

TÜBERKÜLOZ VE TEDAVİSİ

The Pharmaceutical Journal
30 Ocak 1988

Tüberküloz, parazitik bir basil olan "Mycobacterium tuberculosis" in neden olduğu bir enfeksiyondur. Basilin diğer bir türü de sığırları etkileyen "Mycobacterium bavis"dir. M.Bovis'in süten insanlara geçmesi pas-torizasyonla önlenebilmiştir.

Tüberküloz dikkate değer bir hastalıktır. Son zamanlarda endüstrileşmiş ülkelerde yayılımı önemli ölçüde azalmıştır fakat gelişmekte olan ülkelerde halen yaygın şekilde bulunmaktadır.

Epidemiyolojik açıdan tüberküloz, basilin hastalık semptomlarını göstermeden vücutta yerleşmesi ve bekleme devresine girmesi şeklinde tanımlanabilir. Bu dönemde vücut sistemlerinin bir veya birkaçı hastalanmıştır. Bu da ancak bakteriyolojik, radyografik ve klinik araştırmalarla belirlenebilir. Bu arada hastalık çoğunlukla akciğerler olmak üzere (Pulmoner tüberküloz) diğer organları da etkiler.

Etiyoloji ve Patofizyolojisi:

Tüberküloz öksürük veya hapşırma sırasında etrafa yayılan ve canlı basili taşıyan su damlacıkları yolu ile bulaşır. Bunlar solunulduğu zaman alveollere i-

nerek çoğalırlar. M. tüberküloz bir parazit'dir. İzolasyonla önlenemez ve sadece ilişki ile geçer.

Primer enfeksiyonda, basil hızlı bir şekilde akciğerlerde çoğalır ve lenf nodüllerine oradan da (kan)-dolaşım sistemine geçer. Böylece basil tüm vücutta yayılır ve canlı fakat baskın olarak uzun yıllar kalabilir. Bu yerler genellikle akciğerler, kemikler, lenf sistemi ve böbreklerdir. Primer enfeksiyon genellikle hastanın bağışıklık sistemi ile kontrol altına alınır. Bakteri, daha sonra birleşip hücre yığını oluşturan makrofajların içlerine alınır (tüberkül). Bu hücre yığını da zaman içinde kireçleşebilir. Primer enfeksiyonu takiben hastalığın yayılması nadirdir. Ancak küçük bebekler gibi risk grupları, immünsistem uyuşmazlığı bulunan veya beslenme yetersizliği olan kişilerle, zayıf düşmüş hastalar, için halen önemini korumaktadır.

Postprimer tüberküloz primerlezyonların reaktivasyonları sonucu oluşmaktadır ve hastanın immüne sistemi henüz sensitize olmuştur ve genellikle lokalizedir. Bu reaktivasyonla hipersensitivite cevabı sağlanabilir. Bu

da etkilenmiş dokularda boşluk oluşmasıyla görülen lokal doku harabiyetine yol açar.

Postprimer enfeksiyondan en çok etkilenen organlar akciğerlerdir ama diğer organlarda etkilenebilirler (örn/kemikler ve böbrekler).

Tüberküloz menenjitli hızlı belirti gösteren önemli bir durumdur.

Yayılımı :

İngiltere ve Gallerde 1983 yılında saptanan oranlar 9,1/100.000 ve 6,9/100.000'dur. Bu oranlar Hindistan'dan göçedenlerde Kafkasya'dan göçedenlere kıyasla 20-25 kez daha fazla Birleşik Krallıkta (UK) bilinen enfeksiyon kaynağı 55 yaş ve üzerindeki beyaz erkeklerdir. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun % 10-15 kadar 6 yaşına kadar enfekte olmakta, 20 yaşında ise fiilen hastalanmaktadır. Ancak herkeste hastalık aktif olarak ortaya çıkmamaktadır. Hindistan'da son zamanlarda görülen hastalık oranı 2000/100.000 ve Güneydoğu Asya'da yaklaşık 300-400/100.000 dir.

Bazı gruplar arasında tüber-



külöz insidansı daha yüksektir. Bunlar Alkolicler, ilaç alışkanlığı olan kişiler, şeker hastaları, çocuk ve gençler, Immün-sistem yetersizliği olanlar Post-gastroktomi geçiren hastalar, silikozlu hastalar ve sigara tiryakileridir.

Belirti ve Semptomları :

Primertüberküloz genellikle hafif, asemptomatik bir hastalıklardan oluşmaktadır. Kendiliğinden çözümlenebilir Postpirimer tüberküloz ise önceleri asemptomatiktir ve gelişmesi yavaş ve sinsi'dir. Semptomlar oluşmaya başlayınca genellikle non-spesifiktir. Kronik öksürük ve bazen de kanlı balgam (hemoptysis) halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, iştahsızlık dispepsi, anksiyete ve depresyon vardır. Bu semptomların genel yapısı teşhisi güçleştirir. Pnömoni teşhisi konmuş problemliler hastalar, hastalık kronikleştiği zaman normal antibiyotik tedavisine cevap vermezler, halsizlik ve kilo kaybıyla karakterizedirler. Diğer olası semptomlar ise göğüs duvarı (pleritic) ağrısı, solunum yetersizliği (dispne) ve sık görülen üşütmelerdir.

Diagnostik testler :

M. Tuberculosis'in teşhisi ya balgamdan alınan kültürün mikroskopik incelenmesiyle veya aktif tüberkülozun diagnostik kültürlerinin yapılmasıyla olur. Basile her zaman balgam kültüründe rastlanmayabilir ve kolaylıkla boyanamaz. Ancak bir kez boyandığında da gerek alkol gerekse asitle dekolorize olmaz

ve bu nedenle bu basilden mikrobiyoloji literatüründe AAFB (Alkol ve Asite Dayanıklı basil) diye sözedilmektedir.

Tedavi için antibiyotik duyarlılık testleri tercih edilmemektedir.

TÜBERKÜLOZUN İLAÇLA TEDAVİSİ :

Tüberküloz set halinde aynı zamanda kullanılan en az iki ilaçtan oluşan bir tedavi şekli gerektirir. Üzerinde çalışılmış ve denenmiş olan bu yöntem, tek ajan tedavisinde problem olan, basillerin dayanıklı suşlarının oluşumunu inhibe etmektedir. Tedavi genellikle 12 ay sürer. Ancak iyi uyunc göstermeyen ve tedavi sırasında sürekli denetim isteyen hastalarda aralıklı tedavi uygulanabilir. Genellikle kullanılan ilaçlar isoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin ve pirasinamid'dir. Özel durumlarda kullanılan diğer ajanlar ise etionamid, sikloserin ve kapreomisin'dir. Para-aminosalisilik asit (PAS) ve tioaseton pahalı oldukları için daha çok gelişmiş ülkelerde kullanılmaktadır.

Profilaksi :

Tüberküloz enfeksiyon riski taşıyan hastalara BCG aşısı tavsiye edilmelidir. Bu grup Asya halkı, hastane çalışanları ve kültür testi pozitif çıkan ama tüberkülin testi negatif çıkan ve 6-8 hafta sonraki testle de negatif reaksiyon vermiş kişilerle ilişkisi olanlardır. Birleşik Krallıkta okul çocuklarına BCG aşısı rutin olarak 11-13 yaşlarında yapılmaktadır. Aşı için daha önceden tüberkülin testi yapılmış

olması ve pozitif sonuç vermesi gerekir. Sonucunda aşı yapılır. Gelişmekte olan ülkelerde yeni doğanların enfeksiyonlara açık olduğu ve tüberkülozunda küçük çocuklarda yaygın olduğu düşünülerek doğum sırasında tüberkülin testi yapılmadan aşı yapılmaktadır.

Göğüs röntgeni normal olan fakat tüberkülin testi pozitif çıkan hastalarla yakın ilişkileri olan kişilere daha önce BCG aşısı uygulanmadı ise kemoprofilaksi lizoniasid ve izoniayid + etambutol ile) uygulanmalıdır.

IZONIAZİD

Izoniazid bir bakteriyel ajanlar ve tolere edildiği takdirde tüm tedavi rejimlerinde ve kemoprofilaksi'de kullanılabilir ilaç oral kullanımda çabuk absorbe olmaktadır. Serebro spinal sıvısı (CSF) ve anne sütü de dahil olmak üzere tüm vücut sıvılarına dağılmaktadır.

Eliminasyonun en önemli bölümü karaciğerde asetilasyonla gerçekleşir. Izoniazid (ve diğer ilaçların) i asetilleme kabiliyeti genetik özelliklere bağlıdır ve hastalar yavaş ve hızlı asetilleyiciler olarak sınıflandırılırlar. Hızlı asetilleyicilerin metabolizması diğerlerine kıyasla 5 kez daha hızlıdır. Etnikköken de asetilleme özellikleri açısından belirleyicidir. Çinler, Japonlar ve Eskimo'lar hızlı asetilleyicilerdir. Kafkaslar ve Asyalılar ise hızlı ve yavaş asetilleyici olarak ayrılırlar. Asetilatör ayırımının özelliği ise şudur. Hızlı asetilleyicilere aralıklı tedavi başarısız olabilir ve karaciğer bozuklukları riski fazladır. Yavaş asetilleyicilerde isoniazide bağlı periferik



nöropati riski çok fazladır. Sürekli tedavide kullanıldığı zaman her sabah kahvaltıdan yarım saat önce 300 mg dozda alınmalıdır. Çocuklar için uygun doz 6 mg/kg'dır. İlaç kombine kullanıma da uygundur. Rifampisinle veya rifampisin + pirazinamid ile kombine halde verilebilir. Bu şekildeki kombine tedavi hastanın uyuncunu arttırmakta ve tek ajanla yapılan rastgele tedaviyi de önlemektedir.

Sürekli tedavi uygulanan hastalara haftada iki veya üç kez izoniazid (14 mg/kg'dan maksimum 1g) diğer ajanlarla kombine halde verilir. (Tablo da gösterildiği gibi) Kemoprofilaksi de izoniazid dozu 1 yıl için günde 300 mg'dır. (Çocuklar için 5-10 mg/kg Renal yetmezlik varsa doz 200 mg/gün'e düşürülebilir. (Kreatinin klerens değeri 10 ml/min). Periferel nöropati problemleri önlemek için günde 10 mg piridoksin verilebilir.

Rifampisin :

Rifampisin de bakterisidal bir ajandır ve izoniazidle birlikte tedavinin temelini oluşturur. İsoniazidten farklı olarak yarı-uykudaki basilleri (yani aktif olarak bölünemeyen organizmaları öldürmektedir. Rifampisin bir çok organizmaya karşı etkili olmakla birlikte genellikle tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır. Rifampisin oral kullanımda hızla absorbe olmaktadır ve vücut sıvılarına yayılmakta menenjler enfleme olduyusa (menenjitte) Beyin omirilik sıvısına geçmektedir. Vücuttan metabolize olarak elimine ol-

maktadır ve büyük bir kısmı safra yoluyla atılmaktadır.

Rifampisin metabolizması için gerekli karaciğer enzimlerini stimüle eder bu da bir çok ilaç etkileşimlerine neden olur. Rifampicin 50 kg'dan fazla hastalara her sabah aç karnına 600 mg lık tek doz olarak 50 kg'dan az hastalara günde 450 mg lık tek doz olarak verilir. Çocuklar için dozlama ise günde 10-20 mg/kg'dır. Bu en fazla 600 mg'a çıkartılabilir. Rifampisin dozu renal yetmezlikten etkilenmez. Aralıklı olarak kullanıldığı zaman düşük miktarda total haftalık dozlar kullanılır ancak bu yöntemle bilinmeyen nedenlerle yan etkiler artmaktadır. Bunun yanında ilacın çok etkili olması kullanımını gerektirmektedir.

Etambütöl

Etambütöl bakteriostatik bir ajandır ve kemoterapinin ilk iki ayında streptomisin oral alternatifi olarak kullanılır. Gastrointestinal sistemden kolaylıkla absorbe olur ve idrar ile atılır. Beyin omirilik sıvısı menenjler enfleme olduğunda) de dahil olmak üzere bir dokuya geçer.

Etambütöl'ün günlük dozu genellikle 15 mg/kg olmakla birlikte çocuklarda tedavinin ilk iki ayında 25 mg/kg dozda verilmesi gerekir. Aralıklı tedavide ise haftada iki kere 50 mg/kg dozda izoniazid ile kombine halde verilir. Uyuncu arttırmak için kombine tabletler kullanılabilir.

Streptomisin

Streptomisin bakterisidal a-

jandır ve oral yolla iyi absorbe olmadığı için Intramüsküler enjeksiyonlar uygulanır. Geçmişte tüberküloz için tek ilaç olarak kabul edilmekteydi. Veriliş yolunun uygunsuzluğu nedeniyle son zamanlarda kullanımını azalmıştır. Halen bazı aralıklı tedavilerde kullanılmaktadır. Dozu genellikle günde 1 g olmakla birlikte olası yan etkileri azaltmak için 40 yaşın üzerindeki hastalarda doz 750 mg'a, 60 yaş üzerindeki kilerde ise 500 mg'a kadar indirilmektedir. Streptomisin vücuttan böbrekler yoluyla atılır. Bu nedenle dozaj tüm renal yetmezlik vakalarında plazma seviyesi dikkate alınarak yeniden ayarlanmalıdır.

Pirazinamid

Pirazinamid bakterisidal bir ajandır. Rifampisin gibi yarı-uykudaki basilleri öldürme yeteneğindedir. Halen ilaç tedavisinin ilk iki ayında diğer ilaçlarla kombine halde kullanılmaktadır. Etkili sterilize edici özelliği nedeniyle toplam tedavi süresini kısaltmaktadır. Pirazinamid oral dozla iyi absorbe olmakta ve beyin omirilik sıvısına iyi geçmesi nedeniyle tüberküloz menenjitinde de kullanılabilir. Metabolize olarak vücuttan atılmaktadır. Kullanılan günlük doz 20 mg-30 mg/kg dir. Maksimum 3 g'a kadar çıkabilir. Bazen pirazinamid izoniazid ve rifampisinle birlikte aralıklı tedavilerde 6 ay kadar haftada 3 kez kullanılmaktadır.

Önemli İlaç Etkileşimleri



Izoniazid ve Fenitoin

Fenitoin ile tedavi olan bazı pileptik hastalara rifampisin ve ildiğinde fenitoin intoksikasyonu görülmektedir. Fenitoin onsantrasyonunun artması metabolizmadaki inhibisyonla olmaktadır ve sadece isoniazidi avas asetillenelerde görülmektedir.

Rifampisin ve Oral Kontraptifler

Birlikte alındıklarında oral ontraseptiflerdeki östrojen ve rogesteron seviyelerini artırır ve bunun sonucu olarak ontrasepsiyon sağlanamaz. Bu edenle hastalara hormonal olayan kontrasepsiyon metotları vsiye edilmelidir.

Rifampisin ve Warfarin

Rifampisinle birlikte alındında warfarinin antikoagulan etkisi belirgin şekilde azalmaktadır. Bunun nedeni buna antikoagulanın metabolizmasındaki tışın neden olduğu sanılmaktadır.

Sık Görülen Advers Reaksiyonlar

Izoniazid: Isoniazidin en sık görülen yan etkisi periferik nöropatidir ancak doz 5 mg/kg'ı çmedikçe bu etki ortaya çıkmaz. 10 mg/gün dozda piridoksin verildiğinde bu etki önlenmektedir. Piridoksin periferik nöropatiye özellikle açık olan kolik ve kötü beslenen hastalarda rutin olarak kullanılır. Diğer advers etkiler arasında uykusuzluk ve bitkinlik ile

seyrek de olsa hepatit sayılabılır.

Rifampisin

Özellikle yaşlı hastalarda gecici bir süre sabah dozundan sonra iştahsızlık ve bulantı sıklıkla görülmektedir. Alkolikler, yaşlı ve daha önce karaciğer hastalığı geçirmiş kişiler ise hepatit riski altındadırlar. Bu kişilerde karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak yapılmalıdır. Hastalar sarılık görüldüğü zaman tedaviyi kesmeleri ve doktora başvurmaları için uyarılmalıdır.

Aralıklı tedavilerde hastaların % 20'sinde hafif zehirlenme belirtileri görülmüştür. Bunlar, sendrom benzeri grip, solunum problemleri, renal yetmezlik ve trombositopenik purpura (deri ve mukozadaki küçük kanamalar) dir.

Etambütol

Etambütol'ün en belirgin yan etkisi görme kaybı ve renk körlüğü ile gelen optik nörit'dir. Tedavi hemen kesilirse bu etkiler genellikle kaybolurlar. Bu nedenle ani görme değişikliklerine karşı hastalar uyarılmalıdır. Yüksek doz veya böbrek yetmezliği bu etkileri ortaya çıkaran nedenler olabilir.

Streptomisin

Ototoksisite ve vestibüler rahatsızlıklar en çok bilinen advers etkileridir ve toksisite serum konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir.

Pirazinamid

Tedavinin ilk haftalarında serumdaki yüksek ürik asit seviyesinden ötürü artralji problemi olabilir fakat bu allopurinol veya indometazin ile tedaviye cevap vermektedir. Pirazinamid gutlu hastalara verilmemelidir. Bu ilaçta çok rastlanan bir etki olmakla birlikte hepatit halen kullanılan dozlarda seyrek rastlanmaktadır.

Radyoloji:

Pulmoner tüberküloz genellikle göğüs röntgeni ile teşhis edilmektedir. En yaygın özelliği yukarı bölgelerdeki leke, boşluk ve kalsifikasyon'dur. Bazı hastalarda lenf nodüllerinin büyümesi de görülebilmektedir. Bu hastalar özellikle küçük çocuklardır ki, bunlarda diğer akciğer patolojileri görülmemektedir. Küçük lezyonlar bazen kaçırılabilir ama temiz bir göğüs röntgeni pulmoner tüberkülozu belirleyebilmektedir.

Tüberkülin testi :

Tüberkülin testi teşhise yardımcıdır.

Mantoux testi: Bu test 0.1 ml'de 1 ile 100 ünite arası tüberkülin PPD (saflaştırılmış protein türevleri) ihtiva eden deri altı enjeksiyonudur. (Normal doz 5 ünite) Reaksiyon enjeksiyondan 48-72 saat sonra görülür. Pozitif reaksiyon-örn/antikorların oluşumu- 10 mm. çapındaki kırmızı halka oluşumu ile belirlenir. Eğer test negatif ise daha yüksek dozda PPD ile tekrarlanabilir.

Heaf (multiple fonksiyon) testi: Bu test için ucunda 6 tane iğnenin dairesel yerleştiği



tabanca şırınga kullanılır ve 2 mg/ml tüberkülin PPD bu şırınga ile verilir. Reaksiyonun cevabı 10 gün sonra okunur. Pozitif sonuç 5 mm çapında sert bir kabartıdır. Tüberkülin testlerinde bazen yanıtıcı negatif sonuçlar görülür. Yanıtıcı pozitif sonuçlar ise daha önce BCG aşısı yapılanlarda veya Mycoplazma enfeksiyonu geçirilenlerde görülür.

Vaka Saptaması :

Vaka saptaması özellikle asemptomatik hastalarda önemli bir teşhis metodudur. Birleşik Krallıkta (UK) vaka saptaması, yüksek risk gruplarının aktif olarak gözden geçirilmesiyle yapılmaktadır.

i) Tüberkülozlu kişi ile temas kesin tüberküloz teşhisi konmuş kişilerin aile çevresinde % 10 oranında tüberküloza rastlanmaktadır.

ii) Afrika ve Asya göçmenleri: Birleşik krallığa geldikten sonra 10 yıl süre ile yüksek risk grubu oluşturmaktadırlar. Bunlar ülkeye kabul edilmişlerse geldiklerinden hemen sonra muayene edilmeli ve BCG ile aşlanmalıdır.

iii) Solunumla ilgili sorunları olan orta yaşlı erkekler: Yukarıda belirtildiği gibi Birleşik Krallıkta tüberküloz vakalarının çoğunluğu 55 yaş ve daha yukarı erkeklerde görülmektedir. Sigara içenlerde görülen kronik bronşit gibi sorunlar, uygun bir ortam oluşturmakta ve hastalığa yol açmaktadır.

iv) Okul çocuklarında pozitif tüberkülin testi: Şiddetli pozitif reaksiyon gösteren çocuklar incelemeye alınmalıdır.

TEB Çeviri ve Araştırma Bürosu

Tablo 1. Tüberkülozun şu andaki tedavi tablosu

Aralıklı Tedavi	Sürekli Tedavi	Toplam Tedavi Süresi
(2 Ay)		
A) Pirazinamid + Rifampisin + İzoniazid + Etambütöl veya Streptomisin (günlük)	Rifampisin + izoniazid (günlük)	6 Ay
B) Rifampisin + İzoniazid + etambütöl veya izoniazid (günlük)	Rifampisin + İzoniazid (günlük)	9 Ay
C) Pirazinamid + Rifampisin + Streptomisin + İzoniazid (günlük)	Pirazinamid + Streptomisin + izoniazid (haftada 2 kere)	8 Ay
D) Pirazinamid + Rifampisin + Etambütöl + İzoniazid (haftada iki kere)		6 Ay

Not: A ve B grubu tedavi yöntemleri, British Thoracic Society (BT) den alınmalıdır. C; ilk iki ay sürekli daha sonra aralıklı yapılabildiği şekilde, D; tüm olarak aralıklı tedavi şeklidir.

Danışma Noktaları (Tavsiyeler)

Etambütöl kullanan hastalar görmelerinde bozukluk olduğu zaman hemen bir sağlık kuruluşuna başvurmaları için uyarılmalıdır. Rifampisin kullanan hastalara ilacın idrarlarını, dışkılarını ve gözyaşlarını boyayabileceği ve yumuşak kaptak lens kullananlarda lensin geçici olarak rengini kaybedeceğini söylemek gerekir. Oral kontraseptif kullanan hastalara rifampisin kullandıkları süre içinde başka doğum kontrol yöntemleri uygulamaları konusunda uyarılmalıdır. Hastalığı yeni teşhis edilmiş hastalarla yakın ilişkisi olan kimselere tüberküloz taraması için sağlık kuruluşlarına başvurmaları önerilmelidir.

TÜBERKÜLOZLA İLGİLİ BİLGİLERİMİZİ YOKLAYALIM

- 1) Tüberkülozlu hastada tüberkülin testini her zaman pozitif çıkar. Doğru/Yanlış ?
- 2) Bakteriyoloji raporlarındaki AAFB ne demektir ?
- 3) Etambütölün en önemli etkisi nedir?
- 4) Tüberküloz insidansı yüksek gruplar hangileridir?
- 5) Tedavinin ilk fazında pirazinamid verildiği takdirde tüberküloz tedavisi ne kadar sürer?
- 6) Rifampisin ve izoniazidin uygun kullanımı boş mide alınmalıdır? Doğru/Yanlış?