjan VA: Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis, *JAMA* 279:943 (1998).
- 4- Combs D, O'Brien R, Geiter L: USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability-the report of final results, *Ann Intern Med* 112:397 (1990).
- 5- Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A: *Management of Tuberculosis, A Guide for Low Income Countries*, 5. baskı, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (2000).
- 6- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications, *Int J Tuberc Lung Dis* 3 (Suppl 2):S231 (1999).
- 7- Fox W, Mitchison DA: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 111: 325 (1975).
- 8- Girling DJ: Adverse effects of antituberculosis drugs, *Drugs* 23:56 (1982).
- 9- Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis, *N Engl J Med* 329:784 (1993).
- 10- Iseman MD: *A Clinician's Guide to Tuberculosis*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2000).
- 11- Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A, for the Global Tuberculosis Programme, World Health Organization: *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes*, 2. baskı, WHO Geneva (1997).
- 12- Mitchison D: Mechanisms of the action of drugs in the short-course chemotherapy, *Bull Int Union Tuberc* 60: 36 (1985).
- 13- Mitchison DA, Nunn AJ: Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 133:423 (1986).
- 14- Özkarla Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H: *Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Kılavuz* (tartışma için taslak), Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara (1999).
- 15- Verem Savaşı Daire Başkanlığı ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü: *Tüberküloz Hastalarının Tanı-Tedavi ve İzlenmesi*, Ankara (1998).